

Insights from the BKEVER Trial comparing everolimus versus mycophenolate mofetil for BK Polyomavirus infection in kidney transplant recipients

Publication : Caillard S et al. *Kidney International*. 2025 107, 338-347.

DOI : [10.1016/j.kint.2024.09.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.09.018)

Mots-clés : BK virus – RCT – Inhibiteurs du mTOR.

Introduction

Le polyomavirus BK (vBK) est un virus à ADN de petite taille, non enveloppé, appartenant à la famille des *Polyomaviridae*. L'infection primaire survient généralement dans l'enfance et reste asymptomatique. Après cette primo-infection, le virus établit une latence principalement dans les cellules tubulaires rénales et l'urothélium. On estime que 60 à 80 % de la population générale et donc des donneurs d'organe est séropositive pour le vBK. Chez les patients transplantés rénaux, environ 30 à 40 % développent une virémie BK post-greffe, et parmi eux, 10 à 15 % évoluent vers une néphropathie à BK (vBKN), pouvant entraîner une dysfonction significative du greffon et, dans certains cas, sa perte. En l'absence de traitement antiviral spécifique, la seule stratégie recommandée repose sur la réduction de l'immunosuppression afin de limiter la réplication virale et prévenir la progression vers la vBKN.

Les inhibiteurs de la voie mTOR, tels que l'évérolimus (EVR), sont connus pour leur efficacité dans la prévention du rejet et ont démontré un potentiel effet antiviral in vitro. Des études rétrospectives ont suggéré une incidence plus faible d'infection à vBK chez les patients sous EVR. L'étude TRANSFORM, un essai randomisé contrôlé, a comparé un schéma EVR/inhibiteur de calcineurine (CNI)/corticostéroïdes (CS) à un schéma basé sur un antimétabolite (mycophénolate mofétil, MMF)/CNI/CS en traitement de maintenance post-transplantation rénale. Cette étude a montré une réduction de la virémie BK dans le groupe EVR.

Compte tenu de ces données et du besoin médical non couvert dans la prise en charge des patients atteints de vBK, les auteurs ont développé cette étude randomisée contrôlée afin de comparer la réduction standard du MMF à la conversion du MMF vers l'EVR, avec une diminution des taux de CNI dans les deux groupes, chez les patients développant une virémie BK après une transplantation rénale.

Méthodes

Étude randomisée contrôlée (1:1), multicentrique (16 centres de transplantation français). Les receveurs de greffe rénale sous traitement par MMF et CNI développant une virémie vBK (>2,8 log copies/ml) ont été inclus. Les critères d'exclusion comprenaient notamment une vBKN

prouvée par biopsie (présence d'inclusions virales typiques ou marquage positif au SV40 chez des patients avec une virémie >4 log copies/ml).

Le critère de jugement principal était la clairance virale (définie comme une valeur <2 log copies/ml) dans les six mois suivant la randomisation. Les critères secondaires incluaient la cinétique de la régression virale, l'incidence de la vBKN, l'évolution de la fonction rénale, les épisodes de rejet, l'apparition d'anticorps anti-donneur (DSA) et la tolérance des traitements sur une période de suivi de deux ans.

Les groupes de traitement étaient :

1. **MMF réduit de 50 %, avec une réduction progressive des CNI (taux cibles de ciclosporine 50-70 ng/ml ou tacrolimus 3-6 ng/ml) sur un mois.**
2. **MMF remplacé par EVR, avec des taux cibles d'EVR entre 3-8 ng/ml et une réduction des CNI identique au premier groupe.**

Résultats

130 patients ont été inclus (65 par groupe), sans différence statistiquement significative entre les groupes. La population était majoritairement masculine (70 %), avec un âge moyen de 58 ans. La virémie BK médiane à l'inclusion était de 3,88 log copies/ml (103 patients avec virémie >4 log copies/ml, dont 52 avec vBKN présumée).

Clairance virale

- À 6 mois, 55,7 % des patients sous EVR et 81,3 % sous MMF ont obtenu une clairance virale (OR 3,4 en faveur du MMF ; IC 95 % 1,5-7,7 ; p=**0,003**).
- À 12 mois, 67,3 % sous EVR et 88,9 % sous MMF ont obtenu une clairance virale (p=**0,014**).
- À 24 mois, 81,6 % sous EVR et 92,6 % sous MMF avaient une clairance virale (p=0,17).
- La réduction de la virémie était plus rapide dans le groupe MMF (médiane de 63 jours contre 121 jours sous EVR, p=**0,0023**).

Autres résultats

- **Fonction rénale** : La fonction rénale est restée stable entre les groupes sur le suivi de l'étude à 6 mois (44 ml/min sous EVR contre 48 ml/min sous MMF), 12 mois et 24 mois.
- **Biopsies** : 87 biopsies réalisées sur 58 patients. 17 cas de vBKN confirmés (11 sous EVR, 6 sous MMF, HR=2,15 ; IC 95 % 0,8-5,83 ; p=0,131). 13 cas de TCMR et 7 cas d'ABMR, 1 mixte (pas de différence entre les groupes). 5 épisodes de rejets ont été retrouvés après la confirmation biopsique de vBKN et tous dans le groupe EVR.
- **DSA** : détectés chez 14 patients, sans différence entre les groupes.

- **Perte de greffon et décès** : 2 pertes de greffon (1 sous MMF pour non-adhérence, 1 sous EVR pour infections urinaires répétées). 4 décès enregistrés.
- **Effets secondaires** : 37 patients ont arrêté l'EVR à un an pour intolérance. 4 patients ont arrêté le MMF, dont 1 avant 6 mois. Taux d'effets secondaires similaires entre les groupes (41,5 % sous EVR contre 56,9 % sous MMF).

Points forts

- Première RCT qui compare deux schémas de traitement comprenant l'EVR et le MMF dans le cadre d'une répllication virale BK
- Standardisation des différentes techniques de détection du BK pour harmoniser les résultats

Points faibles

- Différence statistique des taux de CNI entre les groupes à 6 et 12 mois, avec une immunosuppression potentiellement plus importante dans le groupe MMF.
- L'absence de biopsie protocolaire ne permet pas de conclure définitivement sur l'incidence de la vBKN, considérée comme identique dans les deux groupes de cet essai.
- La dose résiduelle cible d'EVR choisie dans cet essai pourrait être insuffisante pour exercer une activité antivirale.
- Incidence élevée de rejet dans cette étude amenant à être prudent dans la stratégie de réduction de l'immunosuppression au cours de la vBKN.
- Pas d'inclusion des patients avec vBKN prouvée par une biopsie, posant question pour étendre ces résultats à ce sous-groupe.

Conclusions

Cette étude a montré que la réduction du MMF permet une clairance virale plus rapide et plus fréquente que sa substitution par l'EVR mais surtout dans un schéma combiné de réduction à la fois du MMF et des CNIs et pas seulement de la réduction du MMF. Malgré les propriétés antivirales supposées des inhibiteurs de mTOR, l'EVR n'a pas démontré d'efficacité supérieure pour la suppression du vBK. L'incidence élevée de rejets souligne l'importance de réajuster l'immunosuppression après obtention de la clairance virale. Ces résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'EVR pour la gestion de la néphropathie BK et soulignent la nécessité d'explorer d'autres approches thérapeutiques, actuellement en cours d'étude (IgIV prophylactique, Ac monoclonal anti-vBK, T-cell therapy).

Antoine Bouquegneau pour la *commission de Transplantation*, 21/02/2025