



Néphropathie granulomateuse à BK virus chez le transplante rénal : une présentation histologique atypique

Marie-Charlotte Loron

► To cite this version:

Marie-Charlotte Loron. Néphropathie granulomateuse à BK virus chez le transplante rénal : une présentation histologique atypique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01145554

HAL Id: dumas-01145554

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01145554>

Submitted on 24 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Présentée et soutenue publiquement le 8 avril 2015

Par MARIE-CHARLOTTE LORON

Née le 30 Juillet 1986 à Paris

**NEPHROPATHIE GRANULOMATEUSE A
BK VIRUS CHEZ LE TRANSPLANTE
RENAL : UNE PRESENTATION
HISTOLOGIQUE ATYPIQUE**

Président de jury :

Professeur M. GODIN

Directeur de thèse :

Docteur D. BERTRAND

Jury de thèse :

Docteur A. FRANCOIS

Professeur C. PFISTER

Professeur J.-C. SABOURIN



Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>sumombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHO	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (sumombre)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (sumombre)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît WEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	ORMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
---------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
----------------------	-----	-------------------

Mr Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
--------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul MULDER (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su RUAN (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN (phar)

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline GAILDRAT (phar)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas GUEROUT (phar)

Chirurgie Expérimentale

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric PASQUET

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle TOURNIER (phar)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CH - Centre Henri Bequerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

Introduction.....	22
La néphropathie à BK virus.....	23
Etude de 5 cas de néphropathie granulomateuse à BK virus.....	26
Matériels et méthodes.....	27
- Présentation des cas.....	28
- Résultats.....	33
Discussion.....	38
Conclusion.....	42
Annexe.....	43
Références.....	46
Résumé.....	50
Article.....	51

A Monsieur le Professeur Godin

Pour me faire l'honneur de présider cette thèse,
Pour votre enseignement et votre soutien au cours de mon internat,
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Dominique Bertrand

Pour m'avoir fait l'honneur de me diriger dans cette thèse,
Pour ta motivation toujours au rendez-vous, qui chaque jour me rappelle
pourquoi j'ai choisi ce métier,
Pour ton enseignement,
Sois assuré de mon respect le plus sincère.

Pour le Dr Arnaud François

Pour m'avoir donné goût à l'anatomo-pathologie,
Pour votre soutien constant, votre pédagogie et votre patience
Et pour me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse,
Trouvez ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Sabourin

Pour me faire l'honneur de juger cette thèse,

Pour votre confiance et votre aide au cours de mon cursus,

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Pfister

Pour me faire l'honneur de juger cette thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Dominique Guerrot

Pour ta confiance, ta disponibilité, ton soutien quotidien,

Pour ton humour, tes conseils avisés et ta motivation,

Sois assuré de mon respect le plus sincère.

A ceux qui m'ont aidé dans ce travail

Dr Jérôme Olagne

Dr Marie-Christine Machet

Dr Luc Marcellin

Dr Nolwenn Rabot

Dr Champigneulle

A Maman et Papa

Pour votre amour et votre soutien indéfectible

Pour m'avoir aidée à aller au bout de ces études

Recevez ici l'expression de ma profonde admiration

A Topi et Julien,

A Grand-Père et Mamoune, et votre présence à mes côtés

A Papi et Mamie, les oncles et tantes

A Laul, les ptits cousins,

Aux amis d'enfance de Paris et d'ailleurs,

Adé, Likou, Anne K, Martine, Aude, Caro, Cécile, Alice et Mathieu, Elodie

Les années passent, les kilomètres varient, mais rien ne change

A Antoine Badaoui, de la P1 à maintenant, merci pour tes conseils précieux

A Pascal Houillier et Dominique Joly

Pour votre accompagnement dans mon choix de devenir néphrologue

A l'oncle Bertrand,

J'espère que tu es fier que la médecine perdure dans la famille

Et Grand-Mère,

A Bertrand pendant son café du matin,

A mes compères de médecine : Pierrot, Claire, Anne-Cé, Aline, Amélie,
Sophie, Anne, Manon, Audrey et Tony, Justine, Fanny, Lucie

A toute la team de Néphrologie : Mélanie Hanoy la bonne humeur en dialyse,
Isabelle Etienne, Bruno Legallicier, Caroline Freguin,
Charlotte Laurent, Frank Le Roy, Ludivine Lebourg, Lise, Mathilde, Anaïs,
Mouad, Anne-Laure, Lynda, Julien, Marine, Philippe, Gwen, Marie-Sophie,
Steven et Lucile, Emmanuelle, Gaspard

A tous mes cointernes et chefs de Cardiologie, Endocrinologie, Anatomopathologie de Rouen et de Réanimation dieppoise

**A l'équipe soignante de néphrologie et de dialyse, aux secrétaires, aides
soignantes et infirmières**

Aux australiens qui m'ont chaleureusement accueillie,

Monsieur le **Professeur David Harris,**

Dr Guoping Zheng

A Ulzii халуун гүнж

To Michelle Ta,

To Min, Tania, Dave, Marc, Andrea, Matt, Cristina, Kaitlin, Tamara, Christin,

Jin Jin, Katrin, Tom and Tommy, and all the team of Westmead

To **Nadia and Jared**, the house of 111 Commonwealth St in Surry Hills

Introduction

Le BK virus est un polyomavirus présent et asymptomatique chez plus de 80% de la population générale (1,2). Chez le transplanté rénal, il peut se révéler sous forme de néphrite à polyomavirus (PyVAN). La PyVAN survient chez environ 1 à 10% des greffés rénaux constituant un facteur de risque important de perte de greffon (3)(4), elle est dans plus de 97% des cas causée par le BK virus dans le cadre d'une néphrite à BK virus. Les 3% restants sont causés par un JC virus(5,6). Son diagnostic précoce est donc un enjeu majeur pour la survie du greffon.

Le diagnostic est histologique et associe une inflammation interstitielle, des inclusions virales nucléaires des cellules tubulaires ainsi qu'un marquage immunohistochimique au Sv-40. Mais la reconnaissance de cette affection est parfois difficile en raison de similitudes histologiques avec le rejet aigu cellulaire.

Dans ce mémoire, nous rapportons cinq observations de néphropathie interstitielle granulomateuse associée au BK virus, et nous décrivons ce mode de révélation de la PyVAN comme une forme histologique atypique du BK virus.

La néphropathie à BK virus

La néphropathie à BK virus PyVAN est une des complications virales la plus commune en transplantation rénale. Elle est reconnue comme cause croissante de dysfonction de greffon et de perte de greffon. Depuis la première description de la néphropathie à BK virus en 1995 (7), la prévalence de cette néphropathie varie entre 1 et 10% des transplantés rénaux. Elle conduit à la perte de greffon dans 30 à 80% des cas.

Le BK virus et le JC virus ont été isolés pour la première fois en 1971 (8). Ces polyomavirus sont ubiquitaires, avec un taux de séroprévalence entre 70 et 90% dans la population adulte. La primo-infection se fait généralement dans l'enfance à l'âge médian de 5 ans, et est asymptomatique. Après la primo-infection, les virus restent latents dans différents sites, à savoir le tractus urinaire, les lymphocytes B, le cerveau, la rate et probablement d'autres organes. La réactivation du virus survient à la fois chez les patients immunocompétents (dans 0 à 62% des cas) et les patients immunodéprimés (9) et est mise en évidence par une virurie asymptomatique.

En 1995, Purighalla décrivait le premier cas de PyVAN (10). Depuis la prévalence des PyVAN varie de 1 à 10% (moyenne 5.1%). L'émergence de cette néphropathie semble liée à la majoration de l'immunosuppression du greffé rénal et des nouvelles stratégies de traitement immunosuppresseur. La majorité des cas survient dans la première année de transplantation, bien que 25% des cas soient diagnostiqués plus tard. L'impact clinique est important avec une perte de greffon de 30 à plus de 80% des cas (11–13)

Dans les centres de transplantation réalisant un dépistage systématique de la virémie et virurie de BK virus, le taux de perte du greffon est plus bas (14). Un dépistage régulier est actuellement recommandé au moins tous les 3 mois dans les deux premières années de la transplantation (15), puis annuellement pendant 5 ans. Le dépistage peut être réalisé soit par le

dosage de la virurie Bkv, la recherche de Decoy cells (Annexe, Figure 3) ou bien le dosage de la virémie Bkv.

Plusieurs études montrent que la virémie BKv est rarement observée chez les autres transplantés d'organe malgré un même niveau d'immunosuppression. De rares cas ont rapporté des néphropathies à Bk virus confirmées histologiquement chez d'autres transplantés d'organe (16–22). Chez les allogreffés de moelle osseuse, la réplication virale du BK virus est plus communément associée à des cystites hémorragiques dans 5 à 7% de leur population.(23,24)

La condition sine qua non du développement de la PyVAN est la présence d'une intense immunosuppression, indépendamment des molécules utilisées (25). D'autres facteurs de risque semblent être identifiés : âge >50 ans, sexe masculin, diabète, coinfection au CMV, mismatch HLA, épisodes de rejets aigus (traité par thymoglobuline et bolus de stéroïdes), présence d'une insuffisance rénale(26).

La physiopathologie semble mettre en jeu l'immunité cellulaire. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ jouent un rôle dans l'immunité dirigée contre le BK virus. La réponse immunitaire lymphocytaire T est dirigée contre à la fois contre les protéines de la capside et les protéines non structurales du virus. Chen et al (27) montre que chez les patients transplantés rénaux, une forte réponse des lymphocytes CD8 était associée à une virémie et virurie BK plus faible que chez les patients avec une faible réponse CD8. D'autres études (28,29) montrent que la réponse lymphocytaire CD4+ était dirigée contre les protéines de la capside VP1 et VP3. Les cytokines Interféron-gamma/interleukine 2 et TNF-alpha(30) semblent également jouer un rôle prépondérant dans la guérison du Bk virus et représente une piste thérapeutique.

Le traitement actuel recommandé consiste en la réduction de l'immunosuppression. Il n'y a pas de recommandation actuellement quant à un traitement antiviral(15,26,31). Les

stratégies les plus communes consistent en l'arrêt du mycophenolate mofetil ou de l'azathioprine ou la réduction de 25 à 50% du traitement immunosuppresseur en cours (Annexe, Tableau 1) (26,32). La réduction de l'immunosuppression est suivie dans 25% des cas d'un rejet aigu (33). Ces épisodes de rejet peuvent être traités par stéroïdes sans récurrence de la PyVAN (11). La virémie et la virurie doivent ensuite être monitorés au décours de la réduction de l'immunosuppression lors de la PyVAN toutes les 2 à 4 semaines.

La PyVAN est de diagnostic difficile, mais son traitement est indispensable pour la conservation du traitement du greffon. Elle présente des similitudes histologiques avec le rejet aigu cellulaire, mais les traitements qui en découlent sont diamétralement opposés. Un diagnostic juste et précoce reste un enjeu majeur en transplantation rénale.

Etude de 5 cas de néphropathie granulomateuse au BK virus

Nous avons isolé cinq cas de transplantés rénaux ayant développé une néphrite granulomateuse à BK Virus. Les caractéristiques cliniques des patients sont reportées dans le tableau 1. Le délai moyen entre la transplantation et le diagnostic de PyVAN était de 5 mois. La virémie moyenne était de 4.75log copies/mL. Toutes les biopsies ont révélé des granulomes épithélioïdes, non nécrosants, histiocytiques, et parfois gigantomitotiques (Figure 1). Ils étaient localisés de manière prédominante autour des lésions de tubulite.

Matériels et Méthodes

Les dossiers présentés dans cette étude ont été sélectionnés de manière rétrospective, sur une période allant de 2009 à 2013, parmi la cohorte de patients de trois centres français de transplantation rénale : Rouen, Strasbourg et Tours. Les critères de sélection des dossiers étaient en premier lieu histologiques (PyVAN granulomateuse) avec en biologie une PCR sanguine BKV positive et l'absence d'autres éléments pouvant expliquer la présence de granulomes, à savoir une recherche infectieuse négative (les recherches de CMV, adénovirus, herpes simplex virus), l'élimination de la tuberculose et de la sarcoïdose, d'une maladie auto-immune ou d'une origine médicamenteuse.

Les biopsies rénales ont été initialement interprétées par le pathologiste référent du centre de transplantation rénale puis relues dans le cadre de l'étude par deux pathologistes. Les biopsies sont étudiées de manière standardisée. L'étude en microscopie optique a été réalisée après fixation dans du liquide de Dubosq-Brazil, puis réalisation de coupes paraffinées de 2µm et des colorations standards par l'hématéine éosine safran, le trichrome de Masson et l'argentation de Jones, complétées par des colorations spéciales (PAS, Ziehl et Grocott), et des immunomarquages en paraffine à l'aide d'antisérums SV40 (Calbiochem Clone Pab 413 dilution 1/200) et l'adénovirus (Néomarkers clone M58+M73 dilution 1/800). Les données anatomopathologiques sont colligées de manière standardisée à l'aide d'une grille de lecture pré-établie.

Chez un seul patient (patient 1), une étude en microscopie électronique à transmission du tissu rénal a pu être réalisée .

Présentation des cas

Patient 1 : M.B (Rouen)

Le premier patient est un homme de 66 ans, transplanté rénal pour la seconde fois depuis septembre 2011. La néphropathie initiale est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique secondaire à une sténose pyélique bilatérale. Le premier greffon est perdu après 8 ans de greffe en raison d'un rejet chronique. L'induction est réalisée par thymoglobuline et il existe un mismatch CMV lors de la transplantation. Les suites de la greffe sont simples, et le patient est traité par tacrolimus, mycophénolate mofétil (MMF) et corticothérapie (Tableau 1). En janvier 2012, survient une dégradation de la fonction rénale motivant une biopsie rénale. L'histologie montre un rejet aigu cellulaire de grade IB (T3I2 selon la classification de Banff); la cytologie urinaire ne montre pas de decoy cell; un traitement par bolus de corticostéroïdes est entrepris (Tableau 2). Les PCR sanguine et urinaire BKV se positivent très fortement. Le MMF est arrêté tandis que le tacrolimus est diminué, ne permettant pas l'amélioration de la fonction rénale. Une seconde biopsie est réalisée deux mois plus tard mettant en évidence une néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse associée à une légère artérite grade 1 (V1 selon la classification de Banff) (Figure 1). Le marquage Sv-40 était négatif. La nouvelle cytologie urinaire montre la présence de decoy cells. L'étude ultrastructurale du culot urinaire confirme la présence de virus dans les cellules épithéliales. Les autres étiologies infectieuses, le CMV et la sarcoïdose sont éliminées. Avec un recul d'une année, la réduction de l'immunosuppression permet une évolution favorable de la fonction rénale, s'accompagnant d'une négativation de la virémie BKV.

Patient 2 : M.De (Strasbourg)

Le second patient est un homme de 71 ans, transplanté rénal depuis juin 2011 pour une polykystose hépato-rénale (Tableau 1). L'induction est réalisée par basiliximab. Les suites de

la greffe sont marquées par une altération rapide de la fonction rénale nécessitant une première biopsie rénale qui montre une suspicion de rejet aigu cellulaire (T1I1). La ciclosporine est arrêtée, remplacée par du tacrolimus; des bolus de corticostéroïdes sont entrepris (Tableau 2). Les PCR sanguine et urinaire BKV se positivent. Une seconde biopsie est réalisée en septembre 2011 mettant en évidence une néphrite typique à BKV sans inclusion virale mais avec une positivité immunohistochimique des noyaux tubulaires pour l'antisérum SV40. Au décours, le tacrolimus est remplacé par de la ciclosporine, le MMF par du léflunomide. La PCR sanguine BKV persiste; on note une nouvelle dégradation de la fonction rénale motivant une troisième biopsie. Cette histologie montre une néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse, associée à une inflammation tubulo-interstitielle sévère (Figure 2A). Les granulomes sont de localisation péri-tubulaire et le marquage au Sv-40 est alors négatif. Alors que la PCR sanguine BKV s'est négativée, une quatrième biopsie de greffon dix mois plus tard confirme la disparition de la néphropathie granulomateuse .

Patient 3 : M W (Strasbourg)

Le troisième patient est un homme de 22 ans, transplanté rénal en mars 2010 (Tableau 1) dont la néphropathie initiale est une glomérulopathie à dépôts mésangiaux d'IgA. L'induction est réalisée par thymoglobuline. Un mois plus tard, le patient positive sa charge virale à BK virus (PCR sanguine BKV positive). Devant la reprise retardée de fonction du greffon associée à une protéinurie et une hématurie, la biopsie du greffon est réalisée. Elle montre une néphropathie granulomateuse associée à une inflammation tubulo-interstitielle sévère. Les granulomes étaient de localisation péri-tubulaire, non nécrotiques. Des bolus de corticostéroïdes sont entrepris dans l'hypothèse d'un rejet aigu cellulaire. Un mois plus tard, le patient ne présente pas d'amélioration de la fonction rénale; la PCR sanguine BKV reste très positive. Une biopsie de contrôle du greffon est réalisée mettant en évidence une nécrose

tubulaire aiguë sans granulome ni inclusion virale mais avec une positivité immunohistochimique des noyaux tubulaires pour l'antisérum SV40

Patient 4 : M. Do (Tours)

Le quatrième patient est un homme de 61 ans, transplanté rénal depuis juillet 2011 pour une polykystose hépato-rénale (Tableau 1), avec une induction réalisée par basiliximab. Trois mois plus tard, une biopsie du greffon de dépistage est réalisée de manière systématique, montrant une néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse (Figure 2). Les granulomes n'étaient pas nécrotiques, ils étaient localisés à la fois en péri-tubulaire et dans le tissu interstitiel. La nécrose tubulaire épithéliale était importante. L'immunomarquage Sv-40 était négatif. La PCR sanguine BKV se positive au moment de la biopsie. La recherche de Decoy cells est négative.

Le traitement n'est pas modifié. Après un an, la PCR sanguine BKV redevient négative, cependant il est noté une légère aggravation de la fonction rénale d'apparition progressive. Il n'a pas été réalisé de nouvelle biopsie rénale.

Patient 5 : M. G (Tours)

Le cinquième patient est un homme de 75 ans, transplanté rénal depuis décembre 2009 (Tableau 1) pour une polykystose hépato-rénale. En raison d'une reprise retardée de fonction rénale, associée à une protéinurie à 2.2g/24h et l'existence d'une PCR sanguine BKV positive, une biopsie de greffon est réalisée en mars 2010, montrant une néphropathie granulomateuse interstitielle (Figure 2). Les granulomes n'étaient pas nécrotiques, l'inflammation tubulo-interstitielle était sévère et associée à une importante nécrose épithéliale tubulaire. Des inclusions nucléaires virales étaient notés, avec un marquage Sv-40 positif. Le bilan

infectieux et immunologique est par ailleurs négatif. Deux mois plus tard, le patient développe une pneumocystose et décède dans un tableau d'insuffisance respiratoire majeure.

	<i>Moyenne</i>	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age (années)	59	66	71	22	61	75
Néphropathie		NTI	PKR	NIgA	PKR	PKR
créatinine (μmol/l)	239	350	265	162	147	280
Délai entre transplantation et diagnostic (mois)	4.8	6	6	3	3	3
Induction		SAL	Basiliximab	SAL	Basiliximab	Basiliximab
Traitement d'un rejet		Bolus CTC	Bolus CTC	Bolus CTC	Non	Non
Decoy cells		Oui	ND	ND	Non	ND
PCR sanguine BKv (copies/ml)	4.7 log	5 log	6 log	4 log	3.9 log	+

Tableau 1. Caractéristiques des patients

NTI : néphropathie tubulo-interstitielle, PKR : Polykystose Rénale, NIgA : Néphropathie à IgA, SAL : sérum anti-lymphocytaire, CTC : corticoïdes

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Traitement au diagnostic de néphropathie granulomateuse	Arrêt MMF et diminution tacrolimus	Arrêt MMF Remplacement tacrolimus par cyclosporine Leflunomide	Bolus CTC PyVAN prouvée sur 2 nd biopsie : diminution de l'immunosuppression	Pas de modification	Pas de modification
Evolution de la créatinine 1 an plus tard (μmol/l)	250 (-30%)	219 (-20%)	123 (-25%)	209 (+42%)	Dialyse 3 mois après
Biopsies ultérieures	Disparition des granulomes	Disparition des granulomes			

Tableau 2. Traitement et évolution

Résultats

Un mode de présentation histologique atypique

Le mode de présentation histologique atypique de la néphropathie à BKv décrit ici correspond à une néphropathie tubulo-interstitielle granulomateuse :

- Granulomes

Les biopsies rénales des cinq patients présentent des granulomes histiocytaires florides, composés essentiellement de cellules épithélioïdes mais aussi de rares cellules géantes multinucléées, sans nécrose au centre des granulomes. Ces granulomes sont essentiellement de disposition péri-tubulaire (dans tous les cas étudiés), moins souvent purement interstitiels (50 % des cas). (Figure 1, Annexe, figure 2)

- Lésions tubulo-interstitielles

Le tissu interstitiel est occupé par un abondant infiltrat inflammatoire, composé chez tous les patients d'éléments cellulaires mononucléés lymphohistiocytes sans plasmocytes (classé I3 selon Banff dans quatre cas sur cinq). Sur la biopsie du patient 5, l'infiltrat lymphohistiocytaire est mêlé à des polynucléaires.

La tubulite est souvent sévère (T3 selon Banff dans les cinq cas), avec rupture des membranes basales tubulaires chez tous les patients. La tubulite est purement lymphocytaire dans 4 des 5 cas, composée de lymphocytes et de polynucléaires chez le patient 3. Il n'y a pas de cristaux ni de cylindres hématiques intra-tubulaires. La présence d'inclusion virale intra-nucléaires n'est notée que dans un seul cas (patient 5).

Une nécrose tubulaire aigue est notée chez 4 des 5 cas (patients 1, 3-5).

La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire au diagnostic sont reconnues comme des signes de gravité de la PyVAN car de plus mauvais pronostic sur la fonction rénale(34). La fibrose interstitielle est présente dans 3 des 5 cas (CI1 chez le patient 4, CI2 chez les patients 1-2). L'atrophie tubulaire est légère, présente dans 3 des 5 cas (CT1 chez les patients 1, 3, Ct2 chez le patients 1).

- **Glomérules**

Les cinq patients ont des glomérules de morphologie normale (G0 selon Banff). Il n'y a pas de glomérulopathie chronique d'allogreffe (CG0 selon Banff).

- **Vaisseaux**

Les artères interlobulaires et juxtaglomérulaires ne présentaient pas de lésions aiguës sauf chez un patient porteur d'un rejet aigu cellulaire. Toutes les biopsies montraient des lésions d'endartérite fibreuse légère à modérée.

- **Techniques complémentaires**

Les colorations complémentaires (PAS, Ziehl et Grocott) réalisées sur les biopsies des cinq patients ne montrent pas d'élément infectieux.

L'immunomarquage par l'antisérum SV40 n'est positif que chez le patient 5, au niveau des noyaux des cellules épithéliales tubulaires. L'immunomarquage anti adénovirus est négatif sur les cinq biopsies testées (Figure 3).

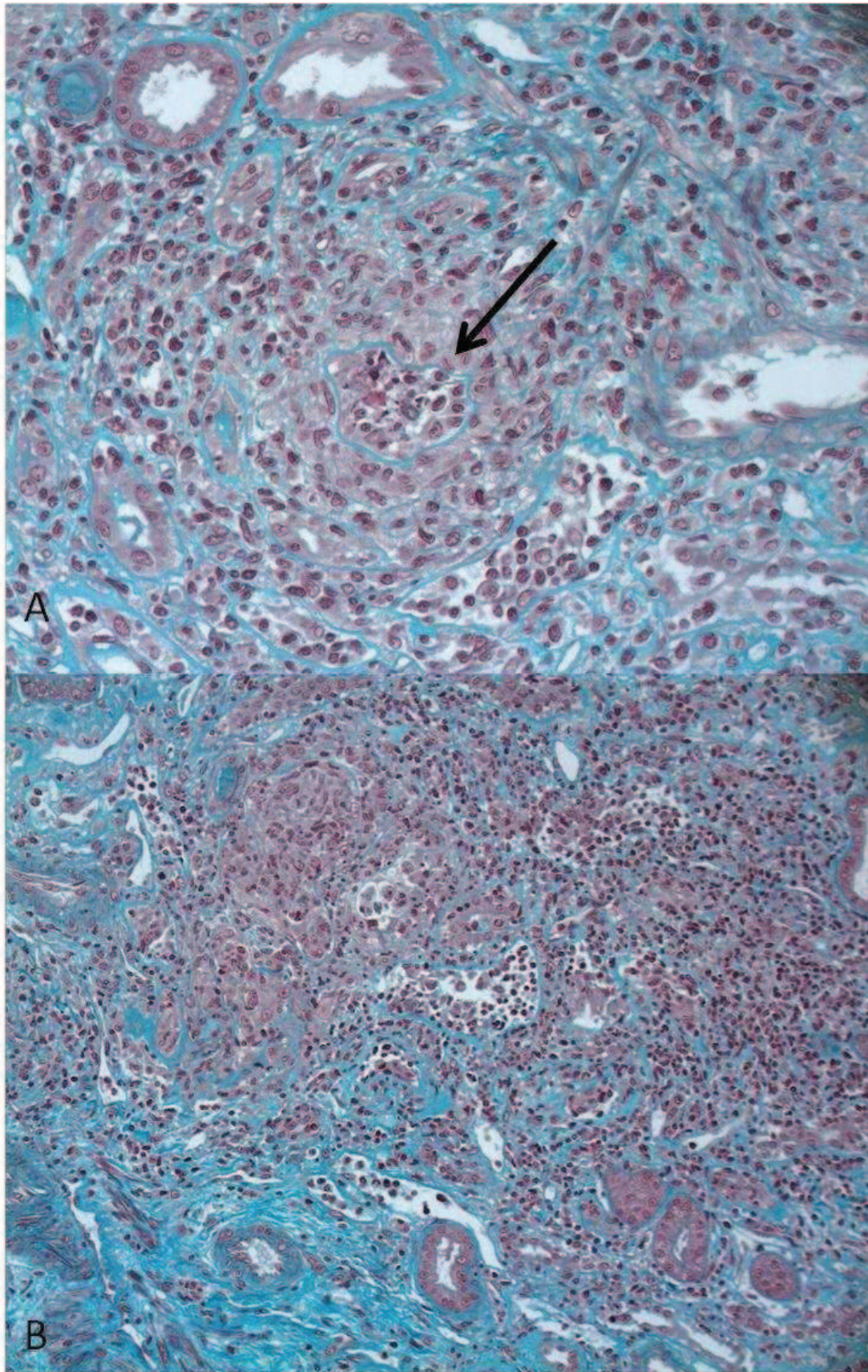


Fig.1 : Cas 1. A: granulome péri-tubulaire (Trichrome Vert de Masson, Grossissement X400). Granulome interstitiel avec destruction tubulaire B: sévère inflammation interstitielle granulomateuse (Trichrome Vert de Masson Grossissement X200)

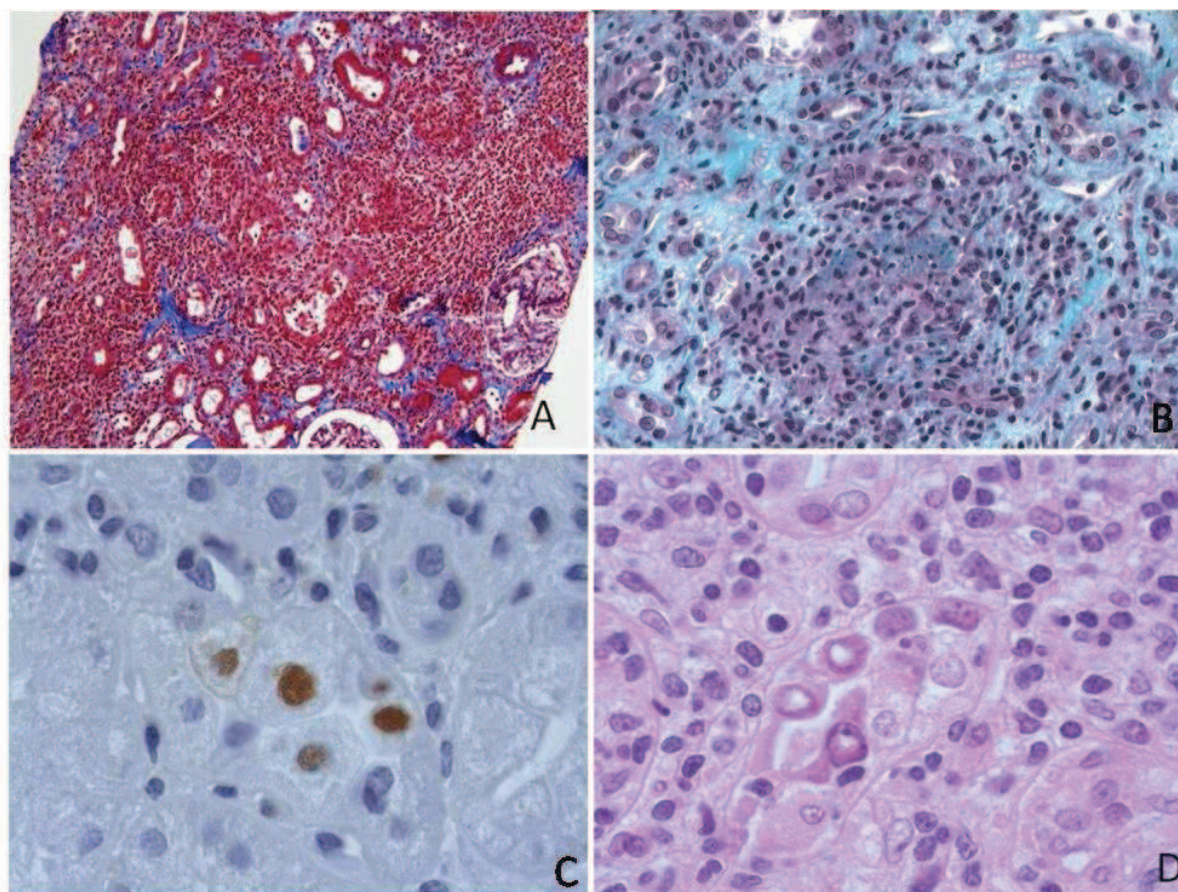


Fig. 2 : A: Cas 2, néphrite interstitielle granulomateuse (Trichrome bleu de Masson, Grossissement x200), B: Cas 4, tubulite sévère avec rupture des membranes tubulaires (Trichrome Vert de Masson, grossissement x400), C: Cas 5, immunomarquage SV-40 positif sur les noyaux des cellules tubulaires (grossissement X1000), D: Cas 5, inclusions nucléaires sur des cellules tubulaires (Periodic Acid Schiff, grossissement x1000)

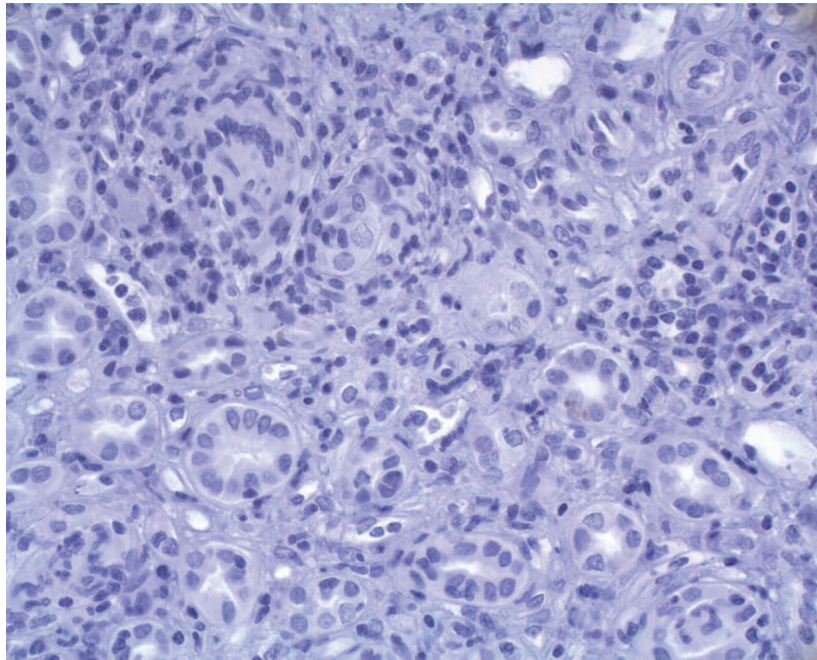


Fig.3 : Absence de marquage nucléaire des cellules épithéliales par l'antisérum Adénovirus
(Grossissement x 400) chez l'ensemble des patients.

Discussion

La néphropathie à BK virus (PyVAN) est une complication rare mais grave du transplanté rénal, mettant en jeu le pronostic du greffon. Elle se développe chez 1 à 10% des transplantés et peut diminuer la survie du greffon de 90 à 10% en 4 ans. Quasiment tous les cas de néphropathie à polyomavirus sont causés par du BK virus, exceptés quelques cas de néphropathies associées au JC virus (moins de 10% des néphropathies à polyomavirus) (35). Le diagnostic de cette néphropathie peut être difficile, et un retard au diagnostic peut être un facteur péjoratif à la survie du greffon (36). C'est pourquoi un dépistage de la PyVAN et une réponse adaptée sont essentiels à sa prise en charge. Cette série de cas montre qu'une néphropathie interstitielle granulomateuse peut être un phénotype histologique compliquant la néphropathie à Bk virus.

L'infection rénale à BK virus est dépistée grâce à un faisceau d'arguments : identification des Decoy cells sur la cytologie urinaire, PCR sanguine et urinaire positives. La PyVAN justifie d'un diagnostic histologique et se définit comme l'association d'une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, et d'inclusions virales intra-nucléaires. Des critères diagnostiques ont été proposés en 2013 (15): le diagnostic de PyVAN avéré repose sur la mise en évidence de changements histologiques et cellulaires (néphropathie tubulo-interstitielle aiguë et inclusions virales), avec confirmation avec l'immunomarquage Sv-40. Cependant, en raison de la nature focale de la PyVAN les faux négatifs à la biopsie sont fréquents, de l'ordre de 10 à 36.5% des cas, suivant les auteurs (37). Il est donc recommandé la réalisation d'un minimum de deux carottes biopsiques permettant l'étude du tissu médullaire. Le diagnostic différentiel principal est le rejet aigu cellulaire, en particulier en raison d'une inflammation tubulo-interstitielle majeure présente à la fois dans les lésions de rejet aigu cellulaire et la PyVAN. La PyVAN devrait donc être particulièrement suspectée

lorsque la dégradation de fonction du greffon survient dans un contexte d'immunosuppression importante et de l'apparition d'une virémie Bkv positive(15). La PyVAN est séparée en deux entités : PyVAN confirmée (aspect histologique typique associée avec une virémie Bkv >3 log copies/mL) et la PyVAN présumée (Virémie Bkv >4 log copies/mL une fois ou bien >3 log copies/mL pendant plus de 3 semaines, sans lésions histologiques à la biopsie) (15).

Dans notre série, les caractéristiques des patients étaient similaires à celles décrites dans la littérature, à savoir le délai entre la transplantation et l'apparition d'une PyVAN, et le traitement immunosuppresseur. Les cinq cas présentés ici développaient une inflammation tubulo-interstitielle sévère associée à une tubulite composée d'éléments lymphocytiques et histiocytiques, comme il a été démontré dans la PyVAN. Les granulomes retrouvés étaient histiocytiques, parfois épithélioïdes et gigantomaculaires (Figure 1). Les lésions de tubulite étaient également sévères avec des destructions des vitrées tubulaires. Les granulomes sont de localisation périlobulaires et au contact d'une destruction tubulaire secondaire à la tubulite virale. La recherche d'adénovirus était négative dans toutes les biopsies (Figure 3). Les inclusions nucléaires et l'immunomarquage Sv-40 n'étaient positifs que chez un seul patient. L'immunomarquage Sv-40 est typiquement positif lorsque la virémie Bkv est très élevée, mais peut être négative dans des PyVAN authentiques (38). Selon la classification du Maryland, quatre de nos biopsies étaient classées PyVAN B3, une PyVAN C et une PyVAN B2 (Annexe, Figure 1) (39). La classification de Banff des PyVAN (34) n'était pas applicable en raison de l'absence d'inclusions nucléaires dans la plupart des cas. La découverte de granulomes au cours de la PyVAN est très inhabituelle. Chez le transplanté rénal, la présence de granulomes interstitiels ont été décrits dans quelques pathologies, comprenant les infections virales avec adénovirus et CMV (40,41), mais rarement décrites avec le BKv (42–44). Cette présentation atypique demeure toutefois peu connue et difficile à diagnostiquer.

Dans les cas présentés ici, les autres étiologies de granulomes, à savoir les virus, les infections classiques, les causes auto-immunes ou toxiques ont été éliminées, et le BKv apparaissait comme la seule cause plausible de réaction interstitielle granulomateuse. Après la biopsie rénale, la PyVAN était fortement suspectée chez 3 patients sur 5 et le traitement immunosuppresseur a été réduit. Leur fonction de greffon s'est améliorée par la suite, ce qui est un argument rétrospectif supplémentaire pour le diagnostic de PyVAN. Pour ce qui est des deux autres patients, le traitement immunosuppresseur a été augmenté ou stabilisé afin de traiter une suspicion de rejet aigu cellulaire. Leur fonction rénale s'est aggravée dans les deux cas.

L'association entre rejet aigu et BK virus a déjà été démontré mais la relation de cause à effet reste controversée (38). Les composants de la réponse immunitaire qui découle de l'infection virale (augmentation de la présentation de l'antigène, relargage de cytokines et chemokines, et prolifération lymphocytaire et d'autres cellules inflammatoires(45)(46)) pourrait amplifier l'alloimmunité contre le greffon et le rejet du greffon (40,42). Les critères diagnostiques de rejet aigu dans les cas de néphropathies à BK virus ont fait l'objet de la conférence de Banff en 2009 (47). Le consensus général était qu'un rejet concomittant peut être diagnostiqué s'il existe des lésions d'artérite intinale, de la nécrose fibrinoïde vasculaire, s'il existe des dépôts de C4d sur les capillaires péri-tubulaires en faveur d'un rejet humoral, ou des lésions de glomérulite (15).

Le traitement de la PyVAN consiste en la réduction de l'immunosuppression. La majorité des patients répondent favorablement mais environ 20% des patients se dégradent jusqu'à la perte du greffon (4). Les facteurs de mauvais pronostic rénal sont le donneur décédé, la fibrose au moment du diagnostic (48), l'insuffisance rénale sévère, le diabète (49), le retard au diagnostic (36) et la charge virale Bkv plasmatique élevée (4). Son diagnostic

précoce et les éléments permettant de faire la part entre rejet aigu cellulaire et néphropathie à BK virus sont donc d'un enjeu majeur. Le rejet aigu cellulaire et la PyVAN impliquent des prises en charge très opposées. Habituellement, on utilise des arguments immunohistochimiques (SV40, hybridation in situ), histologiques et cytologiques (Decoy cells, inclusions nucléaires) afin de poser le diagnostic de PyVAN. La présence de granulomes décrits ici comme rattachés à la PyVAN pourraient être un argument supplémentaire pour le diagnostic.

Dans la PyVAN, l'inflammation augmente à un stade tardif, après la diminution de la charge virale (38). Dans la plupart des cas, le diagnostic est fait à un stade tardif, et l'inflammation interstitielle, la tubulite, l'atrophie tubulaire et la fibrose, connus pour être des facteurs de mauvais pronostic(34,15,39), étaient sévères. Ceci suggère que la néphropathie granulomateuse apparaît à un stade tardif de la PyVAN. Les granulomes sont la conséquence d'une réponse immune exagérée aux antigènes et piègent les agents étiologiques qui ne peuvent être dégradés (40). Dans la PyVAN, la persistance des antigènes du Bkv pourraient être l'origine de la formation de granulomes. La néphrite granulomateuse pourrait être un facteur pronostic direct ou indirect dans la PyVAN.

Conclusion

Cette série de cas propose une cause peu connue de néphrite interstitielle granulomateuse chez le transplanté rénal. En raison des difficultés diagnostiques de la PyVAN, nos résultats suggèrent que la néphropathie granulomateuse pourrait procurer un argument indirect dans la course diagnostique de la PyVAN quand la PCR BKv est positive et après exclusion des autres causes classiques de granulomes. Ce nouveau type histologique permet d'améliorer la prise en charge diagnostique de la PyVAN, une pathologie grave et largement sous-estimée. Le diagnostic permettra une adaptation au plus vite d'une immunosuppression trop importante.

Enfin, la présence de granulome lors d'une PyVAN pourrait être un marqueur pronostique sur la fonction rénale, mais d'autres études plus poussées seraient nécessaires pour le démontrer.

Annexes

	Banff working Proposal *	University of Maryland ***	American Society of Transplantation ***
Class A	Variable number of virus infected cells with NO or MINIMAL injury to tubular epithelial cells.	Variable number of virus infected cells with ANY degree of tubular injury but NO or NEGLIGIBLE INFLAMMATION	Virus infection and cytopathic effect in <25% of biopsy, with NO/ NEGLIGIBLE INFLAMMATION specified to be <10% of tissue
Class B	Tubular epithelial cell necrosis or lysis with denudation of basement membrane across a length of more than 2 cells **	Variable number of virus infected cells with ANY degree of tubular injury AND SIGNIFICANT INFLAMMATION affecting less than 25% (pattern B1), 25–50% (pattern B2) or >50% (pattern B3) of the core biopsy.	Essentially similar to University of Maryland, except that B1, B2 B3 are assigned progressively increasing degrees of cytopathic effect, atrophy & fibrosis
Class C	Any degree of tubular injury with INTERSTITIAL FIBROSIS affecting >50% of cortex	Variable number of infected cells with ANY degree of tubular injury AND tubular ATROPHY/FIBROSIS affecting >50% of core biopsy.	Same as University of Maryland System

* The Banff Working Proposal was conceived during the 10th Banff Conference on Allograft Pathology in 2009 (10, 11). This proposal describes Stages A, B, and C to different evolutionary stages of the disease. To avoid confusion with other Banff Schemas where the term stage refers specifically to degrees of fibrosis, we suggest that the terms class A, B and C would be more appropriate. A detailed description of the Banff working proposal is available at: <http://www.uncnephropathology.org/documents/BanffDraftforPolyomavirusNephropathyStaging.pdf>

** A rather conspicuous feature of the Working Proposal is that the degree of inflammation is not taken into account in the staging of disease.

*** The University of Maryland (8) and AST (4) schema are essentially identical, except that the AST schema specifically defines 'no or negligible inflammation' in the Maryland system as inflammation affecting <10% of the sampled core. The Maryland system proposes a straight forward sub-categorization of class B into categories B1 thru B3 based on % area affected by inflammation and atrophy. Sub-classification of class B in the AST schema assigns progressively increasing amounts of viral cytopathic effect to subclass B1, B2 and B3. However, this stipulation makes it difficult to apply the classification to many biopsies where inflammation and fibrosis are out of proportion to the degree of viral cytopathic effect.

(Masutani AJT 2012)(34)

Fig.1 : les classements de PyVAN selon Banff, l'université du Maryland et l'American Society of Transplantation

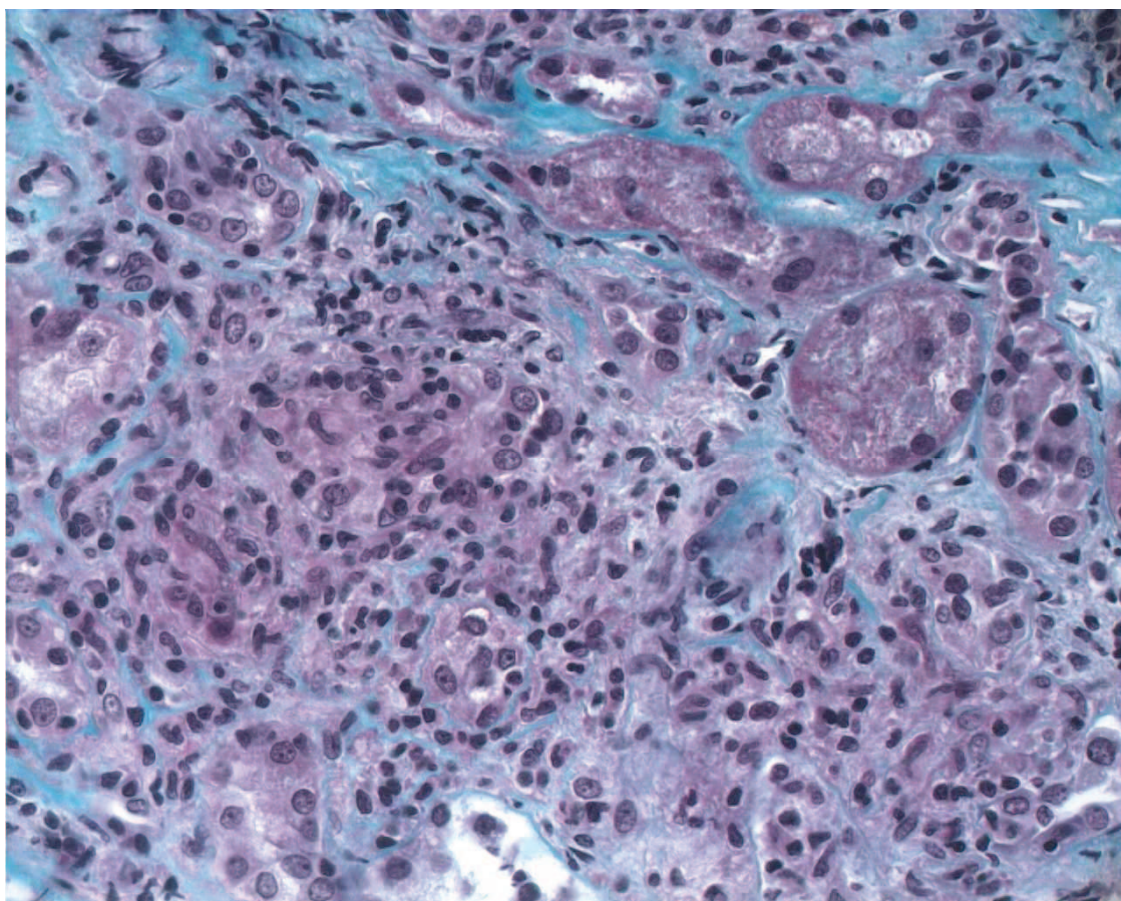


Fig 2 : Patient 1 :Granulome épithélioïde non nécrosant, entouré d'une couronne lymphocytaire de topographie péri-tubulaire (trichrome vert de Masson, Grossissement x 400)

Table 4 Recommended treatment of polyomavirus-associated nephropathy by reduction or switching of immunosuppression ⁽¹⁴⁾	
Switching	Decreasing
Tacrolimus → Cyclosporine A (trough levels 100-150 ng/mL)	Tacrolimus (trough levels < 6 ng/mL)
Mycophenolate mofetil → Azathioprine (dose ≤ 100 mg/d)	Cyclosporine A (trough levels 100-150 ng/mL)
Tacrolimus → sirolimus (trough levels < 6 ng/mL)	Mycophenolate mofetil dose ≤ 1 g/d
Mycophenolate mofetil → sirolimus (trough levels < 6 ng/mL)	Cyclosporine A (trough levels 100-150 ng/mL)
Mycophenolate mofetil → leflunomide	

Tableau 1 : Traitement recommandé de la PyVAN. (26) Costa et al, WJT 2014

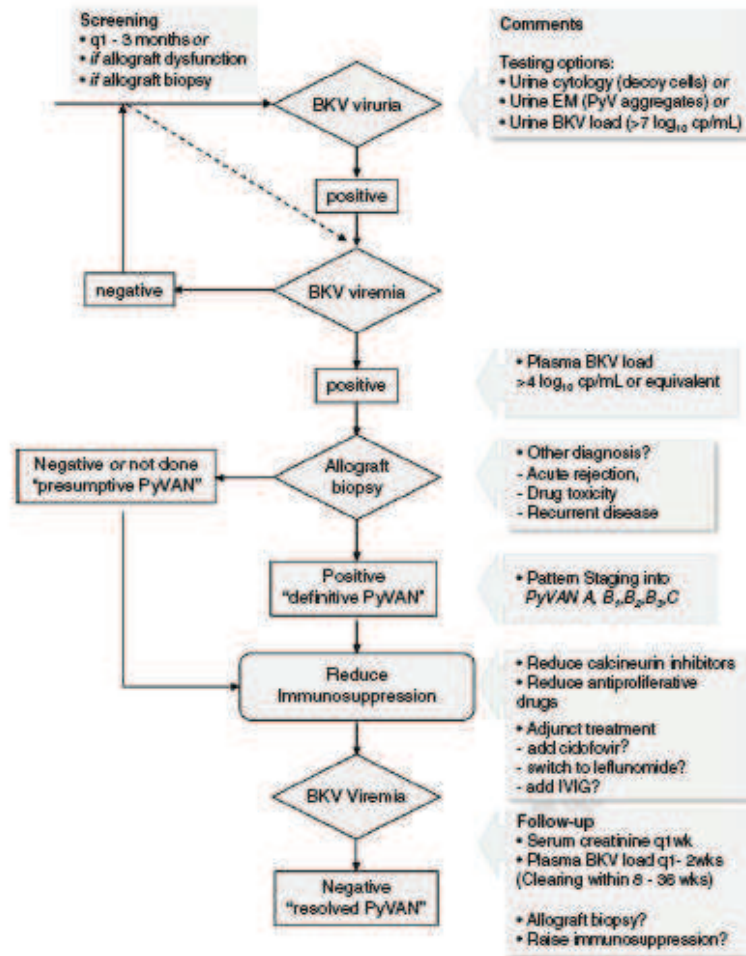


Tableau 2 : Stratégie de dépistage de la PyVAN(15) (Hirsch AJT 2013)

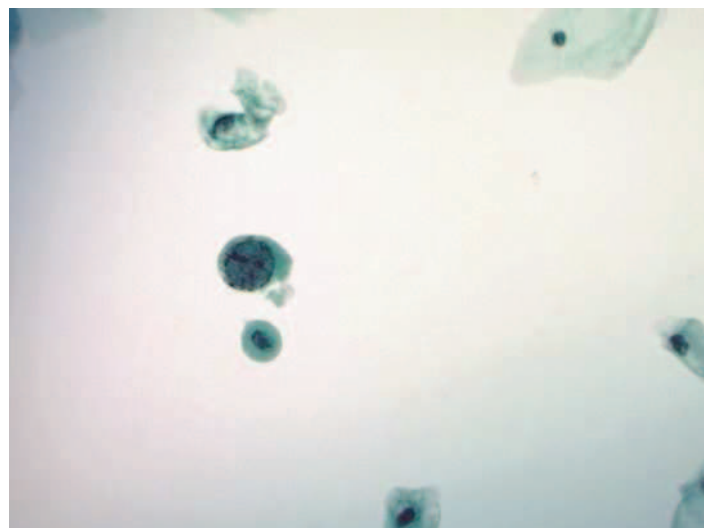


Fig 3 : Decoy Cells. Les noyaux des cellules épithéliales sont déformés par la multiplication du virus. Sawinski, NDT 2014 (31)

Références

1. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;199(6):837-46.
2. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003;71(1):115-23.
3. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1190-6.
4. Hirsch HH, Randhawa P. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S136-46.
5. Kazory A, Ducloux D, Chalopin J-M, Angonin R, Fontanière B, Moret H. The first case of JC virus allograft nephropathy. *Transplantation* 2003;76(11):1653-5.
6. Wen M-C, Wang C-L, Wang M, Cheng C-H, Wu M-J, Chen C-H, et al. Association of JC virus with tubulointerstitial nephritis in a renal allograft recipient. *J Med Virol* 2004;72(4):675-8.
7. Hirsch HH, Drachenberg CB, Steiger J, Ramos E. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: critical issues of screening and management. *Adv Exp Med Biol* 2006;577:160-73.
8. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971;1(7712):1253-7.
9. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):611-23.
10. Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis* 1995;26(4):671-3.
11. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347(7):488-96.
12. Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M, Wali R, Klassen DK, Fink JC, et al. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl* 2002;143-53.
13. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006;6(9):2000-5.
14. Costa C, Bergallo M, Astegiano S, Terlizzi ME, Sidoti F, Segoloni GP, et al. Monitoring of BK virus replication in the first year following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3333-6.

15. Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:179-88.
16. Haririan A, Ramos ER, Drachenberg CB, Weir MR, Klassen DK. Polyomavirus nephropathy in native kidneys of a solitary pancreas transplant recipient. *Transplantation* 2002;73(8):1350-3.
17. Haririan A, Hamze O, Drachenberg CB, Ramos E, Weir MR, Klassen DK. Polyomavirus reactivation in native kidneys of pancreas alone allograft recipients. *Transplantation* 2003;75(8):1186-90.
18. Razonable RR, Brown RA, Humar A, Covington E, Alecock E, Paya CV, et al. A longitudinal molecular surveillance study of human polyomavirus viremia in heart, kidney, liver, and pancreas transplant patients. *J Infect Dis* 2005;192(8):1349-54.
19. Muñoz P, Fogeda M, Bouza E, Verde E, Palomo J, Bañares R, et al. Prevalence of BK virus replication among recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;41(12):1720-5.
20. Barton TD, Blumberg EA, Doyle A, Ahya VN, Ferrenberg JM, Brozena SC, et al. A prospective cross-sectional study of BK virus infection in non-renal solid organ transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Transpl Infect Dis* 2006;8(2):102-7.
21. Salama M, Boudville N, Speers D, Jeffrey GP, Ferrari P. Decline in native kidney function in liver transplant recipients is not associated with BK virus infection. *Liver Transplant* 2008;14(12):1787-92.
22. Egli A, Helmersen DS, Taub K, Hirsch HH, Johnson A. Renal failure five years after lung transplantation due to polyomavirus BK-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2010;10(10):2324-30.
23. García Ligeró J, Mora Peris B, García García F, Navas Pastor J, Tomás Ros M, Sempere Gutiérrez A, et al. [Hemorrhagic cystitis caused by BK and JC polyomavirus in patients treated with bone marrow transplantation: clinical features and urologic management]. *Actas Urol Esp* 2002;26(2):104-10.
24. Vögeli TA, Peinemann F, Burdach S, Ackermann R. Urological treatment and clinical course of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis in children after bone marrow transplantation. *Eur Urol* 1999;36(3):252-7.
25. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):354-60.
26. Costa C, Cavallo R. Polyomavirus-associated nephropathy. *World J Transplant* 2012;2(6):84-94.
27. Chen Y, Trofe J, Gordon J, Du Pasquier RA, Roy-Chaudhury P, Kuroda MJ, et al. Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy. *J Virol* 2006;80(7):3495-505.

28. Binggeli S, Egli A, Schaub S, Binet I, Mayr M, Steiger J, et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(5):1131-9.
29. Mueller K, Schachtner T, Sattler A, Meier S, Friedrich P, Trydzenskaya H, et al. BK-VP3 as a new target of cellular immunity in BK virus infection. *Transplantation* 2011;91(1):100-7.
30. Trydzenskaya H, Sattler A, Müller K, Schachtner T, Dang-Heine C, Friedrich P, et al. Novel approach for improved assessment of phenotypic and functional characteristics of BKV-specific T-cell immunity. *Transplantation* 2011;92(11):1269-77.
31. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 (en cours d'impression)
32. Egli A, Köhli S, Dickenmann M, Hirsch HH. Inhibition of polyomavirus BK-specific T-Cell responses by immunosuppressive drugs. *Transplantation* 2009;88(10):1161-8.
33. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79(10):1277-86.
34. Masutani K, Shapiro R, Basu A, Tan H, Wijkstrom M, Randhawa P. The Banff 2009 Working Proposal for polyomavirus nephropathy: a critical evaluation of its utility as a determinant of clinical outcome. *Am J Transplant* 2012;12(4):907-18.
35. Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: a brief review with special emphasis on clinico-pathological aspects. *Pril Makedon Akad Na Nauk Umet Oddelenie Za Biološki Med Nauki Contrib Maced Acad Sci Arts Sect Biol Med Sci*. 2012;33(2):5-22.
36. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int* 2003;64(2):665-73.
37. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004;4(12):2082-92.
38. McGilvray ID, Lajoie G, Humar A, Catral MS. Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney allograft: coincidence or mimicry? *Am J Transplant* 2003;3(4):501-4.
39. Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E, Fink JC, Wali R, et al. Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001;1(4):373-81.
40. Storsley L, Gibson IW. Adenovirus interstitial nephritis and rejection in an allograft. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(8):1423-7.

41. Hotta K, Fukasawa Y, Sasaki H, Seki T, Togashi M, Harada H. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in a renal allograft: three cases report and review of literature. *Clin Transplant* 2012;26 Suppl 24:70-5.
42. Nickeleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int* 2006;19(12):960-73.
43. Nickeleit V, Singh HK. Polyomavirus Allograft Nephropathy: Clinico-Pathological Correlations. Madame Curie Bioscience Database. Austin (TX) : Landes Bioscience 2000
44. Nickeleit V, Thompson B, Latour M, Chan G,, Singh H. Tubulo-centric granulomatous interstitial nephritis in renal allograft recipients with polyomavirus nephropathy. *Lab Invest.* 2007;87 (supp 1):274.
45. Boros P, Bromberg JS. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant* 2006;6(4):652-8.
46. Ben Mkaddem S, Pedruzzi E, Werts C, Coant N, Bens M, Cluzeaud F, et al. Heat shock protein gp96 and NAD(P)H oxidase 4 play key roles in Toll-like receptor 4-activated apoptosis during renal ischemia/reperfusion injury. *Cell Death Differ.* 2010;17(9):1474-85.
47. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010;10(3):464-71.
48. Wadei HM, Rule AD, Lewin M, Mahale AS, Khamash HA, Schwab TR, et al. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *Am J Transplant* 2006;6:1025-32.
49. Gaber LW, Egidi MF, Stratta RJ, Lo A, Moore LW, Gaber AO. Clinical utility of histological features of polyomavirus allograft nephropathy. *Transplantation.* 2006;82(2):196-204.

Résumé

Introduction : Chez le transplanté rénal, le BK virus peut se révéler sous forme de néphrite à BK virus et constitue un facteur de risque important de perte de greffon. Son principal diagnostic différentiel est le rejet aigu cellulaire par ses nombreuses similitudes histologiques. Nous décrivons cinq observations de néphropathies granulomateuses secondaires à une infection à BK virus.

Matériels et Méthodes : Cinq cas ont été sélectionnés parmi 3 centres de transplantation rénale (Rouen, Strasbourg et Tours) de 2009 à 2013 retrouvant une néphropathie granulomateuse associée à une PCR sanguine BKV positive, sans autre étiologie de granulomatose retrouvée.

Résultats : Les biopsies des 5 patients présentent des granulomes histiocytaires florides, épithélioïdes, sans nécrose centrale. Ces granulomes sont essentiellement de disposition péri-tubulaire, moins souvent interstitiels. Le tissu interstitiel est occupé par un abondant infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire. La tubulite est souvent sévère avec rupture des membranes basales tubulaires chez tous les patients. L'immunomarquage par l'antiserum SV40 n'est positif que chez un des cinq patients.

Conclusion : La découverte de granulomes au cours de la néphropathie à BK virus est inhabituelle et ces granulomes ne font pas partie des critères diagnostiques actuellement reconnus, cependant le BK virus semble être dans ces cinq cas la cause la plus probable des granulomes. La présence de granulome peut donc être un nouvel outil diagnostique pour l'infection à BK virus.

