

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1565

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Jimmy GRELLIER

le 20 septembre 2017

IMPACT DE LA REPLICATION DU BK VIRUS CHEZ LE DONNEUR VIVANT SUR
L'INFECTION A BK VIRUS EN POST-TRANSPLANTATION RENALE

Directeur de thèse : M. le Professeur Nassim KAMAR

JURY

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU	Président
Monsieur le Professeur Jacques IZOPET	Assesseur
Monsieur le Professeur Nassim KAMAR	Assesseur
Madame le Docteur Catherine MENGELLE	Assesseur
Monsieur le Docteur David RIBES	Suppléant
Monsieur le Docteur Arnaud DEL BELLO	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Étienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHE Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Remerciements

A Monsieur le Professeur Dominique Chauveau,

Président de jury

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous nous faites le très grand honneur de présider notre jury de thèse et de juger notre travail.

Je vous remercie de votre enseignement au cours de mes stages en néphrologie et de vos conseils pour me guider dans les choix des différents stages, tout en respectant et encourageant mes aspirations personnelles.

Merci également de m'avoir aidé dans mes projets de post-internat, bien loin du soleil Toulousain.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

A Monsieur le Professeur Nassim Kamar

Directeur de thèse

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Je te remercie de m'avoir confié ce travail, il y a déjà quatre ans et de m'avoir soutenu et orienté à chacune des étapes pour le finaliser. Merci pour ta rigueur et ton efficacité qui ont permis à ce travail d'aboutir, et même de me faire traverser l'Atlantique pour le présenter.

Je te suis également reconnaissant de ton enseignement de la transplantation, avec toute l'exigence qu'elle réclame, mais aussi de la publication.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

A Monsieur le Professeur Jacques Izopet

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail.

Je vous remercie d'apporter votre expertise et vos connaissances de la virologie pour juger ce travail, auquel votre équipe a apporté une très grande contribution.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

A Madame le Docteur Catherine Mengelle

Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de juger ce travail.

Je vous remercie ainsi que toute votre équipe de votre participation à ce travail ; sans vous il n'aurait pas pu aboutir. Merci de la rapidité de vos réponses et de votre investissement à chacune des étapes.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

A Monsieur le Docteur David Ribes

Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de juger ce travail.

Tu auras été le premier à m'encadrer et à m'enseigner lorsque je suis arrivé, tout jeune interne, à Toulouse. Merci de ton enseignement à toute heure du jour, voire de la nuit... Merci également de ton investissement dans la prise en charge des patients, que cela relève ou non de la néphrologie, tu es toujours disponible pour faire ce qu'il faut, j'espère faire honneur à ton exemple dans ma pratique future.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

Monsieur le Docteur Arnaud Del Bello

Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de juger ce travail.

En tant que premier chef de clinique, tu as été un point de repère salvateur pendant mon premier semestre. Merci pour ton calme et ta patience en toute situation, ton avis mesuré et tes conseils pertinents. J'aurais aimé travailler plus souvent avec toi pour profiter de ton exemple.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect

A tous les néphrologues de Rangueil et Larrey :

Aux docteurs Laurence Lavayssière, Marie-Béatrice Nogier, Olivier Cointault, Antoine Huart, Stanislas Faguer, Laure Esposito, Joëlle Guitard, Bruno Seigneuric, Nathalie Longlune, Asma Allal, Catherine Dupré-Goudable.

Merci de votre aide et de votre enseignement au cours de ces 5 années d'internat

A tous les médecins qui m'ont aidé dans ma formation :

A Marion Vallet, Ivan Tack, Acyl Jaafar Françoise Praddaude et Kenza Mouri, merci de votre enseignement de la physiopathologie et plus encore de votre apprentissage d'une rigueur et d'un raisonnement qui sont d'une grande aide dans de nombreuses situations cliniques. Merci tout particulièrement à Marion et Ivan de m'avoir encadré pour mon mémoire et pour mon Master 2. Travailler avec vous a été un réel plaisir.

A Emilie Léon, merci de m'avoir fait découvrir ce que peut être la néphrologie en dehors du CHU. Merci de ton énergie, de ton enthousiasme, de ta rigueur et de ta compétence, qui m'ont beaucoup inspiré pour ma pratique future.

A Lydie Porte, Alexandra Debard et tous les autres médecins du SMIT, merci de m'avoir montré une autre vision de la médecine, très différente de mes premiers stages et tout à fait complémentaire, je garde un excellent souvenir de ces quelques mois avec vous.

A l'équipe 12 de l'I2MC, merci de m'avoir intégré de manière si bienveillante et accueillante dans votre équipe et de m'avoir initié à la recherche scientifique. Merci particulièrement à Marie, j'ai été ravi de travailler au quotidien avec toi pendant cette année de Master 2.

Aux équipes soignantes : aux infirmières et aide-soignantes de néphrologie, du SMIT et des EFR.

Merci de votre travail, de votre bonne humeur. Ce fut un plaisir de travailler auprès de vous.

A mes co-internes de néphrologie et aux anciens internes devenus chefs,

A Hélène (ou Grande Saucisse) merci de ces moments passés, en stage, en DES, au CUEN en Master 2... Merci de ta bonne humeur et de ton sens de l'humour qui font que travailler est toujours un plaisir quand tu es là !

Merci à Amandine, co-interne du soleil, ravi d'avoir pu enfin travailler avec toi pour ce dernier semestre pas si facile... Bon courage pour ta nouvelle vie de chef.

A Ruben et Nico, les geeks de la néphrologie.

A Eloïse, avec ton calme et ta bonne humeur, tu fais une parfaite chef pour le clan des internes de néphrologie !

Aux plus vieux, les internes devenus chefs ou presque (Julie, Inès, Olivier (les 2), Anne-Laure), bonne route à tous !

Aux plus jeunes (Julien, Anna, Clément, Joseph, Maëva, Mathilde et les autres), bon courage pour votre carrière d'interne puis de néphrologues, et profitez de la vie !

Aux amis de Toulouse,

Elvire, Juliette et Victor, déjà amis ou simples connaissances à Nantes, notre séjour commun à Toulouse a permis de vraiment se connaître. J'espère vous voir bientôt en Alsace !

A Seb, grâce à qui j'ai découvert l'escalade et failli perdre mes poumons plus d'une fois. Même si j'ai du mal à te suivre, j'espère relever d'autres défis avec toi !

A Alex et Thomas, pour ces 6 mois à Cahors et toutes les belles choses depuis (Alex encore pardon pour le lit... Par contre, Thomas, c'était mérité !)

A Fabien, Hugo, Charlotte, Sophie, Marie, Florian, Cyrielle, Marion, Guillaume, merci pour ces moments ensoleillés passés avec vous pendant ces 5 ans.

Aux amis de P1 :

Anthony, plus qu'un ami de P1, un ami de toujours et j'espère que ça continuera comme ça

A Charles et Maëlle

A Ségo et Guitou pour les rires stridents et les jours/nuits « geeks »

A Maria, Pierre et Katia pour ces souvenirs partagés

Aux amis du lycée,

A Clarisse et Antoine (et Eulalie) parce que vous avez toujours été là.

A Adeline et Pablo, Loïc et Virginie, Nadège, Noémie, Jean, Maya, Marco, Vincent, Justine, (et leurs moitiés), parce qu'un si grand groupe qui reste encore uni après tant d'années c'est vraiment chouette (même si ça inonde de mails !)

Aux amis de la fac de Nantes,

A Max, pour tout ce qu'on a partagé (les années de fac, les concours, le stress, Erasmus à Rome, Madagascar, quelques désaccords sur des filles...) t'avoir rencontré et tout ce qu'on a partagé ensemble a largement influencé ce que je suis aujourd'hui... Alors, merci !

A Justine, Julie, JP, Charlotte, Elise, Solenne, pour tous les moments partagés à la fac.

A ma famille :

A mes parents, pour votre aide, votre soutien et votre amour

A mes grands-parents, merci d'être là aujourd'hui

A Fred, merci de m'avoir proposé cette colocation en P1, alors que je quittais tout juste le cocon familial. Passer du temps avec toi m'a fait grandir et a considérablement élargi ma vision du monde, merci pour tout.

A Jean-Jacques, mon parrain, merci d'être là pour moi aujourd'hui. Le courage que tu as eu de reprendre tes études est un bel exemple pour moi.

A Colombe, ma petite sœur, continue de grandir et n'oublie pas que je te soutiendrai quelques soient tes choix.

A Fleur, merci d'avoir été là pour moi au tout début de ces études et tout à la fin grâce à tes corrections avisées de prof ! C'est en partie grâce à toi que je suis là aujourd'hui. Merci à toute ta petite famille, pour sa joie de vivre.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueilli si facilement, et de m'avoir fait découvrir les Antilles (et les punches).

Merci pour votre humour à toute épreuve (« Zo ka fè mwen bwen ri ! ») et à bientôt en Alsace.

A Anne-Charlotte, ce n'est pas la bonne place pour te remercier et il n'y en aurait de toute façon pas assez... Alors juste... Merci. Mwen émé'w.

Sommaire

Honorariat	2
Remerciements	6
Sommaire	14
Introduction	15
Patients et Méthodes	17
Résultats	18
Conclusion	20
Impact of replication of donors' BK virus on posttransplant infections in living-donor transplantation	21
I Introduction.....	22
II Materials and Methods.....	24
A Virological methods.....	25
B Statistical analyses.....	27
III Results.....	28
A BKV replication after kidney transplantation.....	28
B Impact of donor's BKV replication on the recipient's BKV replication.....	29
C Risk factors for BKV replication after kidney transplantation.....	32
D Management and outcomes of BK-virus infection.....	37
IV Discussion.....	39
V References.....	43
Abstract	47

Introduction

La néphropathie associée au virus BK (BKVAN) est une préoccupation majeure en transplantation rénale en raison de son impact sur la fonction du greffon. La primo-infection survient le plus souvent dans l'enfance, suivie d'une répllication persistante dans les voies urinaires. L'excrétion urinaire de BK virus (BKV), dans la population générale, est observée chez 1,2% à 45% des sujets, avec une prévalence croissante avec l'âge. Après transplantation rénale, l'infection par le BKV peut se réactiver chez environ 25 à 35% des patients passant séquentiellement par les stades de BK virurie, BK virémie pour éventuellement entraîner une BKVAN chez environ 10% des patients, alors responsable d'une dysfonction du greffon.

La prévention de la BKVAN repose sur un dépistage régulier par la recherche de « decoy cells » dans les urines ou la PCR quantitative dans les urines et le sérum. À ce jour, la réduction de l'immunosuppression est le seul traitement dont l'efficacité a été établie pour prévenir l'apparition de BKVAN et éviter la progression de la maladie.

Plusieurs facteurs de risque de répllication du BKV après transplantation rénale ont été identifiés. Ils sont liés aux caractéristiques du receveur ou du donneur, au déroulement de la transplantation et aux traitements immunosuppresseurs. Un âge plus avancé et le sexe masculin du receveur sont plus fréquemment associés à une répllication du BKV. Le nombre d'incompatibilités HLA, l'utilisation de sondes urétérales (double J), le retard de reprise de fonction, l'infection par le cytomégalovirus (CMV), l'utilisation de tacrolimus particulièrement

lorsqu'il est associé à l'acide mycophénolique, de stéroïdes ou d'anticorps polyclonaux déplétants, ainsi que les traitements des épisodes de rejet aigu et les protocoles de désensibilisation, notamment pour la transplantation ABO-incompatible ont également été associés à un risque accru de répllication du BKV. Concernant les caractéristiques du donneur, le genre féminin, l'âge avancé, l'ethnie non-caucasienne, un donneur cadavérique, tout particulièrement les prélèvements à cœur arrêté et l'absence de l'allèle HLA-C7 ont été associés à la répllication du BKV. L'identification de facteurs de risque liés aux donneurs suggère qu'une transmission du BKV par le greffon est possible. D'autre part, la BKVAN se développe quasi exclusivement chez les patients transplantés rénaux, bien que d'autres receveurs d'organes reçoivent une immunosuppression plus importante. Cela peut être en lien avec la réponse allo-immune dans le rein transplanté ou bien être dû à la contamination du greffon lui-même par le BKV. Plusieurs études ont trouvé une association entre la répllication du BKV après la transplantation et le statut sérologique des donneurs et receveurs ainsi qu'avec l'excrétion du BKV dans les urines des donneurs.

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'impact de l'excrétion du BKV dans les urines du donneur et du statut sérologique pour le BKV avant la transplantation sur la répllication du BKV pendant la première année post-transplantation, dans une cohorte de patients transplantés à partir d'un donneur vivant. Nous avons de plus cherché à identifier les autres facteurs de risque de répllication du BKV dans notre cohorte.

Ce travail est présenté sous forme d'un résumé en français et d'un article complet soumis pour publication à l'American Journal of Transplantation.

Patients et Méthodes

Nous avons inclus les 126 transplantations rénales avec donneur vivant réalisées dans le service entre juillet 2012 et décembre 2014. Cinq patients ont été exclus : un en raison d'une néphropathie associée au BKV sur son premier greffon, les quatre autres en raison de thromboses vasculaires précoces avec perte du greffon. Cent-vingt et un patients ont donc été inclus au total ; dont 18 (14.9%) ABO incompatible, 14 (11,6%) HLA incompatible et 6 (5%) ABO et HLA incompatible. Ces trois derniers groupes de patients ont bénéficié d'un protocole de désensibilisation comportant des plasmaphérèses, l'administration de rituximab et/ou d'immunoglobulines intra-veineuse. Tous les patients recevaient les prophylaxies habituelles (sulfaméthoxazole-triméthoprime et valganciclovir selon le statut CMV). Des sondes JJ étaient mises en place pour 6 semaines.

La recherche de BKV dans les urines et le sérum était réalisée chez tous les donneurs et receveurs avant la transplantation, puis chez les receveurs à J15, M1, M3, M6, M9 et M12 post-transplantation et en cas de dégradation de la fonction rénale. La sérologie anti-BKV était réalisée chez les receveurs avant la transplantation. Une biopsie rénale était réalisée en cas d'altération de la fonction rénale ou de BK virémie persistante.

La recherche du BKV a été réalisée par PCR par le laboratoire de virologie du CHU de Toulouse. Les sérologies anti-BKV ont été réalisées par l'équipe du Pr Hirsch, à l'institut de Microbiologie Médicale de l'Université de Bâle.

Résultats

Au cours de la première année de suivi, 33 (27.3%) receveurs ont développé une BK virurie, 15 (12,4%) une BK virémie et un seul une néphropathie associée au BKV.

Dix donneurs sur 121 (8,3%) présentaient une répllication du BKV dans les urines avant la transplantation. Aucun n'était BK virémique.

Trente-trois receveurs ont développé une BK virurie en post-transplantation : 7 d'entre eux avaient reçu un rein d'un donneur présentant une BK virurie (7 sur 10 donneurs positifs ; 70%) et 26 d'un donneur sans BK virurie (26 sur 111 donneurs négatifs ; 23%), $p=0,0015$. Le délai de survenue de la BK virurie était significativement plus court pour les receveurs ayant reçu un rein d'un donneur positif (1 [0,5-1] mois contre 3,5 [1-7,5] $p=0,03$). La survie sans BK virurie était également significativement différente ($p<0.0001$).

Quinze receveurs ont développé une BK virémie en post-transplantation : 3 avaient reçu un rein d'un donneur présentant une BK virurie (3 sur 10 donneurs positifs ; 30%) et 12 d'un donneur sans BK virurie (12 sur 111 donneurs négatifs ; 11%), $p=0,08$. La survie sans BK virémie était également significativement différente ($p=0,05$).

Nous avons ensuite comparé les patients ayant développé une infection par le BKV (définie par une répllication urinaire avec ou sans virémie) ($n=33$) aux patients n'ayant pas développé de répllication virale ($n=88$). Une BK virurie positive chez le donneur était un facteur prédictif indépendant de répllication du BKV en post-transplantation (OR 6.53, IC50% 1.46-29.28,

$p=0.01$). Inversement, le statut CMV donneur positif / receveur négatif était un facteur protecteur indépendant (OR 0.2, IC50% 0.04-0.98, $p=0.05$). Concernant l'immunosuppression, seuls les taux résiduels de tacrolimus et l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR à 6 et 12 mois étaient différents ; mais n'ont pas été prises en compte puisque secondaires à la prise en charge de l'infection par le BKV. Ils étaient en revanche identiques dans les deux groupes lors des premiers mois de greffe. La sérologie BKV du receveur en pré-transplantation n'avait pas d'impact sur la survenue d'une infection par le BKV en post-greffe.

Aucune différence n'a été observée en terme de fonction rénale entre les deux groupes, durant la première année de suivi.

Conclusion

En conclusion, nos résultats se résument en trois points :


(i) Près d'un tiers des receveurs présentaient une BK virurie pendant la période d'étude, 12,4% présentaient une BK virémie et un seul patient a développé une néphropathie associée au BK virus ; (ii) Une excrétion urinaire de BK virus a été observée chez 10 donneurs (8,3%); aucun d'entre eux n'était virémique ; (iii) L'excrétion de BK virus dans les urines du donneur était un facteur prédictif indépendant de la réplication du BK virus chez le receveur après la transplantation.

Ainsi, la recherche d'une BK virurie chez les donneurs de rein permet d'identifier des receveurs à haut risque de réplication virale après transplantation et d'adapter en conséquence l'immunosuppression.

Vu permis à imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan


Didier CARRIÉ

Pr Dominique CHAUVEAU
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51
N° RPPS : 10000449693


21.8.17

Impact of replication of donors' BK virus on posttransplant infections in living-donor transplantation

Jimmy Grellier¹, Hans H Hirsh², Catherine Mengelle³, Laure Esposito¹, Anne Laure Hebral¹, Julie Bellière^{1,4}, Jacques Izopet^{3,4,5}, Arnaud Del Bello¹, Nassim Kamar^{1,4,5}

¹ Department of Nephrology and Organ Transplantation, CHU Rangueil, Toulouse, France

² Transplantation & Clinical Virology, Department of Biomedicine (Haus Petersplatz), University of Basel, Basel, Switzerland

³ Laboratory of virology, CHU Purpan, Toulouse, France

⁴ Université Paul Sabatier, Toulouse, France

⁵ INSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

Corresponding author:

Nassim KAMAR, MD, PhD
Department of Nephrology and Organ Transplantation
CHU Rangueil
TSA 50032
31059 Toulouse Cedex 9
France
Tel: +33 5 61 32 23 35
Fax: +33 5 61 32 39 89
E-mail: kamar.n@chu-toulouse.fr

Running title: Donor BK virus, urinary shedding

Abstract word count: 250

Manuscript word count: 3188

Tables: 2

Figures: 4

I Introduction

BK virus-associated nephropathy (BKVAN) can cause kidney-allograft dysfunction after kidney transplantation. Asymptomatic BKV infection is acquired in childhood and establishes as a persistent infection within the urinary tract and can frequently become reactivated¹. Urinary BKV shedding is observed in 1.2-45% of the general population²⁻⁵. The prevalence of urine BKV shedding increases with age⁴. After kidney transplantation, BKV can reactivate in around 25-35% of patients⁶⁻¹⁰ typically proceeding sequentially through the stages of viruria, then viremia, and eventually leading to BKVAN in up to 10% of patients¹¹. Ultimately, it can cause allograft failure.

Prevention of BKVAN relies on regular screening for decoy cells, viruria, and viremia. To date, reducing immunosuppression has been the sole effective evidence-based treatment to prevent the occurrence of BKVAN and to avoid disease progression¹².

Several risk factors for BKV replication after kidney transplantation have been identified. They can be related to the recipients' characteristics, the posttransplant course and immunosuppressive therapy, or the donors' characteristics. An older recipient's age and male gender are more frequently associated with BKV replication¹³. The number of HLA mismatches, the use of a ureteral stent, the occurrence of delayed graft function and cytomegalovirus (CMV) infection, as well as the use of tacrolimus (mainly when combined with mycophenolic acid), the use of steroids, the use of T-cell-depleting agents, treatment of acute-rejection episodes, and desensitization protocols (mainly for ABO-incompatible transplantation) have been also associated with an increased risk for BKV replication¹³⁻¹⁹.

With respect to the donors' characteristics, female gender, older age, non-Caucasian ethnicity, cadaveric donor, and particularly non-heart-beating donors, and the absence of HLA-C7 typing have been most frequently associated with BKV replication^{6,13,18}. The identification of donor-related factors associated with BKV replication suggest that donor-viral transmission is possible. However, BKVAN develops almost exclusively in kidney-transplant patients, although other organ recipients receive even greater doses of immunosuppressive therapy. This could be related to either the allo-immune response in the transplanted kidney or to contamination of the kidney allograft by BKV. Several studies have found an association between BKV replication after transplantation and either pretransplant BKV sero-status²⁰⁻²⁸ or urine BKV shedding in kidney donors^{5,29}.

The aims of our study were to investigate the impact of donors' urinary BKV shedding and pretransplant recipients' anti-BKV status and levels on BKV replication during the first year posttransplantation. We assessed a cohort of living-kidney donors and their paired recipients, and hoped to identify the risk factors for BKV replication.

II Materials and Methods

Between July 2012 and December 2014, 126 living-donor kidney transplantations were performed in our center. Five patients were excluded from the study: one recipient had lost a previous kidney from BKV-associated nephropathy and four patients had experienced graft loss within the first week posttransplantation through vascular thrombosis. Hence, 121 patients were included in this retrospective study. The patients' characteristics are presented in Table 1.

Among the 121 living-donor kidney transplantations, 83 (68.6%) were ABO-compatible HLA-compatible, 18 (14.9%) were ABO-incompatible (ABOi), 14 (11.6%) were HLA-incompatible (HLAi), and 6 (5%) were ABOi and HLai. Patients that were undergoing HLA- or ABO-incompatible transplantation underwent desensitization protocols, including apheresis sessions, rituximab, and/or intravenous immunoglobulins. The numbers of rituximab infusions and apheresis sessions, as well as the apheresis technique, were chosen according to the number of donor-specific antibodies and the mean immunofluorescence intensities for HLai transplantation and the isoagglutinin level for ABOi transplantation.

All patients received prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci*, i.e., sulfamethoxazole-trimethoprim for 6 months. Similarly, all patients at medium risk for cytomegalovirus infection, i.e., seropositive recipients, were given valgancyclovir prophylaxis for 3 months, patients at greater risk for infection, i.e., donor seropositive/recipient seronegative, received valgancyclovir for 6 months. Some patients that underwent a desensitization protocol received ciprofloxacin (dose: 250 mg/d for 3 months) to prevent BKV replication. A ureteral stent was placed for 6

weeks in all patients after transplantation. The mean follow-up period after transplantation was 11.7 ± 1.7 months.

All donors and recipients were tested before transplantation for BK viremia and viruria. Anti-BKV serology was assessed in all recipients at transplantation. After transplantation, urine and blood from all kidney-transplant patients were screened for BKV at day 15 and at months 1, 3, 6, 9, and 12, plus if they presented with impaired kidney function. BKV infection was defined as viral replication in the urine and/or blood. Kidney biopsies were performed if there was impaired kidney function and in all patients that had two consecutive BK viremias at 1-month intervals. In addition, protocol kidney biopsies were performed at 1 year after ABOi and/or HLAi kidney transplantation. Kidney biopsies were analyzed by light microscopy and SV40 staining was performed systematically.

A Virological methods

BKV replication in urine and blood was assessed by PCR. Nucleic acids were extracted from urine and blood samples using a MagNA Pure 96TMinstrument, MagNA Pure 96DNA, and a viral NA small-volume kit[®] (Roche Diagnostics, Meylan, France), according to the manufacturer's instructions (extracted volume: 200 μ L, elution volume: 100 μ L). Detection limit for BKV was 500 copies/mL (2.7 log copies/mL) in the urine and blood.

Serological assays were performed, as described previously³⁰. Briefly, for BKV VP1 virus-like particle (VLPs) production, the recombinant baculovirus vector containing the BKV Dun-lop VP1 gene, was generated using a Bac-to-Bac Baculovirus expression system (Invitrogen, Basel, Switzerland) and transfected into insect *Spodoptera frugiperda* Sf9 cells (American Type Culture

Collection [ATCC], Manassas, VA) in suspension, according to the manufacturer's protocol. VP1 VLPs were purified from cell lysates by CsCl ultracentrifugation. ELISAs were performed as described previously³⁰. Briefly, microtiter plates (Sigma–Aldrich, Buchs, Switzerland) were coated with BKPyV VP1-VLPs (25 ng/well) overnight at 4°C, followed by five washes with H₂O + 0.1% Tween 20 (washing buffer). The wells were then incubated with blocking buffer (150 mM NaCl, 10 mM Tris–HCl [pH 7.4], 1 mM CaCl₂, 4% bovine serum albumin, 0.1% Tween 20) for 2 h at 25°C. Each serum sample was diluted to 1:200 in blocking buffer, and 100 µL was added per well. After 1 h of incubation at 25°C, the wells were washed five times with washing buffer and incubated for 1 h at 25°C with 100 µL/well of 1:10,000-diluted Fc-specific goat anti-human IgG conjugated with peroxidase (Sigma–Aldrich, Buchs, Switzerland). The wells were then washed five times with washing buffer and incubated for 30 min at 25°C with 100 µL of freshly prepared 0.4 mg/mL o-phenylenediamine (Sigma–Aldrich, Buchs, Switzerland). The color reaction was stopped with 50 µL 1-M sulfuric acid per well, and the optical density (OD) was measured at 492 nm, using a Safire II plate reader (Tecan, Maennedorf, Switzerland). All results were recorded after subtracting data obtained from blank wells.

To compare results across plates, OD₄₉₂ values were normalized (nOD) by dividing the OD₄₉₂ of the tested serum by the OD₄₉₂ of a diluted internal laboratory reference serum (with an OD₄₉₂ of close 1.0). The cutoff value that defined a positive serological response was nOD \geq 0.100, abbreviated as, nOD200.

B Statistical analyses

Reported values represent the means (\pm SD) or medians (ranges). Proportions were compared using the chi-squared test. Quantitative variables were compared using the Mann–Whitney non-parametric test or Student’s t-test, as appropriate. To analyze time to positivity of urine or blood, a time-to-event analysis was performed. We used a log-rank test and Kaplan–Meier curves to compare groups. Kidney function after transplantation was assessed using two-way analysis of variance. Independent factors associated with BKV replication were studied using a stepwise multivariate logistic regression model that used initial inclusion criteria with a significance of $p < 0.05$. For this purpose, patients with BKV replication were compared to those without BKV replication in the blood and/or urine, as defined above. A p -value of < 0.05 was considered statistically significant.

III Results

A *BKV replication after kidney transplantation*

During the first year posttransplantation, 33 (27.3%) recipients developed BK viruria: 4.5% by day 15, 12.2% by month (M)1, 13.9% by M3, 17.1% by M6, 13.5% by M9, and 19.4% by M12 (Figure 1). The mean time between transplantation and first BK viruria was 4.3 ± 4.3 months. During the same period, BK viremia developed in 15 (12.4%) recipients: 6.9% by M3, 5.4% by M6, 3.2% by M9, and 5.8% by M12. The mean time between transplantation and first BK viremia was 4.3 ± 2.6 months. Only one patient developed BKV-associated nephropathy at 6 months (0.8%).

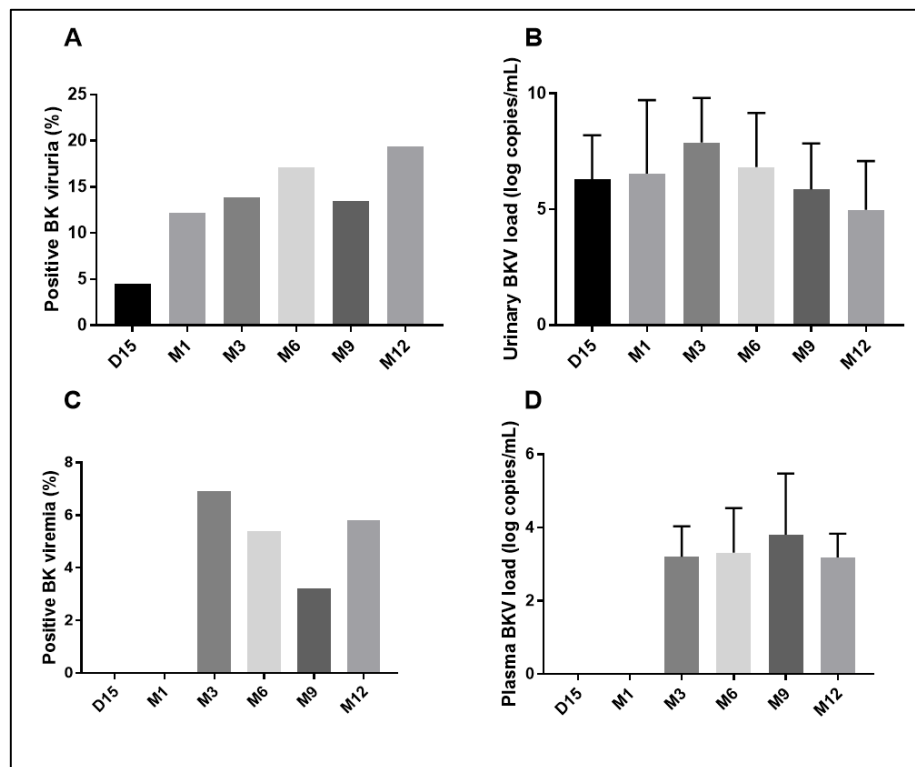


Figure 1. Incidence of BKV infection during the follow-up.

(A) Incidence of BK viruria during the follow-up. (B) Urinary BKV load. (C) Incidence of BK viremia during the follow-up period. (D) Plasma BKV load.

B Impact of donor's BKV replication on the recipient's BKV replication

Ten of 121 (8.3%) donors had BKV replication in the urine before transplantation. None had BK viremia. Their mean BK viruria concentration was 3.6 ± 0.7 log copies/mL. Recipients' kidneys from seven donors with BK viruria developed BK viruria after transplantation whereas recipients of kidneys from the other three donors with BK viruria, did not. Recipients of kidneys from three donors with BK viruria developed BK viremia after transplantation whereas the recipients of kidneys from the other seven donors with BK viruria, did not.

Overall, 33 recipients developed BK viruria after transplantation: 7 had received a kidney from a donor with BK viruria (7/10 positive donors, 70%), and 26 had received a kidney from a donor without BK viruria (26/111 negative donors, 23%, $p = 0.0015$) (Figure 2). The median time to BK viruria was 1 (range: 0.5-1) month in patients that had received a kidney from a positive donor and 3.5 (range: 1-7.5) months in patients that had received a kidney from a negative donor ($p=0.03$). BK viruria-free survival significantly differed between the two groups (Figure 3) ($p < 0.0001$). Among the 33 recipients that had BK viruria after transplantation, 27 were negative at transplantation, 2 were anuric and, consequently, BKV viruria was not assessed; BK viruria was not assessed in 4 patients.

Fifteen recipients developed BK viremia after transplantation: 3 had received a kidney from a donor with BK viruria (3/10 positive donors, 30%) and 12 had received a kidney from a donor without BK viruria (12/111 negative donors, 11%, $p = 0.08$) (Figure 2). The median time to BK viremia was 3 (range: 2-3) months in patients that had received a kidney from a positive donor and 3.5 (range: 3-6.75) months in patients that had received a kidney from a negative

donor ($p=0.2$). BK viremia-free survival also significantly differed between the two groups (Figure 3) ($p=0.05$).

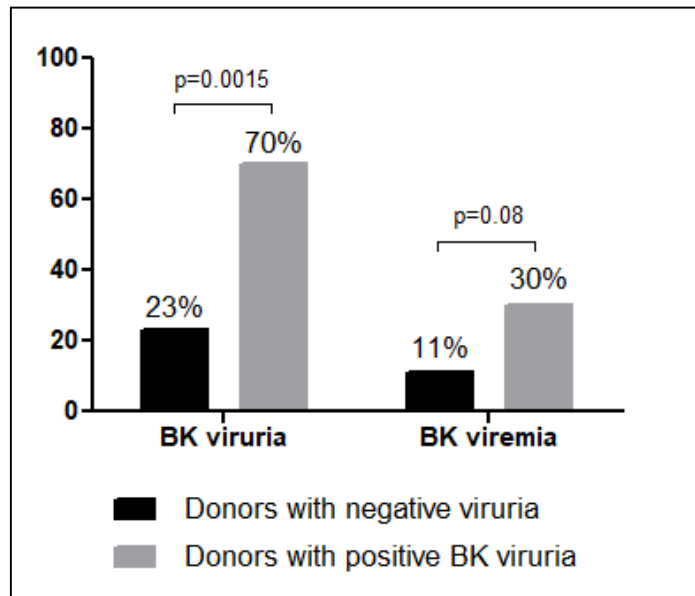


Figure 2. Incidence of BK viruria and viremia according to BKV shedding, or not, in donors' urine.

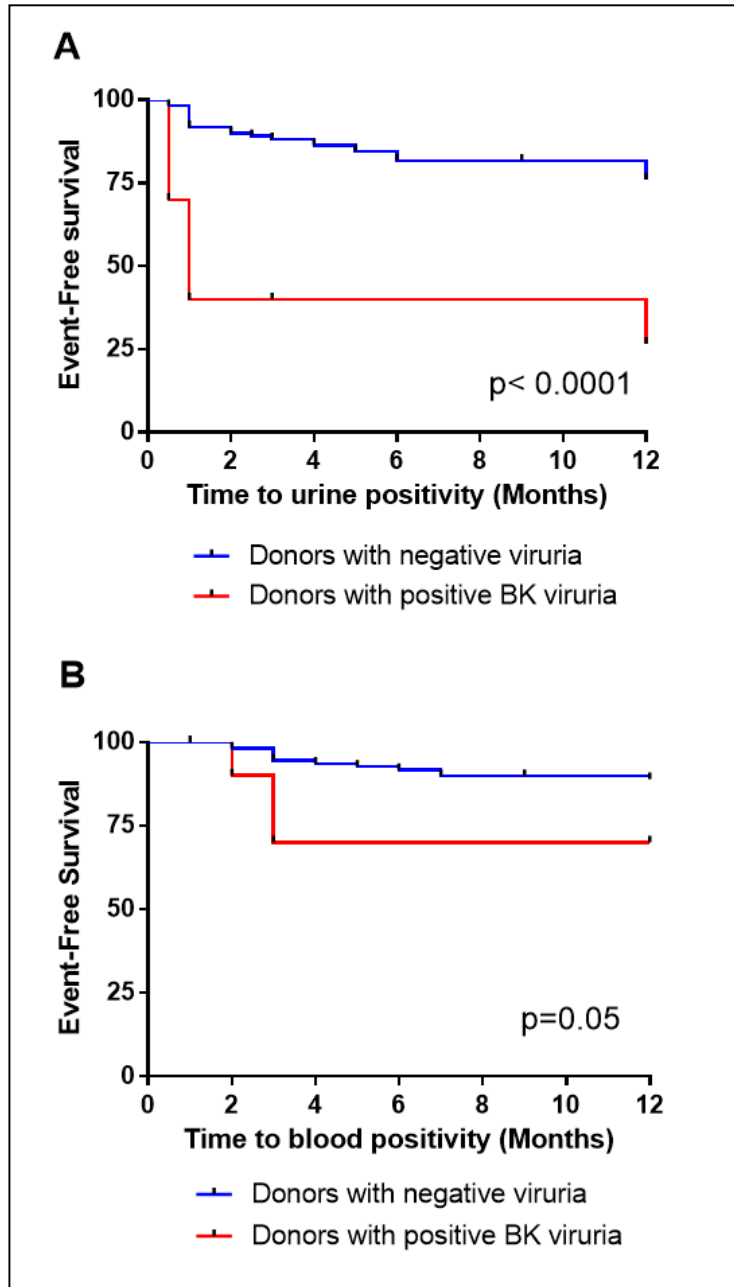


Figure 3. Kaplan-Meier curves of BK status in urine (A) and blood (B) according to time after transplantation.
D+ = BK virus shedding in donors' urine before transplantation

C Risk factors for BKV replication after kidney transplantation

We compared patients that presented with BKV replication in the urine, with and without BK viremia ($n=33$), to those patients that did not have BKV replication ($n=88$). Comparisons between the two groups are presented in Tables 1 and 2. Positive BK viruria in kidney donors occurred significantly more frequently in recipients that developed BKV replication at posttransplantation. Conversely, the proportion of patients that were donor-positive/recipient-negative for CMV was significantly lower for recipients with BKV replication. Recipients' BKV serostatus before transplantation, as well as relative antibody levels, did not vary between the two groups.

With respect to immunosuppressive therapy, no significant difference was observed between the two groups within the first 3 months posttransplantation, which was the median time during which BK viruria occurred. Tacrolimus trough level was significantly lower at months 6 and 12 posttransplantation, and the proportion of patients receiving mammalian target of rapamycin inhibitors was significantly higher in recipients that had BKV replication. These differences in immunosuppressive therapies between the two groups were related to the management of BKV replication. Hence, only donor BKV-replication status and donor/recipient CMV status were included in the multivariate analysis. In this analysis, pretransplant donors' BKV-shedding was an independent predictive risk factor for BKV replication after kidney transplantation (OR 6.53, CI50% 1.46-29.28, $p=0.01$), whereas donor positive/recipient negative cytomegalovirus status was an independent protective factor for BKV replication after transplantation (OR 0.2, CI50% 0.04-0.98, $p=0.05$).

Table 1: Patients' characteristics

	Population (n=121)	Patients with BKV infection (n=33)	Patients without BKV infection (n=88)	p-value
Recipient age (years)	45.2 ± 13.9	46.5 ± 16.5	44.7 ± 12.9	NS
Donor age (years)	50 ± 12.7	51.3 ± 13.5	49.5 ± 12.5	NS
Recipient gender: Male	62.0%	61%	63%	NS
Donor gender: Male	42.1%	36.4%	44.3%	NS
Pre-transplant diabetes	7.4%	9.1%	6.8%	NS
Initial nephropathy				NS
Glomerular disease	35.5%	30.3%	37.5%	
Interstitial or urological disease	13.2%	15.2%	19.3%	
Vascular disease or diabetes	16.5%	24.2%	12.5%	
Genetic disease	17.4%	12.1%	13.6%	
Other	17.4%	18.2%	17.0%	
First transplantation	72.7%	72.7%	72.7%	NS
Anti-HLA sensitized recipients	33.9%	42.4%	30.7%	NS
HLA A/B/DR/DQ mismatches	4 (2-6)	3 (2-4.5)	4 (3-6)	NS
ABOi transplantation	19.8%	21.2%	19.3%	NS
HLAi transplantation	16.5%	24.2%	13.6%	NS
ABOi and/or HLAi transplantation	31.4%	39.4%	28.4%	NS
Delayed graft function*	7.4%	3.0%	9.1%	NS
Cold ischemia time (min)	242 ± 57	243 ± 66	241 ± 54	NS
Warm ischemia time (min)	61 ± 18	62 ± 20	61 ± 18	NS
Donor Positive BK viruria	8.3%	21.2%	3.4%	0.0015
Donor's urine BKV load (log copies/mL)	3.6±0.7	3.5±0.7	4.0±0.9	NS
CMV status				
D+/R+	47.1%	57.6%	43.2%	NS
D+/R-	19.8%	6.1%	25.0%	0.02
D-/R+	12.4%	21.2%	9.1%	NS
D-/R-	20.7%	15.2%	22.7%	NS

EBV status				
D+/R+	92.4%	96.9%	90.8%	NS
D+/R-	2.5%	3.1%	2.3%	NS
D-/R+	5.0%	0.0%	6.9%	NS
D-/R-	0%	0.0%	0.0%	NS
Patients' survival at month 6	100.0%	100.0%	100.0%	NS
Patients' survival at month 12	100.0%	100.0%	100.0%	NS
Grafts' survival at month 3	100.0%	100.0%	100.0%	NS
Grafts' survival at month 6	99.2%	100.0%	98.8%	NS
Grafts' survival at month 12	97.4%	100.0%	96.4%	NS
NODAT	10.7%	12.1%	10.2%	NS
Bacterial infection	40.5%	42.4%	39.8%	NS
Fungal infection	0.8%	3.0%	0.0%	NS
CMV replication	9.1%	3.0%	11.4%	NS
CMV disease	4.1%	0.0%	5.7%	NS
Ciprofloxacin prophylaxis	21.5%	21.2%	21.6%	NS
T-Cell mediated rejection	15.70%	21.2%	13.6%	NS
Acute ABMR	11.6%	12.1%	11.4%	NS
Chronic ABMR	4.1%	0.0%	5.7%	NS

Abbreviations: HLA, human leukocyte antigen; ABOi, ABO incompatible; HLAi, HLA incompatible; DGF, delayed graft function; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; D, donor; R, recipient; NODAT, new onset diabetes after transplantation; ABMR, antibody-mediated rejection; NS, not significant.

*Delayed graft function was defined as the necessity of at least one dialysis session within the first week after transplantation.

Table 2: Comparison of immunosuppressive therapy in kidney-transplant recipients with and without BKV replication

	Population (n=121)	Patients with BKV infection (n=33)	Patients without BKV infection (n=88)	p- value
Induction therapy	94.2%	90.9%	95.5%	NS
Basiliximab	70.2%	63.6%	72.7%	NS
Polyclonal antibodies				
Induction therapy	24.2%	27.3%	23.0%	NS
Acute rejection treatment	4.1%	6.1%	3.4%	NS
Before or after transplantation	27.5%	30.3%	26.1%	NS
Eculizumab				
Duration (weeks)	5.8%	6.1%	5.7%	NS
Cumulative dose (mg)	12.4 ± 11.3	9.5 ± 0.7	13.6 ± 14.8	NS
	6600 (3600-19500)	8700 (8100-9300)	4800 (3600-19500)	NS
Rituximab				
Before transplantation	33.1%	36.4%	31.8%	NS
Induction cumulative dose (mg/m ²)	609 ± 184	656 ± 170	589 ± 189	NS
Acute rejection treatment	6.6%	3.0%	8.0%	NS
Before or after transplantation	37.2%	39.4%	36.40%	NS
Intravenous immunoglobulins				
Before transplantation	15.7%	18.2%	14.8%	NS
After transplantation	6.6%	6.1%	6.8%	NS
Before or after transplantation	18.2%	21.2%	17.0%	NS
Therapeutic apheresis				
	33.9%	36.4%	33.0%	NS
Plasma exchange				
Before transplantation	24.0%	24.2%	23.9%	NS
After transplantation	6.6%	9.1%	5.7%	NS
Before or after transplantation	28.1%	27.3%	28.4%	NS
Number of pretransplant sessions	3.4 ± 2.1	4.3 ± 2.5	3.0 ± 2.0	NS
Number of posttransplant sessions	4.9 ± 3.8	3.0 ± 1.0	6.0 ± 4.8	NS
Total number of PE sessions	4.0 ± 2.9	4.8 ± 2.9	3.8 ± 3.0	NS

Immunoadsorption				
Before transplantation	26.4%	30.3%	25.0%	NS
After transplantation	5.8%	3.0%	6.8%	NS
Before or after transplantation	26.4%	30.3%	25.0%	NS
Number of pretransplant sessions	7.7 ± 6.6	8.7 ± 7.2	7.2 ± 6.6	NS
Number of posttransplant sessions	5.6 ± 1.8	4	5.8 ± 2.0	NS
Total number of IA sessions	8.9 ± 8.4	9.1 ± 7.4	8.8 ± 9.0	NS
Tacrolimus (%)				
Tac C0 at month 1 (ng/mL)	10.0 ± 4.3	9.2 ± 1.9	10.4 ± 4.9	NS
Tac C0 at month 3 (ng/mL)	8.6 ± 2.9	8.0 ± 2.4	8.9 ± 3.0	NS
Tac C0 at month 6 (ng/mL)	7.5 ± 3.1	6.4 ± 3.2	8.0 ± 2.9	0.02
Tac C0 at month 12 (ng/mL)	6.3 ± 2.1	5.3 ± 1.7	6.8 ± 2.1	0.002
Cyclosporin A *				
Cyclosporin C2 at month 1 (ng/mL)	1128 ± 463	1163	1122 ± 507	-
Cyclosporin C2 at month 3 (ng/mL)	766 ± 465	1234	672 ± 452	-
Cyclosporin C2 at month 6 (ng/mL)	986 ± 633	726	1072 ± 746	-
Cyclosporin C2 at month 12 (ng/mL)	581 ± 362	640	566 ± 416	-
Mycophenolic acid				
MPA dose at month 1 (mg/d)	1201 ± 427	1250 ± 440	1181 ± 423	NS
MPA dose at month 3 (mg/d)	1041 ± 265	991 ± 48	1059 ± 305	NS
MPA dose at month 6 (mg/d)	1016 ± 315	976 ± 295	1027 ± 322	NS
MPA dose at month 12 (mg/d)	1017 ± 255	1000 ± 297	1021 ± 246	NS
Use of mTORi				
mTORi at month 1	8.3%	3%	10.2%	NS
mTORi at month 3	11.6%	15.2%	10.2%	NS
mTORi at month 6	14.9%	27.3%	10.2%	0.04
mTORi at month 12	15.7%	30.3%	10.2%	0.01
Everolimus C0				
Everolimus C0 at month 1 (mg/d)	5.7 ± 2.5	4.1	5.9 ± 2.7	-
Everolimus C0 at month 3 (mg/d)	5.5 ± 1.5	5.4 ± 0.9	5.5 ± 1.9	NS
Everolimus C0 at month 6 (mg/d)	5.3 ± 1.6	5.2 ± 2.0	5.4 ± 1.3	NS
Everolimus C0 at month 12 (mg/d)	5.4 ± 2.0	4.9 ± 1.3	5.9 ± 2.6	NS
Sirolimus C0				
Sirolimus C0 at month 1 (mg/d)	12.8		12.8	-
Sirolimus C0 at month 3 (mg/d)	15		15.0	-
Sirolimus C0 at month 6 (mg/d)	6.0 ± 0.5		6.0 ± 0.5	-
Sirolimus C0 at month 12 (mg/d)	15.5	15.5		-

Steroids	97.5%	100.0%	96.6%	NS
Steroid at month 1	97,5%	100,0%	96,6%	NS
Steroid at month 3	89,3%	84,8%	90,9%	NS
Steroid at month 6	89,3%	84,8%	90,9%	NS
Steroid at month 12	85,1%	78,8%	87,5%	NS
Steroid dose at month 1 (mg/d)	10 (10-20)	15 (10-80)	10 (5-60)	NS
Steroid dose at month 3 (mg/d)	5 (2.5-10)	5 (5-10)	5 (2.5-10)	NS
Steroid dose at month 6 (mg/d)	5 (2.5-20)	5 (2.5-10)	5 (2.5-20)	NS
Steroid dose at month 12 (mg/d)	5 (2.5-40)	5 (2.5-10)	5 (2.5-40)	NS
Belatacept	7.40%	3.0%	9.1%	NS
Steroids for acute rejection	19.0%	21.2%	18.2%	NS
Bortezomib for acute AMR	0.8%	0.0%	1.1%	-

Abbreviations: PE, plasma exchange; IA, immunoadsorption; Tac, tacrolimus; MPA, mycophenolic acid; AMR, antibody-mediated rejection; C0, trough level; C2, Concentration 2 hours after intake; NS, not significant.

* Because of the small number of patients no statistical analysis was done.

D Management and outcomes of BK-virus infection

Immunosuppression was modified in the 15 patients with BK viremia at 3.8±1.8 months posttransplantation as follows: (i) tacrolimus dose was decreased to target a trough level of 4-5 ng/mL and patients were converted from mycophenolic acid to everolimus, with ($n=4$) or without ($n=4$) intravenous immunoglobulins (IVIg); (ii) tacrolimus dose was decreased to target a trough level of 4-5 ng/mL, with ($n=1$) or without ($n=2$) IVIg; (iii) patients were converted from mycophenolic acid to everolimus, with ($n=1$) or without ($n=1$) IVIg; (iv) mycophenolic dose was decreased ($n=1$); or (v) IVIg was given alone ($n=1$).

Overall, seven patients (47%) received IVIg. No patient was given leflunomide or cidofovir. After immunosuppression was modified, BK viremia and viruria became negative in four patients. BK viremia with persistence viruria was observed in seven patients. Three patients had persistent BK viremia and viruria, and one patient developed BKVAN. At 1 year posttransplant, 100% of patients and 97.5% of transplanted grafts had survived. Three grafts were lost, related to acute antibody-mediated rejection ($n=1$), T-cell-mediated rejection ($n=1$), and chronic antibody-mediated rejection ($n=1$). No difference in kidney function was observed between the two groups during the 1-year follow-up (Figure 4).

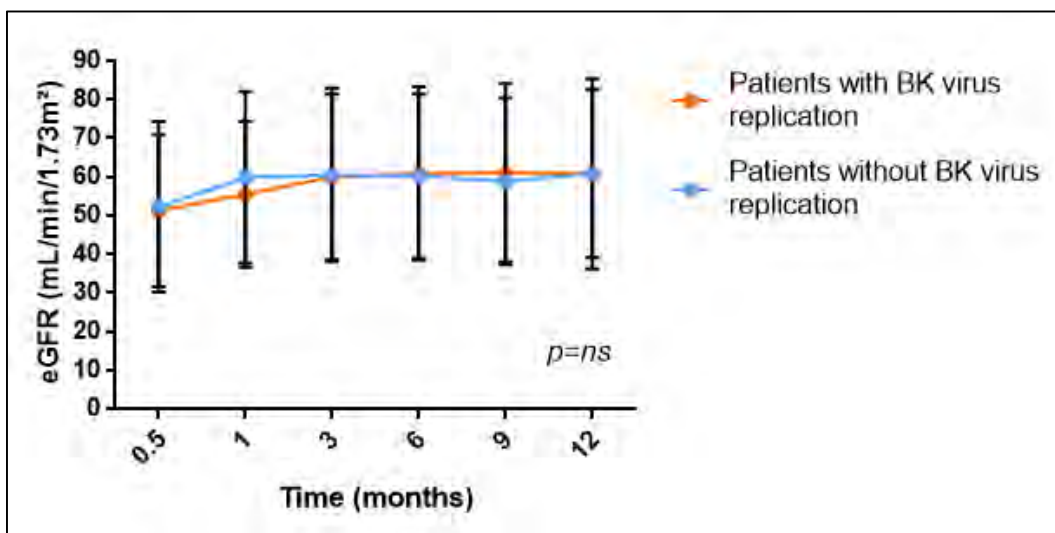


Figure 4. Change in glomerular-filtration rate after transplantation according to BK-virus status.

IV Discussion

In this study, we aimed to assess the impact of donors' BKV shedding and BKV serostatus on BKV replication during the first year posttransplant in a cohort of 121 living-donor kidney-transplant patients. Our findings were threefold: (i) nearly one-third of kidney recipients presented with BK viruria during the study period, 12.4% presented with BK viremia, but only one patient developed BKVAN; (ii) BKV urine shedding was observed in 10 donors (8.3%); and (iii) donors' BKV urine shedding was an independent predictive factor for BKV replication after transplantation.

The incidences of BK viruria and viremia observed in our study are similar to data from previous publications⁶⁻¹⁰. Only one patient developed BKVAN (0.8%). The incidence of BKVAN in our study is at the lower data range compared to previous reports¹¹. This could be related to the relatively short 1-year follow-up, to the systematic screening of BKV in our center, and/or the modified immunosuppression regimens of patients presenting with BK viremia.

The prevalence of urine BKV shedding in the general population and in kidney donors ranges from 1.2-45%^{2-5,10}. Several studies have suggested that donors could be the origin of BKV infection. Bohl et al. analyzed 20 pairs of kidneys and found that, in six cases, both kidneys from the same donor were concordant for BKV infection and had matched sequences of segments of *NCCR* and *VP1* genes⁶. In another study, 20 donor-recipient pairs were analyzed; sequences in the BKV typing region were identical between the donor and recipient¹⁰. In addition, in two donor-recipient pairs, recipients' BKV was replaced by the donors' BKV after transplantation¹⁰.

In living-donor kidney transplantation, analyses of polymorphism sequences found the same viral subtype in matched donors and recipients ^{29,31,32}. More recently, an analysis of 21,575 mate kidneys revealed that in 174 cases (0.8%) both mate kidneys were treated for BKV ¹³. In our study, 10 of 121 kidney donors (8.3%) had BK viruria. Pretransplant urinary BKV shedding in the donor was a strong and independent risk factor for posttransplant BKV replication in the urine and/or blood.

BKV infection occurred earlier after transplantation in recipients of kidneys from a donor with urine BKV shedding. Schwarz et al. identified that pretransplant urinary BKV shedding from a donor or recipient was a significant risk factor for posttransplant viruria and viremia ²⁹. Verghese et al. reported that both donor ⁵ and recipient urinary-BKV replication ³³ was associated with the recipient's BKV viremia. However, the association between pretransplant urinary BKV shedding and posttransplant replication is not confirmed. In the present study, none of the kidney recipients had detectable BK viruria at transplantation. Another studie have failed to find an association between pre-transplant recipients' BKV replication and a post-transplant infection ⁸.

Several groups have studied the impact of donors' and recipients' BKV serology status on posttransplant BKV replication. Several studies report an increased risk of BK viremia and BKVAN when the donor is BKV seropositive and the recipient is BKV seronegative ^{6,20,21,24}, whereas the risk is decreased in BKV-seropositive recipients ^{22,23,28}.

More recently, Wunderink et al. found than 95% of donors and recipients were BK seropositive before transplantation and that BKV serostatus was not associated with

posttransplant viremia or BKVAN ²⁷. However, they hypothesized that the level of donor-BKV sero-reactivity reflected the infectious load of the transplanted kidney. They measured pretransplant levels of IgG in donors and recipients, and found that only the donors' BKV sero-reactivity was an independent predictive factor for posttransplant BK viremia and BKVAN ²⁷. In addition, the risk of viremia was strongly increased when the donors' sero-reactivity was high and the recipients' was low ²⁷.

In a pediatric cohort, Ali et al. found that a recipient's low anti-BKV titer was associated with an increased risk of early BKV infection at posttransplantation, particularly in the context of a donor with a high anti-BKV titer ²⁶. Hence, the roles of donors' and recipients' serostatus and sero-reactivity remain controversial. In the present study, we found, as did Wunderink et al. ²⁷, that 91% of recipients were seropositive for BKV. Neither BKV serostatus nor serology titers had an impact on BKV replication. Unfortunately, we were not able to determine the donors' serostatus.

Similar to the study by Radtke et al. ³⁴, we did not find an association between maintenance immunosuppression and posttransplant BKV replication. Most of our patients received tacrolimus, mycophenolic acid, and steroids. The use of mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) has been identified as a protective factor against BKV replication ^{13,35,36}. In our study, very few patients were given mTORi soon after transplantation. Conversely, in patients that had persistent BKV viruria or viremia, conversion from mycophenolic acid to mTORi was done. Desensitization protocols used for HLAi and/or ABOi have often been associated with an increased risk of BKV infection ^{15,37,38}. This was not the case in our study.

In vitro studies^{39,40} and retrospective clinical studies suggest a protective role for fluoroquinolones against BKV replication. However, a prospective randomized trial showed that a 3-month course of levofloxacin, given to kidney-transplant patients receiving standard immunosuppression, did not prevent BK viruria⁴¹. In heavily immunosuppressed patients, 3 months of ciprofloxacin treatment failed to prevent BKV infection⁴². A recent meta-analysis that included eight studies, found no protective effect of fluoroquinolones against BKV⁴³. This was also the case in our study.

We found that donor CMV seropositive/recipient CMV seronegativity was a protective factor against BKV replication. It has been previously shown that the risk of BKV viremia and BKVAN is increased in seropositive CMV recipients^{44,45}. The mechanism by which the CMV status may influence BKV replication is unknown. It has been suggested that the recipient's seropositive CMV status may trigger an immune response within the allograft, which may predispose it to other opportunistic viral infections. However, these findings need to be confirmed.

Our study has several limitations: it was retrospective and included a relatively small number of patients. In addition, BKV serology was not assessed in the donors. Nevertheless, as previously reported, nearly 95% of donors are seropositive²⁷. Finally, we did not compare the viral subtypes in matched donors and recipients.

In summary, our results suggest that screening living-kidney donors for BKV can identify recipients at high risk for BKV replication after transplantation and enable immunosuppression to be adapted accordingly.

V References

1. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):611-623.
2. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199(6):837-846.
3. Chehadeh W, Kurien SS, Nampoory MR. Molecular Characterization of BK and JC Viruses Circulating among Potential Kidney Donors in Kuwait. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1-7. doi:10.1155/2013/683464.
4. Zhong S, Zheng H-Y, Suzuki M, et al. Age-Related Urinary Excretion of BK Polyomavirus by Nonimmunocompromised Individuals. *J Clin Microbiol*. 2007;45(1):193-198. doi:10.1128/JCM.01645-06.
5. Verghese PS, Schmelting DO, Knight JA, Matas AJ, Balfour HH. The impact of donor viral replication at transplant on recipient infections posttransplant: a prospective study. *Transplantation*. 2015;99(3):602-608. doi:10.1097/TP.0000000000000354.
6. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, et al. Donor Origin of BK Virus in Renal Transplantation and Role of HLA C7 in Susceptibility to Sustained BK Viremia. *Am J Transplant*. 2005;5(9):2213-2221. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01000.x.
7. Saundh BK, Baker R, Harris M, Smith MPW, Cherukuri A, Hale A. Early BK Polyomavirus (BKV) Reactivation in Donor Kidney Is a Risk Factor for Development of BKV-Associated Nephropathy. *J Infect Dis*. 2013;207(1):137-141. doi:10.1093/infdis/jis642.
8. Bicalho CS, Oliveira RR, Pierrotti LC, et al. Pretransplant shedding of BK virus in urine is unrelated to post-transplant viruria and viremia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. April 2016. doi:10.1111/ctr.12752.
9. Viscount HB, Eid AJ, Espy MJ, et al. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy. *Transplantation*. 2007;84(3):340-345. doi:10.1097/01.tp.0000275205.41078.51.
10. Schmitt C, Raggub L, Linnenweber-Held S, Adams O, Schwarz A, Heim A. Donor origin of BKV replication after kidney transplantation. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2014;59(2):120-125. doi:10.1016/j.jcv.2013.11.009.
11. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-Associated Nephropathy in Renal Transplantation: Interdisciplinary Analyses and Recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-1286. doi:10.1097/01.TP.0000156165.83160.09.
12. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010;10(12):2615-2623. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03310.x.

13. Thangaraju S, Gill J, Wright A, Dong J, Rose C, Gill J. Risk Factors for BK Polyoma Virus Treatment and Association of Treatment With Kidney Transplant Failure: Insights From a Paired Kidney Analysis. *Transplantation*. 2016;100(4):854-861. doi:10.1097/TP.0000000000000890.
14. Thomas A, Dropulic LK, Rahman MH, Geetha D. Ureteral stents: a novel risk factor for polyomavirus nephropathy. *Transplantation*. 2007;84(3):433-436. doi:10.1097/01.tp.0000269616.21698.10.
15. Becker LE, Siebert D, Süsal C, et al. Outcomes Following ABO-Incompatible Kidney Transplantation Performed After Desensitization by Nonantigen-Specific Immunoabsorption. *Transplantation*. 2015;99(11):2364-2371. doi:10.1097/TP.0000000000000753.
16. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *Am J Transplant*. 2005;5(3):582-594. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00742.x.
17. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication. *Transplantation*. 2008;86(4):521-528. doi:10.1097/TP.0b013e31817c6447.
18. Gonzalez S, Escobar-Serna DP, Suarez O, Benavides X, Escobar-Serna JF, Lozano E. BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: An Approach Proposal and Update on Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Transplant Proc*. 2015;47(6):1777-1785. doi:10.1016/j.transproceed.2015.05.010.
19. Huang G, Wang C, Luo X, et al. [Analysis on BK virus associated nephropathy related risk factors in renal transplant recipients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(38):3124-3127.
20. Andrews CA, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, Rubin RH. A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *J Infect Dis*. 1988;158(1):176-181.
21. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, et al. Donor and Recipient BKV-Specific IgG Antibody and Posttransplantation BKV Infection: A Prospective Single-Center Study. *Transplant J*. 2013;95(6):896-902. doi:10.1097/TP.0b013e318282ba83.
22. Ginevri F, De Santis R, Comoli P, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation*. 2003;75(8):1266-1270. doi:10.1097/01.TP.0000061767.32870.72.
23. Smith JM, McDonald RA, Finn LS, Healey PJ, Davis CL, Limaye AP. Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2004;4(12):2109-2117. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00629.x.
24. Andrews C, Shah KV, Rubin R, Hirsch M. BK papovavirus infections in renal transplant recipients: contribution of donor kidneys. *J Infect Dis*. 1982;145(2):276.

25. Bohl DL, Brennan DC, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Major EO, Storch GA. BK virus antibody titers and intensity of infections after renal transplantation. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2008;43(2):184-189. doi:10.1016/j.jcv.2008.06.009.
26. Ali AM, Gibson IW, Birk P, Blydt-Hansen TD. Pretransplant serologic testing to identify the risk of polyoma BK viremia in pediatric kidney transplant recipients: BKV serology in pediatric kidney transplants. *Pediatr Transplant*. 2011;15(8):827-834. doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01583.x.
27. Wunderink HF, van der Meijden E, van der Blij-de Brouwer CS, et al. Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. June 2016. doi:10.1111/ajt.13880.
28. Bijol V, Cimic A, Viscidi RP, Hymes LC. Pretransplant IgG antibodies to polyoma BK virus in pediatric renal transplants: Pretransplant IgG antibodies to BK virus. *Pediatr Transplant*. 2010;14(2):224-227. doi:10.1111/j.1399-3046.2009.01201.x.
29. Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Framke T, Haller H, Schmitt C. Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation: *Transplantation*. December 2015;1. doi:10.1097/TP.0000000000001066.
30. Kardas P, Leboeuf C, Hirsch HH. Optimizing JC and BK polyomavirus IgG testing for seroepidemiology and patient counseling. *J Clin Virol*. 2015;71:28-33. doi:10.1016/j.jcv.2015.07.305.
31. Vera-Sempere FJ, Rubio L, Felipe-Ponce V, et al. Renal Donor Implication in the Origin of BK Infection: Analysis of Genomic Viral Subtypes. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2378-2381. doi:10.1016/j.transproceed.2006.08.049.
32. Rubio LA, Vera-Sempere FJ. BK Viral Genotype Identification of a Renal Donor and Their Recipient Pair: *Transplantation*. 2006;82(7):986-987. doi:10.1097/01.tp.0000238697.40945.cb.
33. Verghese PS, Schmeling DO, Filtz EA, Matas AJ, Balfour HH. The impact of recipient BKV shedding before transplant on BKV viremia, DNAemia, and nephropathy post-transplant: A prospective study. *Pediatr Transplant*. 2017;21(5):e12942. doi:10.1111/petr.12942.
34. Radtke J, Dietze N, Fischer L, et al. Incidence of BK polyomavirus infection after kidney transplantation is independent of type of immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):850-855. doi:10.1111/tid.12611.
35. Suwelack B, Malyar V, Koch M, Sester M, Sommerer C. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen. *Transplant Rev Orlando Fla*. 2012;26(3):201-211. doi:10.1016/j.trre.2011.05.002.
36. Tohme FA, Kalil RS, Thomas CP. Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2015;17(1):66-72. doi:10.1111/tid.12347.

37. Kauke T, Klimaschewski S, Schoenermarck U, et al. Outcome after Desensitization in HLA or ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients: A Single Center Experience. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146075. doi:10.1371/journal.pone.0146075.
38. Schachtner T, Stein M, Reinke P. ABO desensitization affects cellular immunity and infection control after renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2015;28(10):1179-1194. doi:10.1111/tri.12616.
39. Ali SH, Chandraker A, DeCaprio JA. Inhibition of Simian virus 40 large T antigen helicase activity by fluoroquinolones. *Antivir Ther*. 2007;12(1):1-6.
40. Sharma BN, Li R, Bernhoff E, Gutteberg TJ, Rinaldo CH. Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary human kidney cells. *Antiviral Res*. 2011;92(1):115-123. doi:10.1016/j.antiviral.2011.07.012.
41. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(20):2106-2114. doi:10.1001/jama.2014.14721.
42. Lebreton M, Esposito L, Mengelle C, et al. A 3-month course of ciprofloxacin does not prevent BK virus replication in heavily immunosuppressed kidney-transplant patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2016;79:61-67. doi:10.1016/j.jcv.2016.04.004.
43. Song T-R, Rao Z-S, Qiu Y, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in preventing BK polyomavirus infection after renal transplant: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32(3):152-159. doi:10.1016/j.kjms.2016.01.004.
44. Pai D, Mann DM, Malik A, Hoover DR, Fyfe B, Mann RA. Risk Factors for the Development of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2015;47(8):2465-2469. doi:10.1016/j.transproceed.2015.08.006.
45. Jacobi J, Prignitz A, Büttner M, et al. BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition. *BMC Nephrol*. 2013;14(1):1.

Abstract

Impact of replication of donors' BK virus on posttransplant infections in living-donor transplantation

Several risk factors for BKV replication after kidney transplantation were described. The aims of our study were to investigate the impact of donors' BKV shedding and its replication during the first year posttransplant in a cohort of living-kidney donors and their paired recipients, and to identify risk factors for BKV replication ($n=121$). All donors were tested before transplantation and recipients were tested before and after transplantation for BK viremia and viruria. During year 1 posttransplantation, 33 (27.3%) recipients developed BK viruria, 15 (12.4%) recipients developed BK viremia, and one developed BK-virus-associated nephropathy (0.8%). Mean times between transplantation and first BK viruria and viremia were 4.3 ± 4.3 and 4.3 ± 2.6 months, respectively. Ten of 121 donors (8.3%) had BKV replication in the urine before transplantation. None had BK viremia. Overall, 33 recipients developed BK viruria after transplantation: 7 had received a kidney from a donor with BK viruria (7/10 positive donors), and 26 had received a kidney from a donor without BK viruria (26/111 negative donors; $p= 0.0015$). Fifteen recipients developed BK viremia after transplantation: 3 received a kidney from a donor with BK viruria (3/10 positive donors, 30%) and 12 had received a kidney from a donor without BK viruria (12/111 negative donors, 11%; $p= 0.08$). At pretransplant, donors' BKV shedding was an independent predictive risk-factor for BKV replication after kidney transplantation (OR 6.53, CI50% 1.46--29.28, $p=0.01$). Hence, screening living kidney donors for BKV enabled identification of patients at high risk for BKV replication after transplantation and to adapt immunosuppression accordingly.

IMPACT DE LA REPLICATION DU BK VIRUS CHEZ LE DONNEUR VIVANT SUR L'INFECTION A BK VIRUS EN POST-TRANSPLANTATION RENALE

RESUME EN FRANÇAIS :

L'objectif de notre étude était d'étudier l'impact d'une réplication urinaire du BK virus chez le donneur sur la survenue d'une réactivation en post-transplantation rénale.

Cent vingt-et-un patients transplantés à partir d'un donneur vivant et leurs donneurs ont été inclus et évalués par PCR pour la recherche de BK virus dans le sang et l'urine avant et dans l'année suivant la transplantation.

Soixante-dix pourcent des receveurs ayant reçu un rein d'un donneur BK virurique ont développé une réplication du BKV contre 23% des receveurs dont le donneur était négatif ($p=0.0015$). La réplication du BKV dans les urines du donneur était un facteur de risque indépendant de réplication du BKV après une transplantation rénale (OR 6,53, CI50% 1,46-29,28, $p=0,01$).

En conclusion, le dépistage d'une BK virurie chez les donneurs de rein permet d'identifier des patients à haut risque de réplication en post-transplantation.

TITRE EN ANGLAIS : Impact of replication of donors' BK virus on posttransplant infections in living-donor transplantation

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée Clinique

MOTS-CLÉS : Transplantation rénale, donneurs vivants, BK virus, polyomavirus, infection, survie rénale, survie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : M. le Professeur Nassim KAMAR