



HAL
open science

Réplication du BK virus après transplantation rénale : étude descriptive et facteurs pronostiques de survie du greffon

Anne-Laure Poitou-Verkinder

► **To cite this version:**

Anne-Laure Poitou-Verkinder. Réplication du BK virus après transplantation rénale : étude descriptive et facteurs pronostiques de survie du greffon. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01205418

HAL Id: dumas-01205418

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205418v1>

Submitted on 25 Sep 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.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE DE ROUEN**

Année 2015

**THESE POUR LE DOCTORAT EN
MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Par Anne-Laure POITOU-VERKINDER

Née le 19 février 1987 à Lisieux

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2015

**Réplication du BK virus après
transplantation rénale : étude descriptive et
facteurs pronostiques de survie du greffon**

Président de jury :

Professeur M. GODIN

Directeur de thèse :

Docteur D. BERTRAND

Jury de thèse :

Professeur F. CARON

Professeur J-C. SABOURIN

Docteur D. GUERROT

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

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **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>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</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 CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</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 traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
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>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</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 (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	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 (<i>détachement</i>)	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 VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	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 AGREGE OU CERTIFIE

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

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)	Neurophysiologie
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

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Michel GODIN

Pour la qualité de votre enseignement.

Pour votre soutien, votre accessibilité et l'humanité dont vous faites preuve au sein de votre équipe.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

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

A mon directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Dominique BERTRAND

Pour avoir accepté de m'épauler et diriger ce travail.
Pour ton investissement, ta rigueur et tes encouragements.
Tu as su me transmettre ton intérêt pour la transplantation et
j'espère ton humanisme auprès des patients.
C'est un réel plaisir de travailler avec toi.
Avec toute mon amitié et mon respect le plus sincère.

A Monsieur le Professeur François CARON

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Pour votre enseignement et votre bienveillance.

Je garde un excellent souvenir des six mois passés
dans votre service.

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

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe SABOURIN

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Veillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et
de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Dominique GUERROT

Pour ta pédagogie, tes conseils et ta disponibilité.

Ta bonne humeur constante et ton humour, parfois sans limite!

Je suis très heureuse que tu sois membre de jury de ma thèse.

Un grand merci pour ces années d'internat.

Avec toute mon amitié et mon respect le plus sincère.

Aux médecins du service de néphrologie de ROUEN

Mélanie HANOY, Frank LE ROY, Bruno LEGALLICIER, Isabelle ETIENNE.

Sincères remerciements, pour tout l'enseignement que j'ai pu recevoir.

A toute l'équipe soignante de néphrologie et dialyse, infirmières, aides-soignantes, secrétaires. J'ai beaucoup apprécié le chemin parcouru avec vous.

A tous les membres du personnel médical et paramédical des services de néphrologie de Dieppe ; cardiologie, médecine interne et néphrologie d'Elbeuf ; maladies infectieuses et réanimation médicale du CHU de ROUEN ; hématologie au Centre Henri Becquerel. Vous m'avez chaleureusement accueillie et énormément appris.

A Isabelle BOUCHOULE. Avec toute mon amitié.

A l'équipe de néphrologie d'Evreux qui m'accueille prochainement.

A M. le Docteur Arnaud FRANCOIS, pour votre enseignement, votre investissement et votre aide précieuse concernant notre travail faisant l'objet de mon mémoire de DES.

Aux patients.

A tous mes co-internes, en particulier :

- Mes trois acolytes. **Ana** : merci d'être là. Pour notre complicité, la gaieté que tu renvoies et notre amitié. **Charlotte** : toujours présente, en toutes circonstances, confidente. Merci pour nos bavardages ! Pour les moments passés avec Pierrick. **Julien** : pour tous ces instants de rigolade, tes conseils, pour ton amitié. Ravie de connaître Maxime. La date du 11 juin 2016 est toujours fixée dans mon agenda !

- Mes co-internes de néphro : **Marie-Charlotte, Audrey, Mouad, Ludivine, Lise, Lynda, Mathilde, Marine, Philippe, Anaïs, Gaspard,** pour les bons moments partagés !

- **Mathilde B., Vincent E.** (a-t-on le même sujet de thèse ?!), **Caroline, Anne-Sophie, Aurélie, Emeline, Véro, Gaétan, Sébastien:** j'ai vraiment apprécié être à vos côtés !

- **Laurinette, Mikha GLabicani, les Jeans, Tom** au plus haut niveau, **Vincent L, Alcatraz**: pour ce semestre en réa riche en belles rencontres, ayant conclu avec émotions mon internat ! Merci également à **Manu, Julien, Marion, Gioia**, qui ont largement contribué à la qualité de ce semestre.

A Steven, mon interne puis mon chef, sur qui l'on peut compter. Merci pour tes conseils, tes encouragements, nos avis néphro, ma formation, et enfin notre amitié.

A Lucile, pour ta simplicité et ta gentillesse. En espérant vous voir plus régulièrement.

A Gwen, et toute ta petite famille : un vrai plaisir, au travail, et à côté! Sincèrement, merci! Avec toute mon amitié.

A mes amis Caennais, parce qu'on se connaît depuis si longtemps; on a débuté ces études et révisé ensemble. Le groupe s'agrandit, nos relations ne changent pas ! Pour tous les moments passés et à venir.

Evidemment, sans oublier **Estelle, Charli, Grégoire, et nos amis isabiens**.

A Vincent, pour partager ma vie, pour nos beaux projets. Merci de me rappeler les choses essentielles. Avec tout mon amour.

A Antoine, mon adorable petit garçon, pour tout le bonheur que tu nous apportes à chaque instant !

A mes parents, pour votre soutien sans faille, vos encouragements, votre présence, votre générosité. Parce que tout cela c'est grâce à vous. Merci infiniment.

A Benoit et Laurent, mes grands frères. Pour avoir montré l'exemple. Pour m'avoir forgé le caractère (et encore maintenant). Pour notre complicité malgré la distance. Merci d'être là et d'avoir construit de belles familles.

A mes grands-parents. A Pépère qui m'a largement accompagnée au début de mon parcours; j'aurai aimé que tu en voies l'évolution.

A mes beaux-parents, pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre soutien. Un grand merci.

A toute ma famille.

A tous les proches non cités mais qui comptent : merci pour tout.

Table des matières

Introduction.....	1
La néphropathie à BK virus.....	2
I- Généralités	2
1. <i>Epidémiologie.....</i>	<i>2</i>
2. <i>Rappels virologiques et pathogénie.....</i>	<i>2</i>
3. <i>Facteurs de risque.....</i>	<i>6</i>
4. <i>Diagnostic.....</i>	<i>6</i>
5. <i>Thérapeutique.....</i>	<i>10</i>
II- Evolution à long terme.....	12
1. <i>Survie du greffon.....</i>	<i>12</i>
2. <i>Pronostic histologique.....</i>	<i>13</i>
3. <i>Rejets aigus.....</i>	<i>14</i>
Objectifs de l'étude	16
Matériel et Méthodes	16
Résultats.....	18
I- Description	18
1. <i>Caractéristiques initiales des patients.....</i>	<i>19</i>
2. <i>Incidence, diagnostic et délai de survenue de la réplication virale BK.....</i>	<i>21</i>
3. <i>Immunosuppression au diagnostic.....</i>	<i>22</i>
4. <i>Description histologique.....</i>	<i>23</i>
5. <i>Modulation de l'immunosuppression.....</i>	<i>24</i>
6. <i>Effets des thérapeutiques instaurées.....</i>	<i>27</i>
a/ <i>Virémie</i>	
b/ <i>Fonction du greffon</i>	
c/ <i>Rejets ultérieurs / apparition d'anticorps dirigés contre le greffon</i>	
d/ <i>Histologie</i>	
7. <i>Modifications du traitement après négativation de la virémie.....</i>	<i>29</i>
8. <i>Atteinte du critère de jugement principal.....</i>	<i>29</i>
9. <i>Survie des patients.....</i>	<i>30</i>

II- Etude analytique.....	30
A- Analyse univariée	30
1. <i>Facteurs pronostiques précédant le diagnostic de réplication du BK virus ou présents au diagnostic</i>	31
2. <i>Facteurs pronostiques après diagnostic de réplication du BK virus</i>	32
B- Analyse multivariée	32
1. <i>Facteurs pronostiques précédant le diagnostic de réplication du BK virus ou présents au diagnostic</i>	33
2. <i>Facteurs pronostiques après diagnostic de réplication du BK virus</i>	33
3. <i>Facteurs pronostiques retenus au terme de l'analyse</i>	34
C- Courbes de survie	35
 Discussion.....	 36
I- Analyse descriptive: comparaison aux données de la littérature	36
1. <i>Incidence et délais de survenue de la réplication virale BK</i>	36
2. <i>Histologie rénale</i>	36
3. <i>Immunosuppression</i>	38
4. <i>Critère composite et morbi-mortalité</i>	40
II- Analyse des facteurs pronostiques.....	41
1. <i>Données de la littérature</i>	41
2. <i>Qualité des greffons</i>	42
3. <i>Apparition d'un rejet, mise en évidence de DSA</i>	42
4. <i>Modulation de l'immunosuppression</i>	44
III- Limites et forces de l'étude	45
 Conclusion.....	 47
 Table des illustrations.....	 48
 Annexes	 49
 Références bibliographiques.....	 54
 Résumé – Mots clés	 60

INTRODUCTION

Le développement de nouveaux protocoles de traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale a permis ces dernières années une meilleure prévention des rejets d'allogreffe et l'amélioration de la survie à court terme du greffon. Néanmoins, la morbi-mortalité liée aux infections virales a parallèlement significativement augmenté dans ce contexte d'immunodéficience majeure. Parmi les agents pathogènes, le BK virus peut être à l'origine d'une dysfonction sévère du greffon rénal, voire d'une perte du greffon.

La réplication virale BK est fréquente, puisque 10 à 20% des patients présenteront une virémie au décours de la greffe [1]. Il n'existe actuellement pas de prophylaxie ni traitement antiviral efficace. Seuls un monitoring régulier de la virémie et une stratégie préemptive de réduction de l'immunosuppression s'avèrent indispensables en prévention d'une néphropathie à BK virus parfois irréversible [2]. Le contrôle de la réplication du virus apparaît donc depuis une quinzaine d'années un défi majeur en transplantation rénale.

L'évolution à long terme de la fonction du greffon suite au diagnostic d'une virémie BK est rarement rapportée dans la littérature. Il en est de même des facteurs pronostiques de survie du greffon dans ce contexte.

L'objet de ce travail est double. D'une part, nous avons réalisé une description longitudinale, corrélée au suivi évolutif, de la population rouennaise transplantée rénale ayant présenté une virémie BK significative. D'autre part, nous avons effectué une étude de survie, avec analyse de facteurs pronostiques d'évolution du greffon rénal particulièrement à distance d'une réplication virale BK.

LA NEPHROPATHIE A BK VIRUS

I- Généralités

1. Epidémiologie

Les premières observations de néphropathie à BK virus ont été rapportées en 1995 [3]. Cette néphrite viro-induite a révélé depuis un essor croissant, puisque son incidence au cours de la transplantation rénale varie de 1 à 10% selon les séries [4, 5].

La néphropathie à BK virus fait surtout l'objet d'un intérêt particulier car elle est une complication grave de la transplantation rénale, conduisant à une dégradation de fonction, jusqu'à une perte du greffon dans 30 à 80% des cas [6, 7].

Elle survient majoritairement la première année de greffe, essentiellement entre le 2^{ème} et 6^{ème} mois post-transplantation. Cinquante pour cent des virémies sont diagnostiquées avant M3, 95% des néphropathies à BK virus le sont dans les deux premières années de greffe [8]. Il a néanmoins été décrit des néphropathies à BK virus dès J6, et jusqu'à 5 ans post-greffe [1].

2. Rappels virologiques et pathogénie

Le virus BK appartient, avec les virus JC et SV40 avec lesquels il partage une étroite spécificité d'espèce, à la famille des Polyomaviridae, virus à ADN double brin non encapsulés. Le Polyomavirus a été identifié et isolé en culture en 1971, dans les urines d'un patient transplanté rénal ayant présenté une sténose urétérale [9].

Le génome viral comporte trois régions ayant chacune leur spécificité [10]. (Fig. 1).

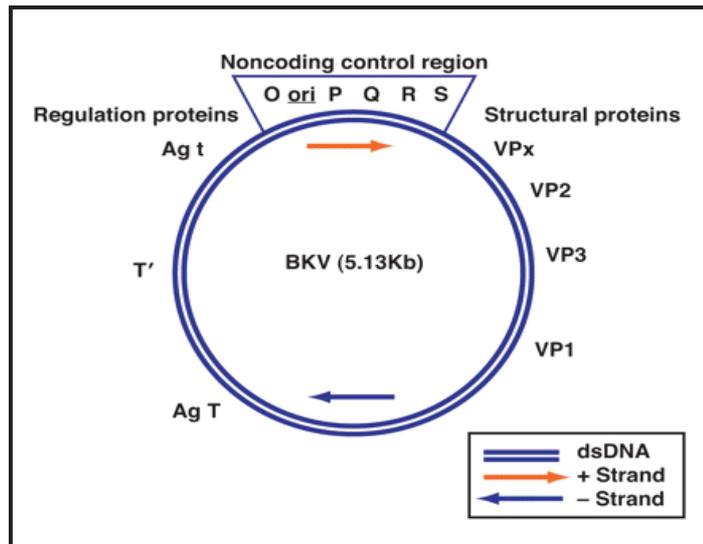


Figure 1: Génome du BK virus [11]

Les virus BK et JC sont tous deux spécifiques de l'espèce humaine, mais leur tropisme diffère. Le JC virus est responsable de leucoencéphalopathie multifocale progressive, et très rarement de néphropathie à Polyomavirus. Le virus BK est à l'origine de la survenue de deux complications majeures en transplantation: la néphropathie à BK virus spécifique du greffon rénal et la cystite hémorragique affectant préférentiellement les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (5-15%). De rares sténoses urétérales ou hématurie ont été décrites. Le BK virus a également été impliqué de façon exceptionnelle dans la survenue de pathologies extra-rénales telles que des pneumopathies, encéphalites, hépatites, rétinites, syndrome de fuite capillaire [10, 12-14]. L'hypothèse d'un lien entre JC et BK virus et le développement de néoplasies a été évoquée, car l'antigène T est capable d'inactiver les protéines intracellulaires régulatrices du contrôle du cycle cellulaire telles p53. Par ailleurs, l'ADN viral BK a pu être identifié chez l'homme, au sein de tumeurs incluant des carcinomes urothéliaux. Néanmoins, le pouvoir oncogène du BK n'a été jusqu'alors montré uniquement dans des expérimentations animales [15, 16]. Enfin, l'association entre le BK virus et certaines maladies auto-immunes, en particulier le lupus érythémateux disséminé, a été décrite dans la littérature: la primo-infection et les périodes de réactivation du virus semblent responsables de la production d'auto-anticorps anti-ADN double brin et anti-histones [17].

La primo-infection à BK virus a lieu dans l'enfance, et est le plus souvent asymptomatique. La voie de transmission la plus fréquemment proposée implique les voies respiratoires hautes, expliquant la séroprévalence élevée dès le plus jeune âge. 90% des enfants et jeunes adultes ont présenté une séroconversion. S'en suit une phase de virémie, puis un état de latence dans les cellules épithéliales tubulaires et urothéliales du tractus uro-génital, ainsi que dans le tissu hémato-lymphoïde.

La réactivation est à la faveur d'une période d'immunosuppression et se traduit par une virurie. Celle-ci est détectable dans 0,3 à 6% de la population générale, versus 3% des femmes enceintes, 25% des patients séropositifs pour le VIH, 10-45% des patients greffés rénaux et 50% des patients greffés de moelle osseuse. Chez le patient immunodéprimé, il est détecté de hauts niveaux de réplication virale, jusqu'à des charges virales urinaires $> 10^7$ copies/ml. S'y associe un largage des cellules épithéliales infectées comportant des inclusions intranucléaires visibles en microscopie optique et formant des decoy cells (Fig. 2). Les virions peuvent être visualisés en microscopie électronique. Chez les patients greffés rénaux, la réactivation virale résulterait de la réactivation du BK virus des cellules épithéliales tubulaires du donneur, à la différence des receveurs d'autres organes solides, chez qui la virurie résulterait de la réactivation du BK virus endogène, laquelle n'a exceptionnellement de retentissement clinique [18]. Par ailleurs, le risque de développer une néphropathie à BK virus est plus élevé chez les patients transplantés rénaux, étant donné les lésions préexistantes parenchymateuses rénales (toxicité médicamenteuse, rejet, fréquence du reflux vésico-urétéral, ischémie etc.) [19].

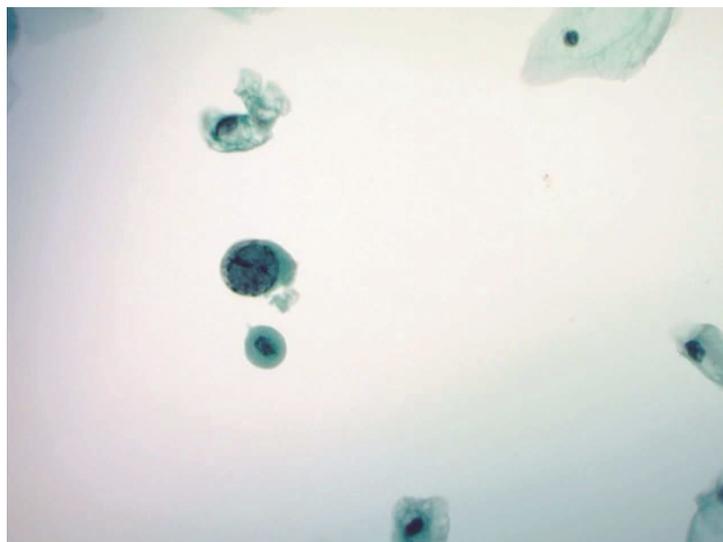


Figure 2: Decoy cells [20]

Trente à cinquante pour cent des patients transplantés rénaux avec une virurie élevée présenteront une virémie puis une néphropathie à BK virus (ou PyVAN : néphropathie à Polyomavirus). Une fois le virus réactivé, les virions s'accumulent dans le noyau des cellules cibles épithéliales rénales sous forme d'inclusions intra-nucléaires. Apparaît secondairement une nécrose des cellules infectées, responsable d'une rupture des membranes nucléaires et cytoplasmiques, de l'infiltration virale dans la lumière tubulaire, chambre urinaire mais aussi l'interstitium, et de la propagation aux cellules environnantes (fig.3). Un infiltrat interstitiel hétérogène de cellules inflammatoires et des lésions de tubulite peuvent être confondues avec des lésions histologiques de rejet aigu cellulaire. Ces effets conjugués d'inflammation persistante du greffon, de lésions tubulaires et l'apparition de médiateurs de l'inflammation pro-fibrosants conduisent assurément, en l'absence d'action thérapeutique, à une dysfonction du greffon et perte du greffon [21].

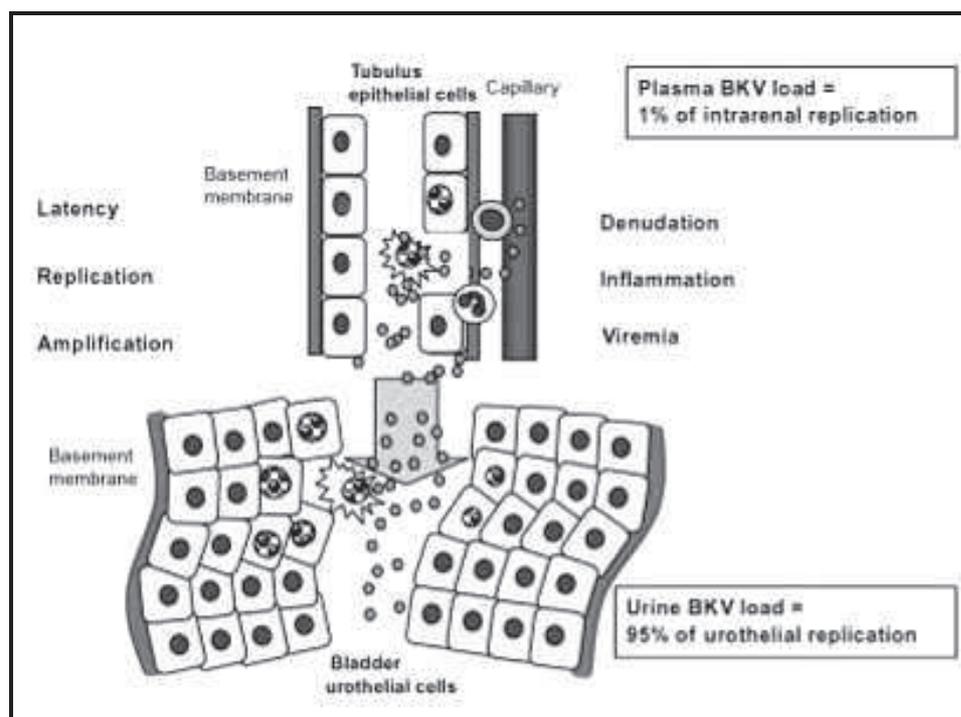


Figure 3: Réplication virale et physiopathologie [22]

L'évolution de la virémie et des lésions histologiques du greffon après réduction de l'immunosuppression suggèrent qu'une réponse cellulaire T spécifique au BK virus

intervient. Il a été démontré que des taux élevés d'interféron- γ produits par des lymphocytes T CD4 et CD8 dirigés spécifiquement contre l'antigène Large T et la protéine de capsid VP-1 du BK virus, étaient corrélés à la baisse de la virémie BK et la guérison de la PyVAN [23].

3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'apparition d'une néphropathie à BK virus sont multiples.

Ils relèvent des caractéristiques du donneur: statut de donneur décédé, lésions d'ischémie-reperfusion du greffon, titre élevé d'anticorps spécifiques anti-BK virus marqueur d'un contage viral récent, greffe ABO incompatible, mismatch HLA [24-28]. De même, il a pu être mis en évidence des caractéristiques à risque du receveur telles l'âge avancé, le sexe masculin, un diabète, une faible activité cellulaire T spécifique du BK virus [24, 28]. Enfin, des facteurs liés à la greffe et post-transplantation peuvent être associés à l'apparition d'une néphropathie à BK virus : la présence de stents urétéraux, un traitement par anticorps anti-lymphocytaires, la survenue d'un rejet aigu et son traitement, une dose cumulée élevée de stéroïdes. La majorité des cas survient sous trithérapie associant Tacrolimus, Mycophénolate Mofétil (MMF) et corticostéroïdes, en comparaison aux associations à la Ciclosporine ou aux Inhibiteurs de mTOR [5, 25, 29]. Un essai prospectif randomisé multicentrique met en évidence un risque significativement plus élevé de présenter une virémie BK à M6 et M12 post-transplantation chez les patients traités par Ciclosporine en comparaison au Tacrolimus [30].

Il faut retenir que le facteur de risque majeur est un haut niveau d'immunosuppression globale, plus qu'un type d'immunosuppresseur spécifique [20].

4. Diagnostic

Aucun signe systémique d'une atteinte virale (fièvre, infection des voies aériennes supérieures etc.) n'est habituellement observé. Le signe d'appel le plus fréquent est l'élévation isolée de la créatinine plasmatique et résulte déjà d'un stade

avancé de la maladie. On observe parfois un sédiment urinaire actif avec hématurie, leucocyturie.

Le dépistage d'une réplication virale peut être effectué en mettant en évidence une **virurie** significative ($> 10^7$ copies/ml). Celle-ci a plusieurs avantages diagnostiques, en particulier une haute valeur prédictive négative (100%) écartant le diagnostic de PyVAN, une fenêtre de 6 à 12 semaines avant l'apparition d'une virémie puis néphropathie, un caractère non invasif et peu coûteux. La virurie a néanmoins une faible valeur prédictive positive pour le diagnostic de PyVAN et la présence d'une virurie sans virémie n'est pas associée à un risque majoré de PyVAN. Elle présente par ailleurs une clairance virale retardée par rapport à celle plasmatique. La valeur prédictive pour le diagnostic de PyVAN augmente quand la virurie persiste à des niveaux élevés plus de deux mois. Le risque de diagnostic tardif et de néphropathie irréversible est alors majoré. L'examen cytologique avec recherche de **decoy cells** dans les urines est un excellent outil de dépistage, mais reste encore bien moins sensible que les techniques de biologie moléculaire.

La **virémie** a en revanche une valeur prédictive positive pour le diagnostic de PyVAN d'environ 50%, avec une fenêtre de 2 à 6 semaines précédant l'évolution vers une néphropathie. Elle est aussi la technique la plus spécifique pour suivre la résolution des lésions de PyVAN après traitement [29]. Il est actuellement recommandé un dépistage de l'infection à BK virus, pour tous les patients transplantés rénaux, en biologie moléculaire par la quantification de l'ADN viral par PCR plasmatique [31]:

- Une fois par mois les 3-6 premiers mois de transplantation,
- Puis tous les 3 mois, jusqu'à la fin de la première année post-transplantation,
- Une fois par an, entre 2 et 5 ans post-transplantation,
- Pour tout épisode d'élévation inexplicée de la créatinine plasmatique,
- Après traitement d'un rejet aigu, et toute majoration de l'immunosuppression.

Avec cette stratégie, au moins 80-90% des patients à risque de PyVAN sont identifiés avant l'apparition d'une perte significative de fonction du greffon.

Différents seuils de positivité selon les différentes techniques sont rapportés dans le tableau 1, avec les mesures de la performance de ces stratégies diagnostiques.

Test diagnostique	Valeur seuil	VPP (%)	VPN (%)
PCR plasmatique ADN BKV (copies/ml)	$\geq 10\ 000$	50 à 85	100
Decoy cells (nombre de cellules par champs)	≥ 10	27 à 90	99 à 100
PCR urinaire ADN BKV (copies/ml)	$\geq 10^7$	67	100

BKV : BK virus, VPP : Valeur prédictive positive, VPN : Valeur Prédictive Négative

Tableau 1: Tests non invasifs pour le diagnostic de la néphropathie à BK virus [21]

Le diagnostic définitif de PyVAN est histologique et repose sur l'identification de l'effet cytopathogène viral sur la **biopsie rénale**, associé à des lésions tubulo-interstitielles et à la positivité des tests immunohistochimiques (fig.4). La PyVAN est dite confirmée si la virémie BK virus est $> 10^3$ copies/ml, associée à des lésions histologiques typiques. Elle est dite présumée si la virémie est $> 10^4$ copies/ml, ou $> 10^3$ copies/ml au moins trois semaines, et sans lésion histologique évocatrice [32]. Les critères de réalisation de la biopsie de greffon dans cette indication sont mal codifiés. Elle semblerait recommandée chez les patients présentant une virémie $> 10^4$ copies/ml, avec ou sans élévation de la créatinine plasmatique.

L'effet cytopathogène est mis en évidence par des inclusions virales basophiles intranucléaires dans les cellules infectées (cellules épithéliales des tubes proximaux et distaux, de la capsule de Bowman et cellules urothéliales). La répartition des cellules avec inclusion se fait au hasard, de manière multifocale. Les tubes distaux sont plus sévèrement touchés. L'atteinte peut, au stade précoce, être restreinte aux tubes collecteurs de la médullaire.

Les tubes présentent de manière focale des signes de nécrose, jusqu'à constituer des plages cicatricielles séquellaires, avec lésions de fibrose interstitielle et atrophie

tubulaire. Il est mis en évidence un infiltrat inflammatoire le plus souvent mononucléé et des lésions de tubulite pouvant être significatives (Banff t2-t3), associées à un pronostic réservé. Ces lésions posent la difficulté du diagnostic différentiel majeur avec le rejet aigu à médiation cellulaire T [19].

Enfin, le diagnostic est confirmé par l'immunomarquage dirigé contre l'antigène Large T du SV40. Il écarte les diagnostics différentiels d'infection virale, en particulier Cytomégalovirus et Adénovirus.

En raison du caractère focal des lésions, il peut exister 10 à 36.5% de faux-négatifs, justifiant la réalisation d'au moins deux carottes biopsiques et/ou de prélèvements de territoires de la médullaire [33].

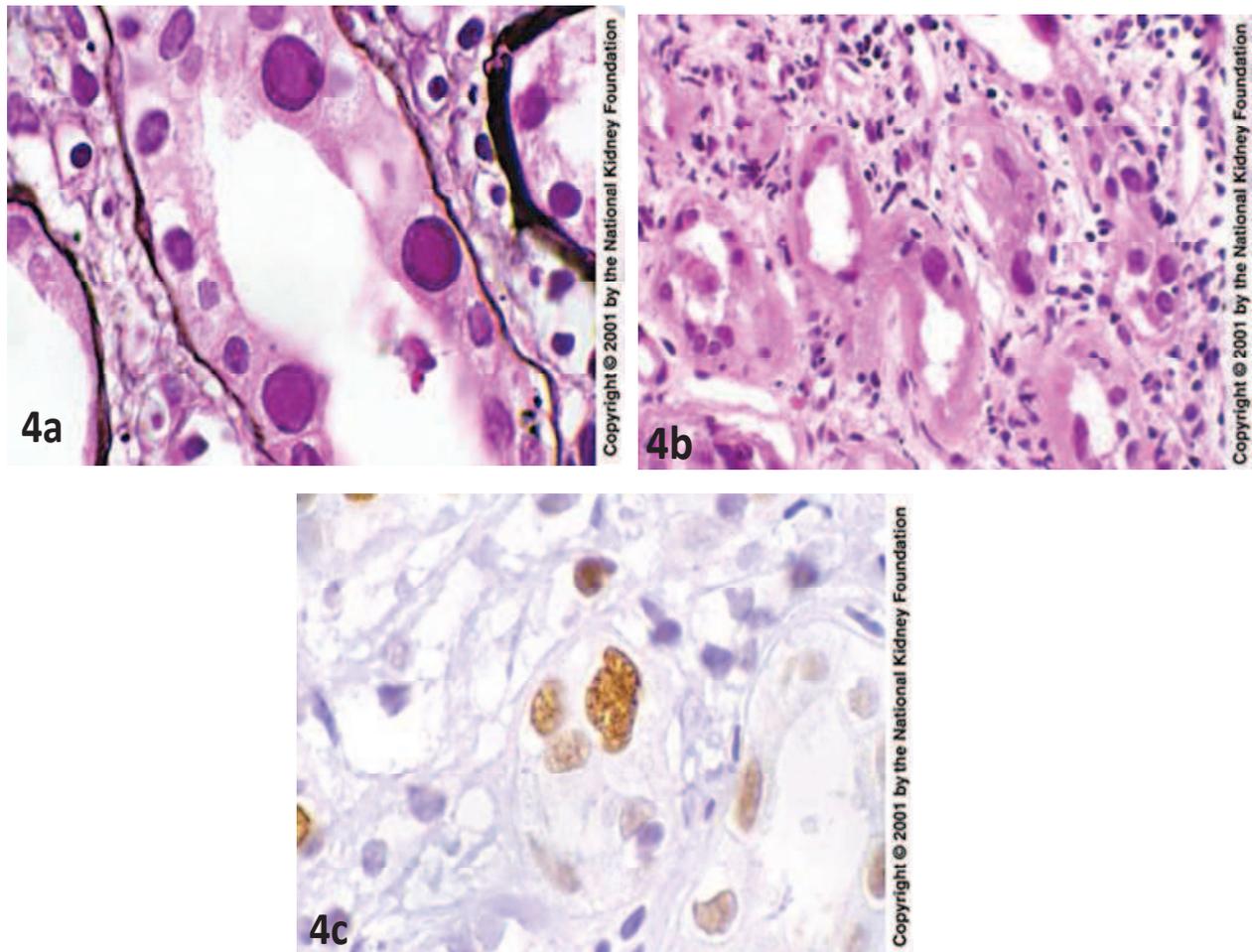


Figure 4 : Néphropathie à BK virus : histologie [34]. (4a) Effet cytopathogène viral. Coloration argentique de Jones, X 1000. (4b) Infiltrat interstitiel inflammatoire. Quelques tubes avec dystrophies nucléaires virales. Acide Périodique de Schiff, X 200. (4c) Immunohistochimie avec un anticorps anti-SV40. Marquage nucléaire des cellules épithéliales tubulaires infectées, X 400.

5. Thérapeutique

La réduction de l'immunosuppression doit être considérée lorsque la virémie persiste à des taux significatifs ($> 10^4$ copies/ml). Plusieurs stratégies ont été rapportées :

-Stratégie 1 : réduction en premier lieu des anticalcineurines de 25-50% en un ou deux paliers, puis baisse de l'antimétabolite (MMF ou Azathioprine) de 50%, puis arrêt de l'antimétabolite [36, 37].

-Stratégie 2 : réduction de moitié de l'antimétabolite puis réduction des anticalcineurines de 25-50% puis arrêt de l'antimétabolite [2].

La corticothérapie sera baissée à 10 mg/j ou moins. Les deux protocoles semblent efficaces pour restaurer une immunité cellulaire spécifique contre le BK virus, négativer la virémie et prévenir l'apparition de la néphropathie. La créatinine plasmatique est surveillée toutes les 1 à 2 semaines, et la charge virale BK virus plasmatique toutes les 2 à 4 semaines [29]. La virémie disparaît en 7 à 20 semaines, et peut commencer à baisser de façon retardée entre 4 et 10 semaines après réduction de l'immunosuppression [21]. Malgré tout, l'évolution vers une PyVAN confirmée a lieu dans 1/3 des cas [36].

En ce qui concerne la PyVAN confirmée, bien qu'il n'y ait pas d'essais randomisés, de nombreuses études observationnelles ont montré que la réduction de l'immunosuppression favorise la clairance virale dans plus de 85% des cas [36, 38]. On retient des cibles de résiduelles Tacrolimus habituellement < 6 ng/ml, Ciclosporine < 150 ng/ml, Sirolimus < 6 ng/ml, et dose quotidienne de Mycophénolate Mofetil (MMF) ≤ 1000 mg. D'autres stratégies privilégient un switch du Tacrolimus pour de faibles doses de Ciclosporine, un switch des anticalcineurines pour de faibles doses de Sirolimus, ou un switch du MMF pour le Léflunomide ou de faibles doses de Sirolimus [29]. Le tableau 2 résume les différentes possibilités thérapeutiques. On notera qu'aucun essai randomisé ne privilégie l'une ou l'autre des stratégies thérapeutiques.

Switch	Diminution	Arrêt
Tacrolimus → CsA (cible résiduelle 100-150 ng/ml)	Tacrolimus (cible résiduelle < 6 ng/ml)	Tacrolimus ou MMF (maintien ou switch pour une bithérapie) :
MMF → Azathioprine (posologie ≤ 100 mg/j)	MMF (posologie ≤ 1g/j)	- CsA / Prednisone - Tacrolimus / Prednisone - Sirolimus / Prednisone - MMF / Prednisone
Tacrolimus → Sirolimus (cible résiduelle < 6 ng/ml)	CsA (cible résiduelle 100-150 ng/ml)	
MMF → Sirolimus (cible résiduelle < 6 ng/ml)		
MMF → Léflunomide		

CsA : Ciclosporine A, MMF : Mycophénolate Mofetil

Tableau 2: Néphropathie à BK virus: modulation de l'immunosuppression [31]

Les patients présentant une dégradation progressive de la fonction rénale malgré la baisse de l'immunosuppression peuvent bénéficier d'un traitement associé antiviral. Là encore, il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé mettant en évidence l'efficacité de ces traitements. Il n'existe aucun traitement antiviral spécifique. Parmi ces traitements:

- Le Cidofovir, sans Probenécide, a démontré dans certaines études une stabilisation de la fonction du greffon, en association avec une réduction de l'immunosuppression [39]. D'autres études n'ont pas démontré de bénéfice évident [40, 41]. Il existe par ailleurs une néphrotoxicité non négligeable.

- Le Léflunomide a une activité antivirale et immunosuppressive. Ce traitement, en relais du MMF, semble plus efficace que le Cidofovir, à condition d'être à des concentrations sériques élevées [42].

- Les immunoglobulines intraveineuses (IvIg), contiennent de hauts titres d'anticorps pouvant neutraliser le virus BK, et sont capables de se lier au virus in vitro. Elles présentent également un intérêt du fait de leur activité immuno-modulatrice, en particulier lors d'un rejet aigu concomitant [43].

- Les Fluoroquinolones peuvent inhiber la réplication virale via un effet in vitro sur la DNA topo-isomérase et l'activité hélicase virale. Ce modeste effet antiviral a été associé à des effets prophylactiques à la fois chez les patients greffés de moelle osseuse et en transplantation rénale, dans plusieurs études observationnelles [44]. Une récente étude prospective randomisée a néanmoins montré qu'un traitement par Lévofloxacine (500 mg/j), initié précocement après la greffe et poursuivi trois mois, ne prévient pas l'apparition d'une virurie BK et est associé à un risque accru de résistances bactériennes [45].

II- Evolution à long terme

1. Survie du greffon

La néphropathie à BK virus est un enjeu majeur en transplantation puisque le taux de perte du greffon est estimé entre 30 et 80% [6, 7].

Lors d'une PyVAN confirmée, Vasudev et al [46] ont montré que la fonction rénale déclinait de 4.8 ml/min par mois avant intervention thérapeutique et baissait progressivement de 0.7 ml/min par mois après une réduction de 40% de l'immunosuppression globale. L'amélioration ou stabilisation de la fonction rénale était retardée et survenait avec une médiane de 112 jours après le diagnostic. Trente-six pour cent des patients perdaient leur greffon. La réduction ou négativation de la charge virale plasmatique n'est pas toujours corrélée à une amélioration de la fonction rénale, probablement en rapport avec une néphropathie chronique d'allogreffe irréversible déjà installée [47].

Un monitoring périodique de la virémie par PCR et une stratégie préemptive de diminution de l'immunosuppression ont permis néanmoins une amélioration de la survie du greffon ces dix dernières années. L'étude de Hardinger et al [48] constitue la première et rare étude rapportant les effets à long terme d'une telle stratégie préemptive: 84% de survie du greffon et 12% de rejets aigus à 5 ans. Néanmoins, l'effectif de patients présentant une virémie est faible et un plus grand nombre de patients semble nécessaire pour préciser les conséquences à long terme d'une réduction précoce de l'immunosuppression.

2. Pronostic histologique

En fonction de l'étendue des lésions histologiques, la classification de Drachenberg [33], revisitée par la Société Américaine de Transplantation [29], précise différents stades évolutifs, corrélés au pronostic rénal (tableau 3):

- Les lésions précoces (= stade A) sont définies par un effet cytopathogène limité. Ce stade n'explique pas une perte de fonction du greffon.

- Le stade intermédiaire (= stade B) décrit des cellules épithéliales altérées, des infiltrats inflammatoires et les premiers signes d'une fibrose interstitielle. La sous-classification en stades B1, B2, B3 selon la progression de l'inflammation et de l'atrophie tubulaire est corrélée à l'altération de la fonction rénale et précise le risque de perte du greffon, soit 25, 50 et 75% respectivement.

- Dans les lésions évoluées (= stade C), les lésions de néphrite tubulo-interstitielle chronique sont prédominantes, avec fibrose interstitielle diffuse, en rapport avec une insuffisance rénale majeure et irréversible.

Pattern	Description	Extent of biopsy core	Graft function	Risk of graft loss
PyVAN-A				
Viral cytopathic changes	Mild	≤25%	Mostly baseline	<10%
Interstitial inflammation	Minimal	≤10%		
Tubular atrophy	Minimal	≤10%		
Interstitial fibrosis	Minimal	≤10%		
PyVAN-B*				
Viral cytopathic changes	Variable	11 – >50%	Mostly impaired	50%
Interstitial inflammation	Significant	11 – >50%		
Tubular atrophy	Moderate	<50%		
Interstitial fibrosis	Moderate	<50%		
PyVAN-B1				
Interstitial inflammation	Moderate	11–25%	Slightly above baseline	25%
PyVAN-B2				
Interstitial inflammation	Significant	26–50%	Significantly impaired	50%
PyVAN-B3				
Interstitial inflammation	Extensive	>50%	Significantly impaired	75%
PyVAN-C				
Viral cytopathic changes	Variable	Variable	Significantly impaired progressive failure	>80%
Interstitial inflammation	Variable	Variable		
Tubular atrophy	Extensive	>50%		
Interstitial fibrosis	Extensive	>50%		

Tableau 3 : Classification histologique et pronostique des PyVAN [29]

3. *Rejets aigus*

La survenue de rejets aigus après baisse de l'immunosuppression au stade de PyVAN présumée est estimée à 8-12%. Il s'agit le plus souvent de rejets cortico-sensibles [2, 36, 37].

Il existe par ailleurs une interaction complexe entre l'infection à BK virus et les facteurs immuns à l'origine des lésions du greffon. L'infection virale peut majorer l'expression des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité et constituer le trigger d'un rejet ultérieur. Parallèlement, les lésions de rejet induisent des altérations tissulaires favorables à la réplication virale. Aussi, nous avons déjà précisé que l'infection à BK virus et le rejet aigu cellulaire induisent des lésions similaires sur le greffon telles l'inflammation mononucléée et la tubulite [49]. Enfin, il a été démontré qu'une virurie persistante après résolution de la PyVAN est un facteur de risque de rejet cellulaire aussi bien que de rechute de néphropathie à BK virus [50].

Le diagnostic de rejet aigu concomitant à la PyVAN sur la biopsie de greffon est seulement considéré s'il est mis en évidence une endartérite, une nécrose fibrinoïde, glomérulite ou dépôts de C4d le long des capillaires péri-tubulaires. Dans la PyVAN, les dépôts de C4d ont été observés sur la membrane basale tubulaire, et non sur les capillaires péri-tubulaires. Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

surexprimé dans l'épithélium tubulaire a été proposé comme marqueur de rejet [29]. Or, cette expression tubulaire du HLA est induite par des cytokines pro-inflammatoires produites par les lymphocytes T. Puisqu'une réponse lymphocytaire participe à la clairance virale, il semble concevable qu'une expression transitoire tubulaire du HLA-DR apparaisse aussi durant la phase évolutive de la PyVAN. La nature et physiopathologie de l'infiltrat interstitiel histologique après clairance virale peuvent être d'origines diverses. Il peut en particulier s'agir d'une réponse à l'infection virale se traduisant par un syndrome inflammatoire de restauration immune. Les lymphocytes intra-épithéliaux et l'inflammation interstitielle pourraient persister jusqu'à trois mois après la clairance virale (PyVAN résiduelle). Ce délai pourrait être un argument supplémentaire pour aider au diagnostic différentiel avec le rejet aigu [32].

La biopsie peut mettre en évidence des lésions de PyVAN et des lésions de rejet aigu concomitantes. Que traiter en priorité? Hirsch [5] suggère qu'un traitement anti-rejet doit être donné en premier lieu, puis rapidement couplé à une baisse de l'immunosuppression. La distinction entre les deux diagnostics devient un véritable challenge. Les recommandations sont difficiles à établir et la prise en charge doit le plus souvent se faire au cas par cas, en prenant en compte la fonction du greffon, l'évolution de la virémie BK et les données histologiques [32].

Les rejets aigus survenant après réduction de l'immunosuppression pour PyVAN présumée ou confirmée doivent être traités selon les protocoles habituels [29].

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Notre étude est descriptive, non interventionnelle et monocentrique, portant sur la population rouennaise transplantée rénale ayant présenté une réplication virale BK confirmée par une virémie significative. Le suivi est longitudinal. L'étude est couplée à une analyse de survie, afin de mettre en évidence des facteurs pronostiques d'évolution du greffon rénal à distance d'une virémie BK, avec ou sans néphropathie, qu'elle soit présomptive ou définitive. Les données ont été recueillies de manière rétrospective.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

La population de l'étude est constituée de patients transplantés rénaux, suivis au CHU de ROUEN, ayant présenté une virémie BK virus positive $>10^3$ copies/ml, entre le 15 avril 2008 et 5 avril 2014. La date de début d'étude correspond à la date de la première transplantation rénale, soit le 21 juin 2006. La fin de l'étude ou date de point est définie le 5 avril 2015, de sorte à avoir un recul minimal d'une année pour tous les patients.

La PCR plasmatique BK virus était réalisée de manière systématique à M1, M2, M3, M6, M12, M18, M24 post-transplantation, lors d'une altération inexplicée de la fonction du greffon et après traitement d'un rejet aigu. Les patients pour lesquels une virémie significative était diagnostiquée au-delà de cinq ans post-transplantation étaient exclus de l'analyse.

Variables considérées

Les caractéristiques démographiques des patients, les données immunologiques et biologiques étaient recueillies; de même que l'immunosuppression initiale lors de la

transplantation, lors du diagnostic positif (PCR sang BK virus $> 10^3$ copies/ml), et à la date de la première charge virale sanguine considérée négative ($< 10^3$ copies/ml). L'action thérapeutique justifiée par la mise en évidence d'une virémie BK virus positive était détaillée, ainsi que les nouvelles modifications thérapeutiques après disparition de la virémie. Les données anatomopathologiques du greffon rénal ont été colligées, au diagnostic positif de réplication du BK virus et après négativation de la PCR BK virus. Ces données histologiques ont été interprétées selon la classification de BANFF (présentée en annexe). Toutes les données ont été recueillies rétrospectivement, à partir du dossier médical du patient ou via la base informatisée "CRISTAL" de l'Agence de Biomédecine.

Le critère de jugement principal est un critère composite portant sur l'évolution de la fonction du greffon: augmentation de la créatinine plasmatique $> 30\%$ par rapport au diagnostic de réplication du BK virus et/ou prise en charge en dialyse. Pour définir cette variation de créatinine plasmatique, la valeur relevée était celle la plus proche de la date de point, dans des délais limites de 5 mois.

Analyse statistique

Les variables qualitatives et quantitatives descriptives sont analysées selon les mesures statistiques habituelles : moyenne, écart type, valeurs extrêmes et médiane.

L'analyse univariée est réalisée selon un modèle de survie de Cox et utilise le test de Wald. Un seuil de significativité $p < 0,20$ est retenu. Les différentes variables significativement associées à la survenue du critère composite ont ensuite été incluses dans un modèle de régression des risques instantanés proportionnels de Cox pour analyse multivariée, avec pour seuil de significativité $p < 0,05$. Puisque l'effectif de la population de notre étude est relativement faible, seules trois variables peuvent être testées par analyse multivariée. Nous avons privilégié les variables présentant les associations les plus significatives lors de l'analyse univariée.

Des courbes de survie sont réalisées selon le modèle de survie de Kaplan-Meier, et comparées selon le test du Log-rank, avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

Les tests statistiques sont effectués avec le logiciel spécifique Stat View (version 5.0).

RESULTATS

I- Description

Quatre cent soixante-dix-neuf patients ont été greffés et suivis au CHU de ROUEN sur la période étudiée de 8 années, entre le 21 juin 2006 et 5 avril 2014. Chez 64 patients (13.4%), il a été mis en évidence une répllication virale BK définie par une charge virale plasmatique > 1000 copies/ml. Sept patients ont été exclus, en raison de données insuffisantes, d'une difficulté technique diagnostique ou d'un délai de répllication virale de plus de 5 ans post-transplantation (fig. 5). La population faisant l'objet de l'étude compte alors 57 patients.

La durée moyenne de suivi est 3,38 années (6 mois-8,47 années). La médiane de suivi est 3,57 années. Trois patients ont été perdus de vue.

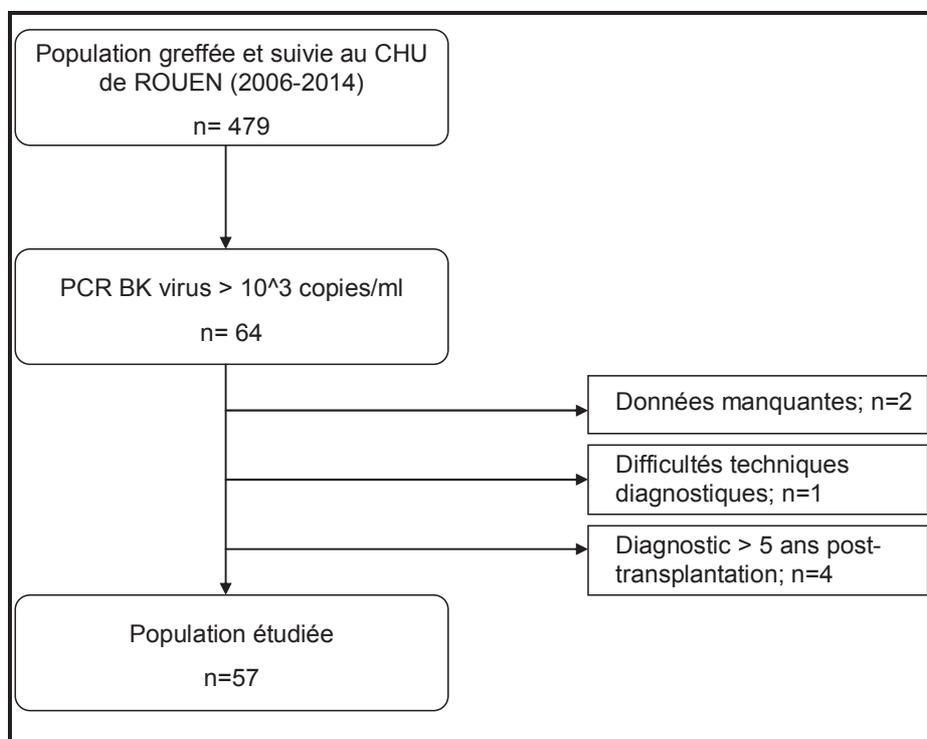


Figure 5 : Diagramme de flux

1. Caractéristiques initiales des patients

L'âge moyen au diagnostic est de 54 ans (20-77,4 ans), avec une médiane de 56,4 ans. Il y a 43 hommes, 14 femmes, soit un sex ratio homme/femme à 3,07.

Les néphropathies initiales sont hétérogènes et distribuées selon le diagramme ci-dessous (fig.6):

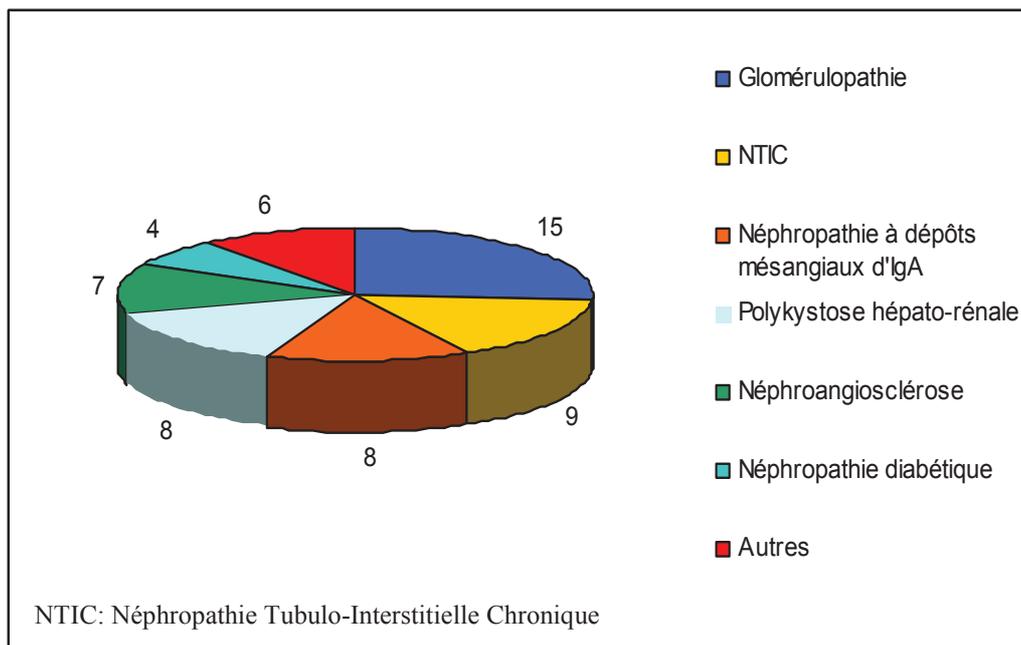


Figure 6 : Néphropathie initiale

Quatre-vingt-dix-sept pour cent des patients sont dialysés avant greffe. Seuls 2 patients ont bénéficié d'une greffe préemptive. Il s'agit d'une première transplantation pour 45 patients (78,9%). Un seul patient sur 12 ayant bénéficié d'une greffe rénale antérieure avait déjà présenté une néphropathie à BK virus.

Treize patients (22,8 %) sont immunisés avant greffe. Dix patients sont diabétiques (17,5%).

Le donneur est décédé dans 94,7% des cas, le plus souvent de cause vasculaire (68,4%). L'âge moyen du donneur est 54,6 ans (17-88 ans).

Concernant l'immunosuppression initiale, 39 patients (68,4%) bénéficient d'un traitement d'induction par Basiliximab, et 18 patients (31,6%) d'un traitement par

Sérum anti-lymphocytaire. Cinquante-trois patients (93%) reçoivent du Tacrolimus, à la posologie moyenne de 0,14 mg/kg/j. Seuls 2 patients sont traités par Ciclosporine, 1 seul patient par Inhibiteur de mTOR. Tous reçoivent du Mycophenolate Mofetil, à la posologie moyenne de 29,2 mg/kg/j. Cinquante-six patients ont encore en moyenne 8,75 mg/j de Cortancyl à M3.

Si l'on s'intéresse aux suites de la greffe, la reprise de fonction est immédiate (créatinine plasmatique < 250 µM à J5) pour 29 patients soit 50,9%. Elle est lente (créatinine plasmatique > 250 µM à J5) pour 14 patients soit 24,6%, et retardée (nécessité d'épuration extra-rénale) pour 14 patients également. Le nadir de créatinine plasmatique est en moyenne à 124 µM (53-310 µM), avec une médiane de 115 µM.

Trois patients (5,3%) ont présenté un rejet aigu avant le diagnostic de réplication du BK virus (2 rejets cellulaires, 1 rejet humoral), avec un délai moyen post-greffe de 93,7 jours (7-208 jours). Les trois rejets ont été traités selon les protocoles habituels. Le délai moyen de réplication du BK virus après rejet est de 77 jours.

Les autres complications post-greffe survenant avant le diagnostic d'infection à BK virus sont précisées dans le tableau 4.

	n (%)
Diabète	28 (49,1%)
Réplication CMV	19 (33,3%)
Réplication EBV	7 (12,3%)
Infections opportunistes	5 (8,8%)
Néoplasie	1 (1,8%)

Tableau 4: Autres complications post-greffe, avant réplication du BK virus

2. Incidence, diagnostic et délai de survenue de la réplication virale BK

Les caractéristiques virologiques et biologiques au diagnostic de réplication virale sont résumées dans le tableau 5. On rappelle qu'une charge virale $> 10^4$ copies/ml ou $>10^3$ copies/ml persistante plus de trois semaines caractérise une néphropathie à BK virus présumptive (avant un diagnostic définitif histologique). **Quarante-cinq patients (78,9%) ont au moins une néphropathie à BK virus présumptive.**

Deux patients (3,5%) ont des DSA (anticorps dirigés contre le greffon : Donor Specific-Antibodies) de façon concomitante au diagnostic de réplication du BK virus. On précisera que ces DSA ont été mis en évidence à postériori.

Caractéristiques	
Charge virale BK :	40 patients (70,2%)
>10 ⁴ copies/ml	33 patients (57,9%)
>10 ⁴ copies/ml persistante plus de 3 semaines	5 patients (8,8%)
>10 ³ copies/ml persistante plus de 3 semaines	12 patients (21%)
>10 ³ copies/ml moins de 3 semaines	
Délai diagnostic – transplantation	Moyenne: 179,9 jours (26-1455) Médiane : 94 jours
Virémie au pic (moyenne)	1 188 204 copies/ml
Délai moyen diagnostic – pic virémie	31,2 jours (0-307)
Créatinine plasmatique :	
- au diagnostic	Moyenne : 161µM (44-370)
- au pic de virémie	Moyenne : 167 µM (44-443)
Protéinurie moyenne au diagnostic	0,4 g/g de créatininurie
Leucocyturie aseptique	25 patients (43,9%)
Hématurie	20 patients (35,1%)
Charge virale CMV positive	9 patients (15,8%)
- Moyenne	5442 copies/ml
Réactivation EBV	5 patients (8,8%)
-Moyenne charge virale plasmatique	2673 copies/ml
DSA au diagnostic	2 patients (3,5%)

Tableau 5: Caractéristiques virologiques et biologiques au diagnostic de réplication virale BK

3. Immunosuppression au diagnostic

Au diagnostic, les doses moyennes de Tacrolimus, MMF, Cortancyl sont respectivement de 6,7 mg/j, 1430 mg/j, 6.4 mg/j. L'AUC Tacrolimus est en moyenne à 161,6 µg.h/ml, et la résiduelle Tacrolimus moyenne sur les 4 dernières semaines précédant le diagnostic est à 8,9 ng/ml. L'AUC moyenne de MMF est de 48 µg.h/ml.

Un seul patient reçoit de la Ciclosporine, 1 seul patient du Bélatacept. 4 patients sont traités par inhibiteurs de mTOR.

4. Description histologique

Onze patients (19,3%) ont bénéficié de la réalisation d'une biopsie du greffon au diagnostic. Parmi ces patients, 10 ont une charge virale BK > 10 000 copies/ml. La créatinine plasmatique moyenne lors de la biopsie est 276 μ M (135-600 μ M) Le délai moyen de réalisation de l'examen histologique est de 52,5 jours après le diagnostic et 201,1 jours après la transplantation. La première charge virale BK virus négative est obtenue en moyenne 114,7 jours après la biopsie. La biopsie est adéquate dans 73 % des cas et contient un territoire de la médullaire dans 6/11 des examens réalisés. Toutes les biopsies mettant en évidence une PyVAN définitive (5 biopsies) contiennent un fragment médullaire, à la différence des 3 biopsies pour lesquelles le diagnostic retenu est un rejet, associé à une PyVAN dite présomptive.

Des inclusions virales intra-nucléaires sont retrouvées sur 5 biopsies (45,5%), l'immunomarquage SV40 est positif sur 2 biopsies uniquement (18,2%). Les caractéristiques histologiques sont précisées selon le score de Banff sur le diagramme ci-dessous (fig.7). La distribution du C4d est normale sur ces 11 biopsies.

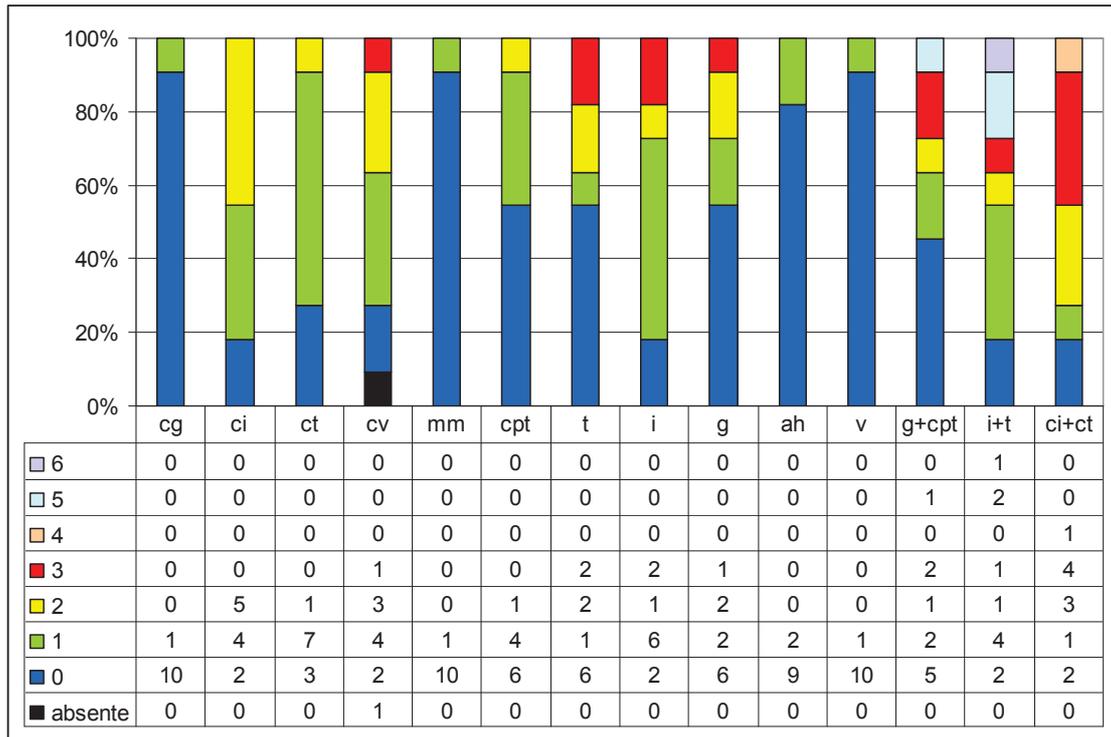


Figure 7 : Score de Banff des biopsies de greffon réalisées au diagnostic

5. Modulation de l'immunosuppression

Suite au diagnostic de réactivation virale, le traitement immunosuppresseur est modifié chez 49 patients, soit 86 % des cas. Il est minimisé pour ces 49 patients. Le traitement est ensuite majoré pour 5 de ces patients (8,8%), alors même que la virémie BK reste positive, dans l'hypothèse d'un rejet aigu concomitant. Il s'agit de bolus de Solumedrol avec relais per os d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j pour 4 patients, et d'un switch Bélatcept-Néoral, avec majoration de la corticothérapie systémique pour 1 patient.

Le délai moyen de la première action thérapeutique après diagnostic positif est 10,5 jours (0-47 jours), avec une médiane de 7,5 jours. La baisse du MMF est de loin la première action thérapeutique réalisée. La distribution en fréquence selon la classe thérapeutique de la 1^{ère} molécule modifiée est décrite selon le diagramme suivant (fig.8) :

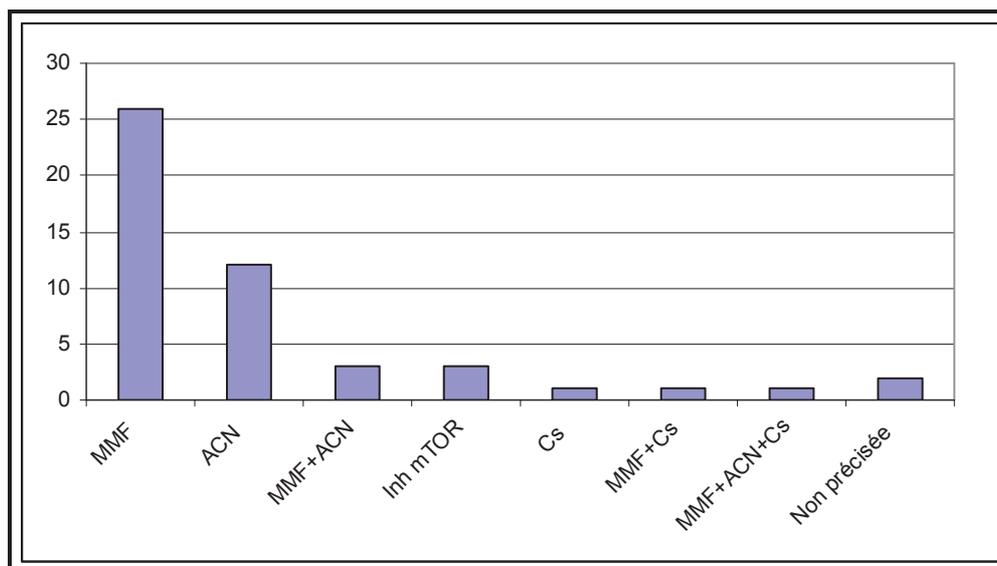


Figure 8 : 1^{ère} molécule modifiée après diagnostic

(MMF : Mycophénolate Mofétil; ACN : Anticalcineurine ; Inh mTOR : Inhibiteur de mTOR, Cs : Corticostéroïdes)

Enfin, six patients (10,5%) bénéficient de traitements associés : IvIg (4 patients, 7%), Cidofovir (1 patient), Léflunomide (1 patient).

Ainsi, lors de l'obtention de la 1^{ère} charge virale négative, 45 patients (78.9%) reçoivent un traitement par Tacrolimus, à la posologie moyenne de 4.4 mg/j. Trente-et-un patients (54.4%) sont traités par MMF, à la posologie moyenne de 1081 mg/j et 34 patients (59.6%) ont des corticoïdes, en moyenne 13.5 mg/j. La majoration de posologie de la corticothérapie s'intègre dans le maintien d'une bithérapie associant inhibiteurs de la Calcineurine et reprise des corticoïdes après arrêt du MMF. On note également un switch pour 4 patients du Tacrolimus pour la Ciclosporine, et pour 4 patients un switch du MMF pour l'Imurel. Les données concernant l'immunosuppression initiale, au diagnostic positif et à l'obtention de la 1^{ère} charge virale négative sont représentées sur les figures 9 et 10.

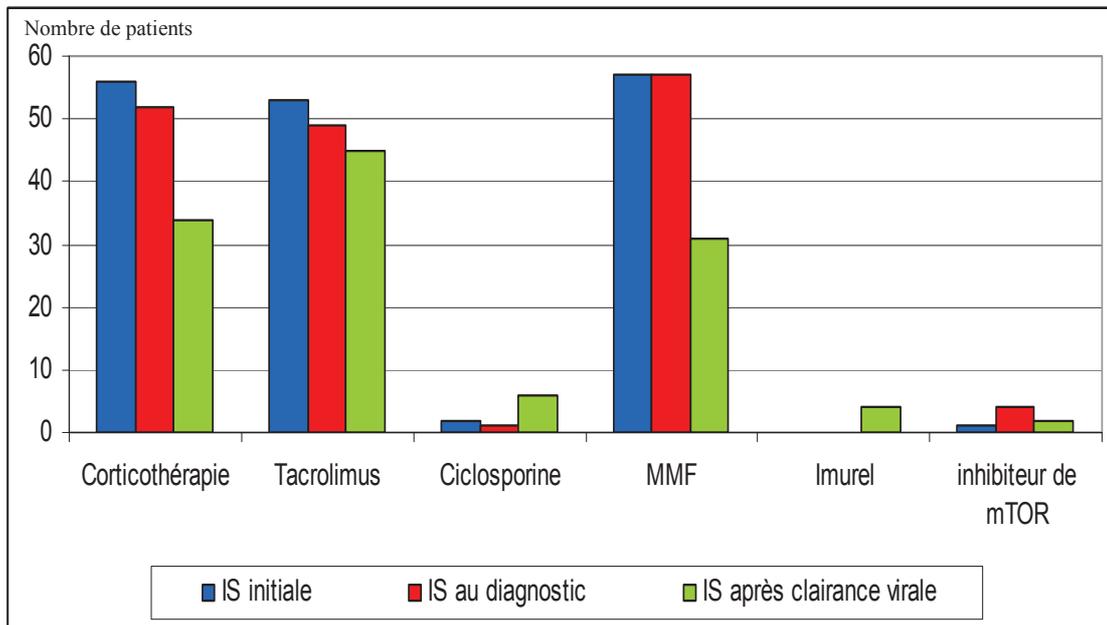


Figure 9: Immunosuppression (IS) initiale, au diagnostic de réplication du BK virus, et après clairance virale : nombre de patients

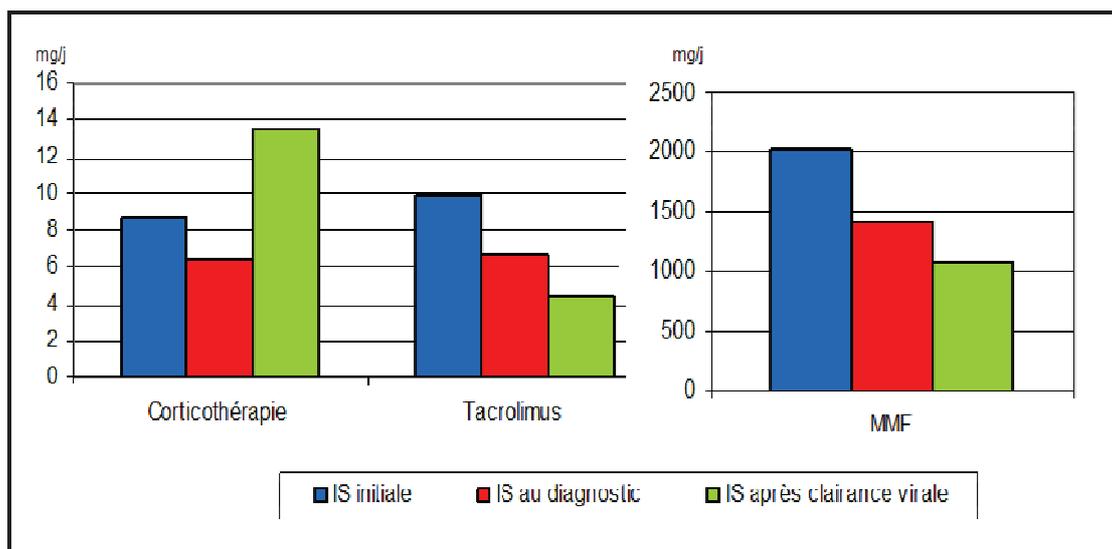


Figure 10 : Immunosuppression (IS) initiale, au diagnostic de réplication du BK virus, et après clairance virale : posologie

6. Effets des thérapeutiques instaurées

a/ Virémie

La virémie BK reste positive au dernier suivi chez un seul patient. Le délai moyen d'obtention d'une charge virale $< 10^4$ copies/ml après le diagnostic est de 66,4 jours. Le délai moyen de négativation de la virémie après le diagnostic est de 123.1 jours (6-630 jours).

b/ Fonction du greffon

La créatinine plasmatique moyenne concomitante à la 1^{ère} charge virale négative est 178 μ M (53-558 μ M). Au dernier suivi, elle est à 174 μ M (69-703 μ M). La créatinine a augmenté en moyenne de 14,5% par rapport au diagnostic initial. Elle a doublé pour 4 patients (8% des patients non dialysés). La protéinurie/créatininurie moyenne est 0.7 g/g.

7 patients (12.3%) vont nécessiter une prise en charge en épuration extra-rénale. Les causes de perte du greffon sont les suivantes :

- Rejet aigu et subaigu cellulaire (2 cas)
- PyVAN définitive (1 cas)
- Rejet aigu et subaigu mixte (1 cas)
- Récidive de la néphropathie initiale (1 cas)
- Thrombose de l'artère du greffon (1 cas)
- Etat de choc septique (1 cas)

c/ Rejets ultérieurs / apparition d'anticorps dirigés contre le greffon

Onze patients (19.3%) présentent secondairement un rejet, en moyenne 239 jours après négativation de la virémie (23-818 jours): 5 rejets mixtes, 3 rejets humoraux, 2 rejets cellulaires, 1 rejet sans documentation histologique, mais associé à la présence de DSA (fig.11). Six de ces rejets ont été traités, 4 patients ont partiellement répondu au traitement. Cinq patients (8.8%) présentent des DSA au dernier suivi.

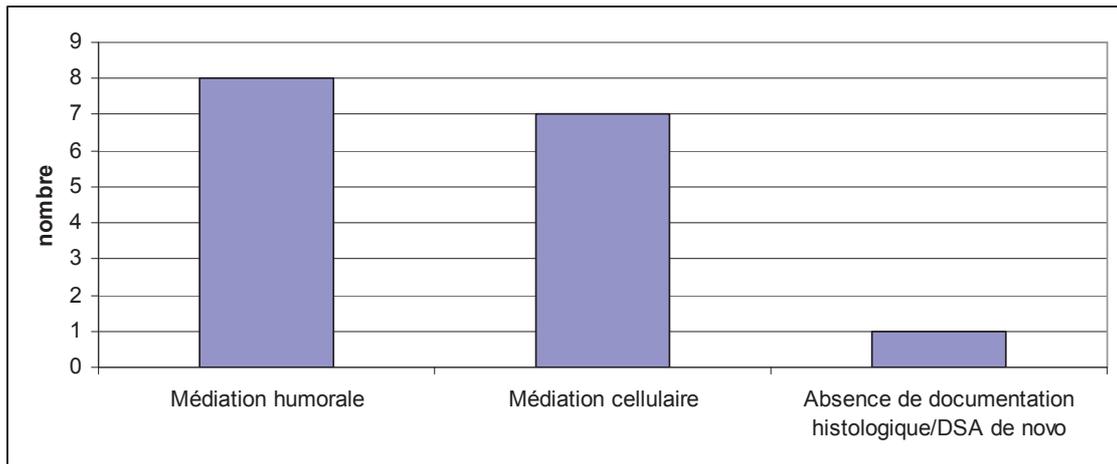


Figure 11 : Rejets après clairance virale

d/ Histologie

Vingt-et-un patients (36.8%) ont bénéficié d'une nouvelle biopsie, en moyenne 580,9 jours, soit 19 mois après obtention d'une charge virale BK virus négative. Les indications sont essentiellement une perte de fonction (16 biopsies), associée à la présence de DSA dans 4 cas, une protéinurie significative dans 2 cas et la présence de nouveau d'une virémie BK dans 2 cas. Les autres indications sont protocolaires (3 cas) ou à visée pré-thérapeutique avant baisse de l'immunosuppression du fait d'une néoplasie (2 cas). Aucune de ces biopsies ne met en évidence d'effet cytopathogène viral et l'immunomarquage SV40 est négatif. Les résultats histologiques selon la classification de Banff sont les suivants:

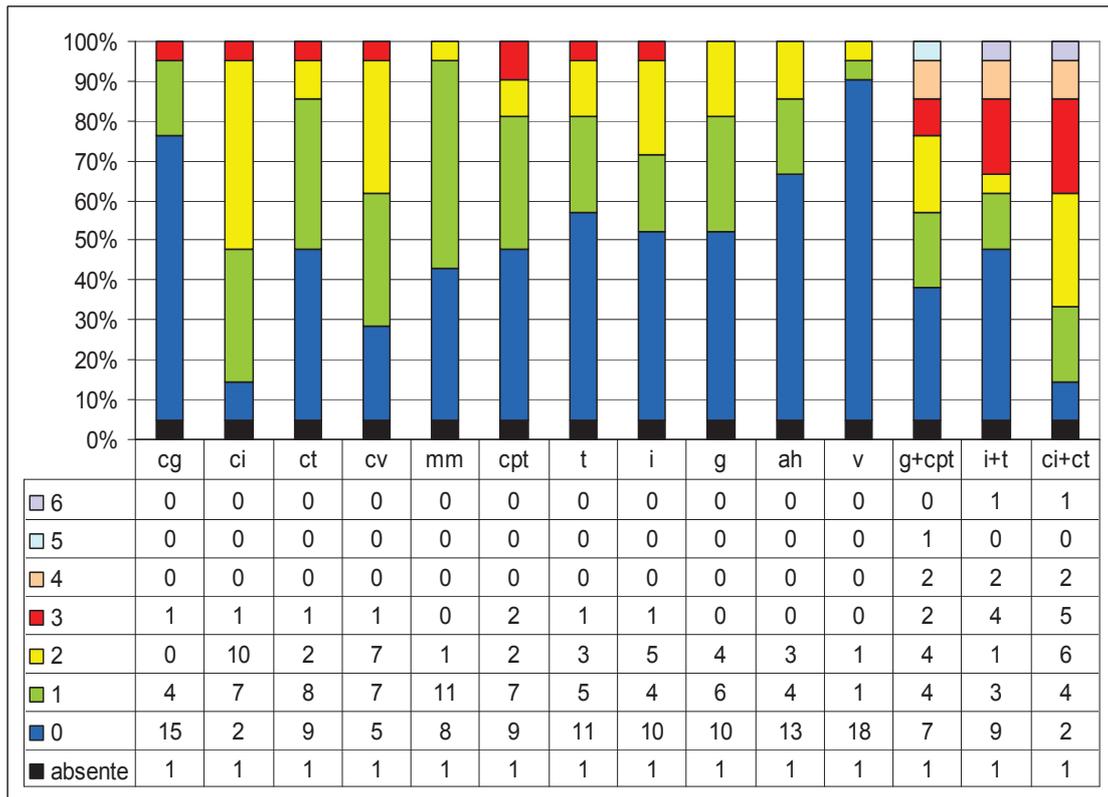


Figure 12: Histologie du greffon après obtention d'une virémie négative

7. Modifications du traitement après négativation de la virémie

L'immunosuppression est majorée chez 25 patients (43.9%), en moyenne 9,9 mois après obtention d'une charge virale négative. La PCR BK virus rechute pour 20 patients (35.1%). Elle est supérieure à 10^4 copies/ml pour 7 patients uniquement (12.3%).

8. Atteinte du critère de jugement principal

Le critère composite est atteint pour 23 patients (40,4%), avec un délai moyen de 40,4 mois (6-78,1 mois) (tableau 6).

	n (%)	Délai (mois)
Majoration créatinine > 30%	16 (28,1%)	43,2 (11,8 – 78,1)
Dialyse	7 (12,3%)	33,1 (6 -74,8)
TOTAL	23 (40,4%)	40,4 (6 – 78,1)

Tableau 6 : Atteinte du critère de jugement principal

9. Survie des patients

Six patients sont décédés (10.5%). L'étiologie du décès est infectieuse (n=3), néoplasique (n=2), ou cardio-vasculaire (n=1). Tous les patients décédés ont atteint le critère de jugement principal; 2 patients décédés sont dialysés.

II-Etude analytique

A- Analyse univariée

Seules sont détaillées ici les variables associées de manière significative ($p < 0,20$) à la survenue du critère composite. Parmi les autres variables, en particulier celles ayant pu laisser suggérer un pronostic défavorable, nous précisons que nous ne retrouvons pas d'association significative entre la survenue du critère composite et le statut de 1^{ère} greffe rénale ou non, la présence d'anticorps anti-HLA lors de la greffe, la primo-infection ou réactivation CMV dans les suites de la greffe, et la valeur du pic de virémie BK virus. De même, nous ne mettons pas en évidence d'association pour des variables telles le délai entre le diagnostic de réplication BK et la première action thérapeutique, la majoration du traitement immunosuppresseur avant disparition de la virémie, et la majoration de l'immunosuppression après négativation de la virémie.

1. Facteurs pronostiques précédant le diagnostic de répllication du BK virus ou présents au diagnostic

Un antécédent de **diabète chez le receveur** semble être associé significativement à un pronostic défavorable du greffon, avec un risque relatif évalué à 2,94, p =0,022.

Concernant **le donneur, un âge élevé** est associé à un risque accru de perte de fonction du greffon de plus de 30% et/ou au risque d'évoluer vers la dialyse. L'âge du donneur dans le groupe de patients évoluant défavorablement est en moyenne de 59,9 ans, versus 51,3 ans dans le groupe de patients évoluant plus favorablement.

Une **reprise retardée de fonction** semble associée à un facteur de mauvais pronostic : 17,6% des patients évoluant favorablement présentent une reprise retardée de fonction, versus 36,8% des patients dans l'autre groupe.

Un **délai de diagnostic après transplantation** plus long semble protecteur tandis qu'une **posologie de corticoïdes plus élevée au diagnostic** paraît de mauvais pronostic, mais on notera bien que la force de l'association comme le degré de significativité sont modestes.

	HR	95%	95%	p
Diabète	2,942	1,167	7,414	0,0221
Age du donneur	1,057	1,020	1,096	0,0025
Reprise retardée de fonction	2,683	1,118	6,438	0,0271
Délai date de transplantation - diagnostic BK	0,998	0,996	1,001	0,1536
Posologie corticoïdes au diagnostic BK	1,187	0,921	1,530	0,1853

Tableau 7 : Facteurs pronostiques précédant ou présents lors du diagnostic de répllication virale, analyse univariée

2. Facteurs pronostiques après diagnostic de réplication du BK virus

Un délai plus important entre le diagnostic et le pic de virémie paraît associé à un moins bon pronostic, de même qu'une charge virale $> 10^4$ copies/ml persistante plus de trois semaines.

Un délai plus long entre le diagnostic positif et l'obtention d'une charge virale $< 10^4$ copie/ml ou négative seraient associés à un mauvais pronostic.

Enfin, un rejet après obtention d'une charge virale négative est associé à un risque 3,3 fois plus important de survenue du critère composite, avec un degré de signification et une stabilité de l'association importants. Environ 30% des patients dans le groupe évolution défavorable font un rejet (3 rejets mixtes, 2 humoraux, 1 cellulaire et 1 sans preuve histologique mais associé à des DSA), versus 11,8% dans l'autre groupe (1 rejet mixte, 1 humoral, 2 cellulaires).

	HR	95%	95%	P
Délai diagnostic BK - pic virémie	1,004	1,000	1,009	0,0683
CV $> 10^4$ copies/ml, au moins 3 semaines	2,124	0,865	5,216	0,1002
Délai diagnostic BK - CV $< 10^4$ copies/ml	1,004	1,000	1,008	0,0338
Délai diagnostic BK - CV négative	1,002	0,999	1,005	0,1498
Rejet	3,325	1,366	8,090	0,0081

Tableau 8 : Facteurs pronostiques suivant le diagnostic de réplication virale, analyse univariée

B- Analyse multivariée

Seules 3 variables sont incluses par analyse multivariée, étant donné l'effectif de patients et de survenue de l'événement critère composite relativement faibles. Nous

avons privilégié les variables présentant les associations les plus significatives lors de l'analyse univariée.

1. Facteurs pronostiques précédant le diagnostic de réplication du BK virus ou présents au diagnostic

On peut s'apercevoir que le seul critère associé significativement à un mauvais pronostic est **l'âge du donneur** ($p = 0,0424$). Ainsi, un donneur plus âgé majore le risque d'atteinte du critère composite, avec une force de l'association néanmoins faible ($HR=1,040$; IC 95% : 1,001-1,081). La reprise de fonction retardée présente une tendance mais n'est plus associée significativement à un mauvais pronostic, une fois les facteurs de confusion contrôlés.

	HR	95%	95%	P
Diabète	1,900	0,669	5,393	0,2281
Age du donneur	1,040	1,001	1,081	0,0424
Reprise retardée de fonction	2,285	0,872	5,989	0,0928

Tableau 9 : Facteurs pronostiques précédant ou présents lors du diagnostic de réplication virale, analyse multivariée

2. Facteurs pronostiques après diagnostic de réplication du BK virus

Seul le **rejet diagnostiqué après négativation de la virémie** est associé significativement à la survenue du critère composite, et majore de 3,4 fois ce risque de pronostic défavorable; (IC 95%: 1,340-8,499).

	HR	95%	95%	P
Délai diagnostic BK - pic virémie	0,999	0,986	1,012	0,8859
Délai diagnostic BK - CV <10 ⁴ copies/ml	1,005	0,994	1,015	0,3711
Rejet	3,374	1,340	8,499	0,0099

Tableau 10 : Facteurs pronostiques suivant le diagnostic de réplication virale, analyse multivariée

3. Facteurs pronostiques retenus au terme de l'analyse

Là encore, **l'âge du donneur** et la **survenue d'un rejet après négativation de la virémie** apparaissent en tant que facteurs pronostiques indépendants d'évolution défavorable du greffon rénal exposé à une réplication virale BK.

	HR	95%	95%	p
Age du donneur	1,055	1,014	1,099	0,0086
Reprise retardée de fonction	2,379	0,916	6,181	0,0751
Rejet	3,539	1,402	8,934	0,0075

Tableau 11 : Facteurs pronostiques retenus au terme de l'analyse multivariée

C- Courbes de survie

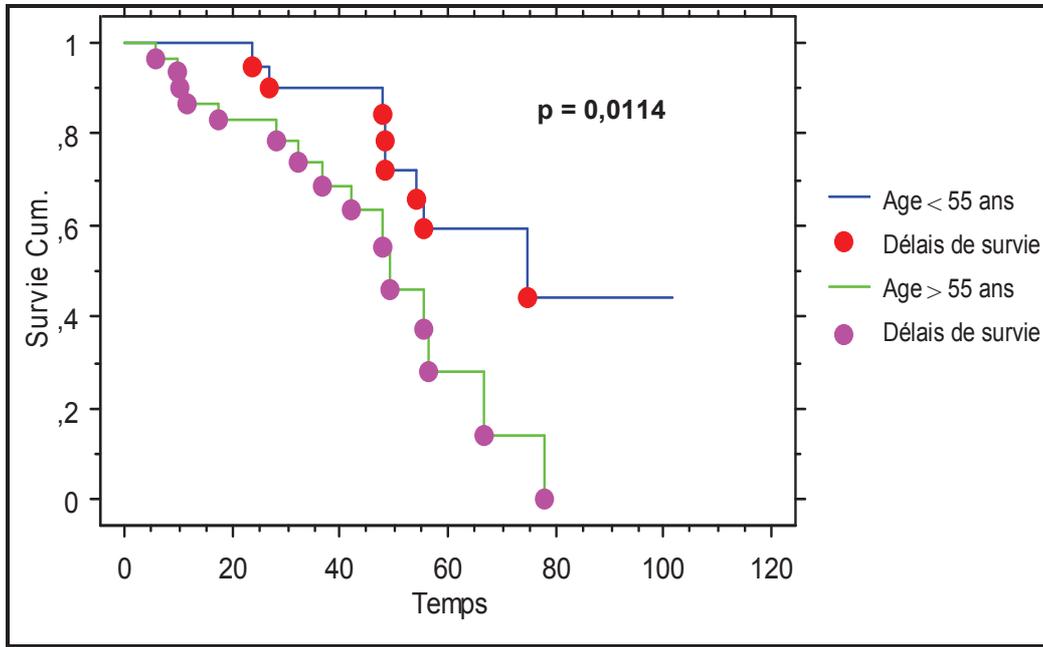


Figure 13 : Survie cumulée (atteinte du critère composite) selon l'âge du donneur (< ou > 55 ans)

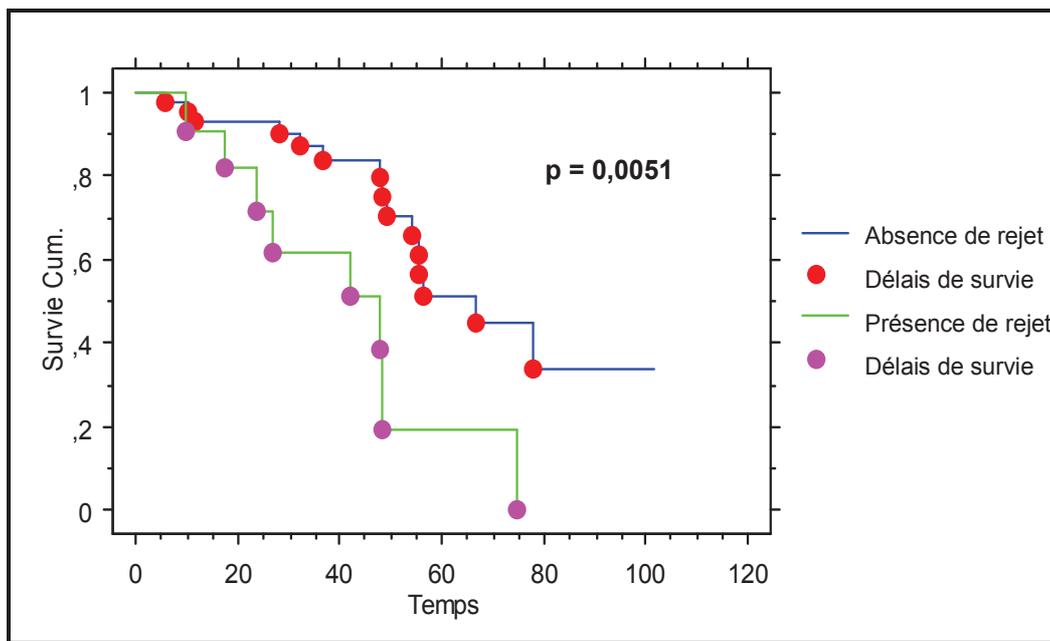


Figure 14 : Survie cumulée (atteinte du critère composite) selon la survenue d'un rejet après clairance virale

DISCUSSION

I- Analyse descriptive : comparaison aux données de la littérature

1. Incidence et délais de survenue de la réplication virale BK

Nos résultats épidémiologiques sont similaires à ceux décrits dans des études antérieures [1, 2, 36]. Ainsi, le diagnostic de réplication virale BK survient majoritairement la première année de transplantation, avec un délai moyen de 180 jours, et médian de 94 jours. Environ treize pour cent des patients ont une virémie BK positive durant la période étudiée, et 9,4% des patients ont une néphropathie à BK virus, au moins présomptive.

Le choix du seuil de 10^3 copies/ml retenu pour le diagnostic repose sur les définitions de néphropathie à BK virus présomptive (charge virale plasmatique $> 10^3$ copies/ml persistante 3 semaines ou $> 10^4$ copies/ml) ou définitive (charge virale plasmatique $> 10^3$ copies/ml et arguments histologiques) [32]. On notera que ces définitions ne sont pas toutes similaires dans la littérature [8].

2. Histologie rénale

Bien qu'il n'y ait pas de recommandation bien définie sur les indications de la biopsie du greffon dans ce contexte, il a été proposé qu'elle soit réalisée pour tous les patients ayant une virémie BK élevée $> 10^4$ copies/ml [20], soit 70,2% des patients dans notre étude. L'indication histologique était bien moins large dans notre travail : seulement 19,3% des patients ont bénéficié d'un examen histologique au diagnostic, et tous les patients présentaient une insuffisance rénale lors de la biopsie. Cinq des onze biopsies réalisées (45,5%) confirmaient une néphropathie à BK virus définitive. Nous précisons l'importance d'examiner une carotte histologique contenant de la médullaire.

En effet, toutes les biopsies mettant en évidence un effet cytopathogène viral contenaient un fragment médullaire; 3 biopsies sans médullaire concluaient à un rejet traité comme tel, alors que la PyVAN était présomptive, n'excluant pas un faux négatif. Les trois patients ont évolué défavorablement.

Les atteintes histologiques étaient dans l'ensemble sévères, avec des lésions aiguës de type tubulite et inflammation interstitielle importantes, mais également des lésions avancées chronicisées, de mauvais pronostic, avec atrophie tubulaire, fibrose interstitielle et score (ci + ct) élevé. Ceci témoigne d'un examen histologique réalisé peut-être trop tardivement. S'y associaient des lésions d'endartérite fibreuse laissant également supposer, en cette période précoce post-greffe, des lésions provenant du donneur et un greffon initialement de moindre qualité.

La biopsie du greffon rénal est considérée comme un gold standard pour confirmer le diagnostic de PyVAN. Elle a un intérêt pronostique et peut éliminer des diagnostics différentiels en cas de dysfonction du greffon. Néanmoins, que la néphropathie à BK virus soit présomptive ou définitive confirmée histologiquement, l'attitude thérapeutique est la même en pratique clinique. Il nous semble que la réalisation de la biopsie du greffon au diagnostic de réplication du BK virus peut être discutée, réalisée à titre non systématique et privilégiée uniquement dans certaines indications : dégradation de la fonction du greffon et/ou apparition de DSA. En outre, des données publiées concernent un nouvel examen non invasif diagnostiquant avec précision une PyVAN définitive, et informant sur la sévérité de la maladie. Les résultats sont prometteurs et méritent des investigations complémentaires. Il s'agit du polyomavirus-haufen test urinaire. Ce test détecte dans les urines les « amas » de polyomavirus secondaires à de hautes concentrations d'uromoduline (protéine de Tamm-Horsfall), par analogie à la formation des autres cylindres tubulaires. Le titre de ces « amas » est étroitement corrélé avec le degré de réplication intra-rénale virale du BK. Les valeurs prédictives positives et négatives du test sont supérieures à 90% [35].

Concernant la biopsie réalisée après clairance virale, elle est effectuée chez 36,8% des patients. Là encore, les lésions sont sévères, avec inflammation, tubulite et score (i+t) élevé. On retrouve également des lésions de glomérulite et capillarite importantes. Ces atteintes s'intègrent dans les diagnostics de rejets aigus secondaires. Les biopsies ont été réalisées pour l'essentiel pour une perte de fonction du greffon.

Enfin, on note encore une prédominance de lésions d'atrophie tubulaire et fibrose interstitielle, cicatricielles, associées à de la sclérose vasculaire.

Il y a actuellement un manque de données sur le suivi histologique selon un protocole défini après baisse de l'immunosuppression. La définition de la rémission de la néphropathie à BK virus et des marqueurs fiables de guérison n'ont pas été décrits. Il peut alors être difficile pour les cliniciens de savoir quand restaurer l'immunosuppression initiale, à quel moment réaliser une nouvelle évaluation histologique pour estimer les effets thérapeutiques ou confirmer un rejet en cas de dysfonction persistante du greffon. Il est également difficile de savoir si le traitement d'un rejet doit être effectué s'il est mis en évidence de l'inflammation tubulo-interstitielle, sans positivité de l'immunohistochimie pour l'antigène SV40, à fortiori sur des biopsies réalisées précocement après clairance virale [51].

Menter et al [32] ont publié la première étude basée sur différents examens histologiques réalisés en fonction de la cinétique de la virémie (diagnostic précoce, phase ascendante, phase descendante et après négativation). Il a été montré que la baisse de la virémie était régulièrement associée à une augmentation significative de l'inflammation interstitielle et des lymphocytes intra-épithéliaux. Celle-ci pourrait persister jusqu'à trois mois après négativation de la virémie. Ces lésions inflammatoires mimant un rejet cellulaire de grade I selon Banff sont interprétées comme une néphropathie interstitielle aiguë associée à un syndrome de reconstitution immunitaire. Dans notre étude, les secondes biopsies sont réalisées à distance de l'obtention d'une virémie BK négative (moyenne 19 mois) et donc très probablement à distance d'une éventuelle PyVAN résiduelle. Nous pensons qu'une évaluation histologique systématique trois mois après obtention d'une virémie négative pourrait être d'un intérêt majeur pour guider les modifications du traitement immunosuppresseur, dépister un éventuel rejet infra-clinique, évaluer les séquelles de l'infection virale etc.

3. Immunosuppression

Un haut niveau d'immunosuppression est présent au diagnostic chez nos patients traités par la triade classique MMF-Tacrolimus et corticostéroïdes, comme en témoignent les valeurs de résiduelles de Tacrolimus et AUC d'anticalcineurines et

MMF. Une étude française a montré qu'une AUC d'acide mycophénolique > 50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ à trois mois de la transplantation est associée significativement à un risque de virémie BK prolongée [52]. Nous réalisons actuellement dans notre centre une AUC double Tacrolimus et MMF à M3. Le délai médian d'apparition de la réplication virale étant à M3 dans notre étude, une AUC systématique à M1 pourrait permettre de corriger au plus vite une sur-immunosuppression.

Les patients bénéficient pour 86% des cas d'une baisse du traitement immunosuppresseur, et ce dans des délais rapides après le diagnostic (délai moyen de 10,5 jours). La première action thérapeutique concerne le plus souvent le MMF, arrêté dans presque la moitié des cas, parfois switché par une reprise des corticoïdes ou de l'Imurel. On note malgré tout que les attitudes thérapeutiques ne sont pas uniformes, en rapport avec l'absence d'essai randomisé préconisant l'avantage d'une stratégie de baisse de l'immunosuppression par rapport à une autre. Les interventions thérapeutiques semblent toutefois régulièrement suivre un ancien protocole de service, mais non de manière systématique (annexe). De même, le traitement est parfois baissé dès que la charge virale dépasse le seuil de 10^3 copies/ml. Le seuil de 10^4 copies/ml établi par les KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) pour débiter la baisse du traitement est remis en question dans certaines études car il sous-estimerait le diagnostic de néphropathie à BK virus. En effet, les KDIGO ne précisent pas le type de PCR en fonction du gène cible utilisé par les différents laboratoires. Il existerait des sensibilités différentes de l'examen en fonction du gène étudié (VP1 ou antigène Large T) pour prédire la néphropathie à BK virus [53].

Dans notre cohorte, la réduction de l'immunosuppression était bénéfique puisque la clairance virale était obtenue pour tous les patients (sauf un patient, décédé à 6 mois de suivi). Cependant, nous précisons que cette clairance est graduelle, lente, avec l'obtention d'une charge virale négative dans des délais moyens d'environ 4 mois. Là encore, les résultats sont cohérents avec ceux décrits dans la littérature [36]. Ces conclusions contrastent avec l'infection à CMV par exemple, relativement fréquente chez nos patients transplantés, où la baisse de l'immunosuppression couplée aux thérapies antivirales permet typiquement l'obtention d'une charge virale négative en quelques semaines [54].

4. Critère composite et morbi-mortalité

Avec un suivi moyen de 3,4 années (6 mois-8,47 années), 40,4% de nos patients ont une perte de greffon ou une perte de fonction du greffon > 30%.

La survie du greffon est évaluée à 87,7 % au terme du suivi, celle du patient à 89,5%. Ces données sont comparables à celles précisées dans l'étude de Hardinger et al [48], où une stratégie préemptive de baisse de l'immunosuppression en cas de virémie permet une survie du greffon et du patient respectivement à 84% et 91% à 5 ans. Une action thérapeutique précoce permet d'avoir des résultats quasiment similaires à ceux de la population générale transplantée : la survie du greffon rénal sur la période 2006-2010 est évaluée à 92,1% à 1 an et à 77,6% à 5 ans, d'après le rapport annuel 2011 de l'Agence de Biomédecine [55].

Notre choix de seuil de variation de 30% pour le critère de majoration de créatininémie par rapport au diagnostic de répllication virale BK plasmatique est déterminé de manière pragmatique. Il est supérieur à l'augmentation moyenne de la créatinine plasmatique (14,5%) chez les patients avec greffon fonctionnel à la fin de l'étude. Néanmoins, si le greffon reste fonctionnel, la perte de fonction est notable au terme du suivi. Cela est en partie lié au taux de rejet particulièrement élevé (19,3%), bien supérieur à celui de la population générale transplantée. L'étude ELITE-Symphony met en évidence un taux de rejets aigus prouvés histologiquement à 12,3% à un an chez 400 patients traités par MMF, Tacrolimus et corticostéroïdes [56]. Des études antérieures retrouvent également un nombre de rejets particulièrement élevé dans ce contexte d'infection à BK virus, avec des taux de rejets aigus cliniques entre 8 et 14%, et infra-cliniques entre 20 et 33% [36, 57].

II- Analyse des facteurs pronostiques

1. Données de la littérature

Des facteurs associés à un mauvais pronostic du greffon rénal en cas de néphropathie à BK virus ont été rapportés dans la littérature. On retient le statut de donneur décédé, une créatinine plasmatique élevée, un diagnostic tardif, une charge virale plasmatique élevée et une virémie prolongée [38, 50, 58, 59].

Le facteur « donneur décédé » est à rapprocher des critères « âge du donneur » et « reprise retardée de fonction du greffon » qui ont pu être mis en évidence dans notre étude et associés, de manière significative ou avec une tendance forte, à une évolution rénale défavorable. Ainsi, on peut supposer que la « qualité » du greffon s'inscrit comme facteur pronostique indépendant de survie du greffon lors d'une répllication virale BK.

En revanche, en comparaison avec notre étude, le pic de virémie n'est pas associé à un pronostic défavorable, de même que le délai entre le diagnostic de répllication virale et l'obtention d'une charge virale $< 10^4$ copies/ml ou négative en analyse multivariée. Une récente étude a montré que le titre de la charge virale plasmatique établie par PCR quantitative était certes corrélée avec la sévérité de la maladie rénale, mais de manière beaucoup plus modérée que ne l'est le polyomavirus-haufen test urinaire [60]. En ce qui concerne le délai de réduction de la charge virale plasmatique, Schwarz et al [59] ont mis en évidence ce facteur dans une cohorte de patients pour lesquels l'action thérapeutique a été réalisée après confirmation histologique d'une PyVAN définitive. Les délais d'obtention d'une réduction de la charge virale étaient donc plus longs (seuil établi de 13 semaines pour une réduction de la charge virale de 1000 copies/ml). Dans notre étude, nous insistons sur le fait que l'attitude thérapeutique était préemptive, avec une négativation de la charge virale plasmatique obtenue beaucoup plus rapidement, en moyenne 123 jours.

Ces facteurs pronostiques s'ajoutent aux facteurs histologiques déjà précisés, à savoir le degré de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire [61].

Enfin, il a été démontré que des taux élevés de nouveaux bio-marqueurs urinaires (ARNm des protéines granzyme B et de l'inhibiteur de la protéase 9) étaient

prédictifs d'une perte de fonction du greffon en cas de néphropathie à BK virus [20]. Ces observations prédisposent à la réalisation de travaux ultérieurs.

2. Qualité des greffons

L'âge du donneur apparaît dans notre étude comme facteur indépendant de mauvais pronostic de fonction du greffon lors d'une répllication virale BK. Nous avons souligné que ce facteur et la reprise retardée de fonction sont liés et intégrés dans la notion de « qualité » du greffon rénal. Une reprise retardée de fonction est associée à un pronostic défavorable en analyse univariée, mais cette association perd sa significativité en analyse multivariée. Nous savons que les lésions parenchymateuses préexistantes d'origine ischémique ou toxique, les altérations tissulaires secondaires au syndrome d'ischémie-reperfusion du greffon sont un facteur de risque de répllication virale BK. La qualité du greffon, en rapport avec ces atteintes, pourrait également être un facteur pronostique à part entière de dysfonction et/ou survie du greffon exposé au BK virus. Ainsi, on peut supposer qu'une vigilance doit être particulièrement accrue en cas de transplantation d'un greffon à critères étendus, en particulier concernant le dépistage d'une répllication virale BK et le risque d'une sur-immunosuppression.

3. Apparition d'un rejet, mise en évidence de DSA

Nous avons montré que le diagnostic d'un rejet après clairance virale est étroitement associé (HR=3,5) à une perte significative de fonction du greffon et/ou de perte du greffon. Nous avons déjà précisé que la relation entre l'infection virale et le rejet était bidirectionnelle. Bien sûr, le rejet peut-être favorisé par le maintien prolongé d'une immunosuppression abaissée, mais il a également été démontré que l'infection virale peut en constituer le trigger [49]. Par ailleurs, le risque de majorer à tort l'immunosuppression pour traiter un rejet qui n'en est pas peut conduire à une évolution défavorable du greffon. Un scénario relativement fréquent est la présence d'une virurie associée histologiquement à une inflammation interstitielle et tubulite, sans inclusion virale, et avec des tests immunohistochimiques SV40 négatifs. Si la virémie réapparaît, l'hypothèse d'une rechute d'une néphropathie à BK virus semble

retenue. Si la virurie est présente sans virémie, l'interprétation de l'inflammation en tant que rejet aigu cellulaire, néphropathie interstitielle d'origine virale, ou syndrome de reconstitution immunitaire est très difficile. De manière empirique, certains centres préconisent d'administrer des corticostéroïdes en l'absence de virémie, si la virurie est $< 10^7$ copies/ml [8, 62].

Dans notre étude, non seulement l'incidence des rejets est majeure (19,3%), mais on notera l'importance des rejets humoraux : 7 rejets humoraux ou mixtes sur les 11 rejets décrits. Au dernier suivi, des DSA sont présents chez 8,8% des patients. Sawinski et al [54] ont étudié la relation entre la virémie BK et le développement de DSA de novo: les patients ayant une virémie BK persistante ont un risque significativement augmenté (HR: 2,53 ; IC95% : 1,40-4,59 ; $p < 0,01$) de présenter des anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur, et en particulier de classe II. Le mécanisme d'apparition de ces anticorps est peu clair. Il peut s'agir de la conséquence d'une baisse agressive de l'immunosuppression qui n'est pas majorée une fois la charge virale devenue indétectable. L'autre explication implique une manifestation de l'immunité hétérologue, par analogie avec ce qui est observé avec d'autres virus tels le CMV ou EBV. Les cellules B seraient activées transitoirement suite à un stimulus non spécifique ou grâce aux cellules T alloréactives spécifiques du BK virus. La réplication virale pourrait amplifier, par mimétisme moléculaire, cette activation et conduire à l'apparition de DSA [54, 63]. Il est largement accepté que la présence de DSA de novo représente une menace pour la survie d'un greffon [64].

Les immunoglobulines intraveineuses (IvIg), en traitement de la réplication virale BK, sont d'un intérêt particulier car elles pourraient prévenir l'apparition de DSA de novo. Chez 35 patients traités par des IvIg en association à l'arrêt du MMF et après échec du Léflunomide, il n'a pas été mis en évidence de DSA de novo malgré une période prolongée de basse immunosuppression (moyenne 540 jours). Les rejets constatés étaient à médiation cellulaire [65]. Ces observations sont à confirmer dans des études randomisées.

4. Modulation de l'immunosuppression

Il est intéressant et étonnant de noter que des facteurs tels le délai entre le diagnostic et le pic de virémie, ou la valeur du pic de virémie ne sont pas associés significativement dans ce travail à une valeur pronostique. Il en est de même pour la majoration de l'immunosuppression alors que la réplication virale est toujours active (8,8% des patients), ou après négativation de la virémie (43,9% des patients). Ces données peuvent tout à fait être en rapport avec un manque de puissance de l'étude. Néanmoins, cela peut laisser suggérer que certains patients ne nécessitent peut-être pas une baisse trop rapide ni trop agressive de l'immunosuppression. Une étude a montré que les patients présentant une réplication virale transitoire et spontanément résolutive sont ceux qui rapidement développent une immunité cellulaire T spécifique au BK virus, sans intervention thérapeutique [66].

Nous avons déjà évoqué que l'immunité cellulaire adaptative est essentielle pour le contrôle de la réplication virale BK. Les lymphocytes T CD4 et CD8 ont tous deux un rôle dans la clairance virale. La réponse CD4 cible l'antigène Large T et les protéines de la capsid virale VP1 et VP3 [23]. Cette réponse peut être mesurée via l'Interféron- γ ELISPOT test. Il s'agit d'un test immunologique basé sur la technique ELISA, et réalisé sur un isolement de cellules mononuclées. Le principe est de quantifier la réponse cellulaire T après stimulation par un antigène spécifique, en dénombrant les lymphocytes T via leur production de cytokines (IFN γ).

Schachtner et al [66] ont comparé les résultats du test ELISPOT réalisé sur trois groupes de patients: ceux présentant une néphropathie à BK virus, ceux avec virémie BK transitoire et ceux ayant une sérologie BK virus positive mais non virémiques. Tous les patients avec néphropathie à BK virus ou virémie transitoire avaient des réponses cellulaires T anti-BK basses ou indétectables au moment de la réplication. Les patients pour lesquels la virémie commençait à décroître développaient une réponse cellulaire T dans le mois suivant le diagnostic. Le développement d'une réponse cellulaire T spécifique anti-BK coïncidait avec la clairance virale. La réponse était plus lente pour les patients ayant une PyVAN confirmée histologiquement.

La détection de cette réponse immune cellulaire T anti-BK par un monitoring immunologique pourrait représenter un outil particulièrement intéressant en pratique clinique courante. Puisque cette réponse permet au patient d'acquérir une protection

contre la progression de la maladie, sa détection permettrait une modulation prudente du traitement immunosuppresseur, adaptée au cas par cas. L'objectif serait le contrôle de la réplication virale tout en maintenant un degré d'immunosuppression adéquat et protecteur d'un rejet ultérieur.

Il est alors proposé une double surveillance : la recherche de DSA associée à un test ELISPOT. La surveillance de l'apparition de DSA identifie les patients virémiques à risque de rejet secondaire à la baisse du traitement. Le test ELISPOT a pour but de guider le traitement, en précisant quel groupe de patient peut évoluer favorablement sans nécessité de réduire de façon trop agressive le traitement immunosuppresseur, quel est le moment idéal pour arrêter de réduire le traitement, et quel groupe de patients peut bénéficier après disparition de la virémie d'une majoration de ce traitement [63]. Dans notre étude, le traitement est majoré après obtention d'une charge virale négative dans presque la moitié des cas et s'accompagne d'une rechute de la virémie, néanmoins quantitativement faible, dans 35% des cas.

III- Limites et forces de l'étude

D'une part, bien que le protocole de dépistage de la réplication virale BK soit réalisé prospectivement, notre analyse est rétrospective, avec les limitations propres à cette approche. Nous soulignerons la difficulté présentée pour recueillir certaines données, en particulier celles concernant les modifications du traitement immunosuppresseur. Il peut alors être discuté la mise en place par exemple d'un logiciel spécifique informatique de suivi partagé, traitant des modifications thérapeutiques pour chaque patient. L'intérêt serait double, à la fois pour améliorer le suivi du patient et pour faciliter la réalisation d'études ultérieures.

D'autre part, l'étude est monocentrique, rendant difficile l'extrapolation des données. Néanmoins, nous avons étudié les conséquences d'une réplication virale BK au décours de la greffe rénale, chez des patients transplantés traités initialement de manière relativement homogène. La trithérapie immunosuppressive est classique, semblable à celle dont bénéficie la population générale selon les recommandations actuelles. Nos données descriptives sont pour l'essentiel comparables aux données de la littérature.

Enfin, le manque de puissance lié au nombre de patients peut exclure la mise en évidence d'autres facteurs pronostiques, en limitant le nombre de variables étudiées en analyse multivariée.

Notre étude permet à la fois de recenser les pratiques réalisées au sein d'un centre de transplantation et de les corrélérer à l'évolution de chaque patient. Au vu des éléments rapportés dans ce travail, nous proposons en annexe un nouveau support protocolaire de prise en charge d'une répllication du BK virus chez nos patients transplantés.

Une force de notre étude est la durée de suivi relativement étendue, permettant alors une étude pronostique de la survie du greffon rénal particulièrement à distance d'une répllication virale BK. Cela est peu décrit dans la littérature.

Ce travail offre également l'intérêt de discuter de nouvelles perspectives, à la fois diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques.

CONCLUSION

La réplication virale BK est une complication fréquente et grave en transplantation rénale, de pronostic sévère en l'absence d'action thérapeutique rapide adaptée. Un dépistage régulier de la virémie couplé à une baisse précoce de l'immunosuppression permettent la restauration d'une immunité cellulaire spécifique anti-BK virus et sont indispensables pour prévenir l'apparition d'une néphropathie à BK virus et optimiser la survie du greffon.

Si la survie du greffon dans notre population semble effectivement favorable suite à cette stratégie de prise en charge, il en résulte malgré tout une perte de fonction notable au terme du suivi. S'y associe un nombre considérable de rejets, de type cellulaire mais aussi de type humoral. Nous savons qu'il existe une interaction complexe entre l'infection à BK virus et le rejet d'allogreffe.

La survenue d'un rejet après obtention d'une virémie négative est reconnue comme facteur pronostique indépendant de perte de fonction du greffon > 30% et/ou de retour en dialyse, notamment dans le cadre de greffons dits à critères étendus. Le dépistage précoce d'un rejet (cellulaire ou humoral) est essentiel et pourrait être effectué par la réalisation systématique d'une biopsie du greffon à distance de la clairance virale. Concernant la réalisation systématique d'une biopsie du greffon dès le diagnostic de réplication virale BK, il nous semble que celle-ci peut être discutée et privilégiée uniquement dans certaines indications. Il est possible que les tests urinaires de type « polyomavirus-haufen test » soient largement utilisés dans les années à venir.

Enfin, un monitoring immunologique spécifique de la réponse cellulaire T anti-BK offre des perspectives intéressantes concernant la modulation du traitement immunosuppresseur. L'objectif est de trouver le degré d'immunosuppression adapté, propre à chaque patient, permettant à la fois un contrôle de la réplication virale et la prévention d'un rejet secondaire.

Table des illustrations

<u>Figure 1</u> : Génome du BK virus [11]	3
<u>Figure 2</u> : Decoy cells [20].....	4
<u>Figure 3</u> : Réplication virale et physiopathologie [22]	5
<u>Tableau 1</u> : Tests non invasifs pour le diagnostic de la néphropathie à BK virus [21]	8
<u>Figure 4</u> : Néphropathie à BK virus : Histologie [34]	10
<u>Tableau 2</u> : Néphropathie à BK virus: modulation de l'immunosuppression [31].....	11
<u>Tableau 3</u> : Classification histologique et pronostique des PyVAN [29]	14
<u>Figure 5</u> : Diagramme de flux	18
<u>Figure 6</u> : Néphropathie initiale	19
<u>Tableau 4</u> : Autres complications post-greffe, avant réplication du BK virus.....	20
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques virologiques et biologiques au diagnostic de réplication virale BK.....	22
<u>Figure 7</u> : Score de Banff des biopsies de greffon réalisées au diagnostic	24
<u>Figure 8</u> : 1 ^{ère} molécule modifiée après diagnostic	25
<u>Figure 9</u> : Immunosuppression (IS) initiale, au diagnostic de réplication du BK virus, et après clairance virale : nombre de patients	26
<u>Figure 10</u> : Immunosuppression (IS) initiale, au diagnostic de réplication du BK virus, et après clairance virale : posologie	26
<u>Figure 11</u> : Rejets après clairance virale	28
<u>Figure 12</u> : Histologie du greffon après obtention d'une virémie négative	29
<u>Tableau 6</u> : Atteinte du critère de jugement principal.....	30
<u>Tableau 7</u> : Facteurs pronostiques précédant ou présents lors du diagnostic de réplication virale, analyse univariée.....	31
<u>Tableau 8</u> : Facteurs pronostiques suivant le diagnostic de réplication virale, analyse univariée.....	32
<u>Tableau 9</u> : Facteurs pronostiques précédant ou présents lors du diagnostic de réplication virale, analyse multivariée	33
<u>Tableau 10</u> : Facteurs pronostiques suivant le diagnostic de réplication virale, analyse multivariée	34
<u>Tableau 11</u> : Facteurs pronostiques retenus au terme de l'analyse multivariée.....	34
<u>Figure 13</u> : Survie cumulée (atteinte du critère composite) selon l'âge du donneur (< ou > 55 ans).....	35
<u>Figure 14</u> : Survie cumulée (atteinte du critère composite) selon la survenue d'un rejet après clairance virale.....	35

Annexes

Classification de Banff 2007/2009

- La biopsie est ADEQUATE si elle comporte au moins 10 glomérules et 2 artères de moyen calibre.
- La biopsie est INSUFFISANTE si elle comporte moins de 7 glomérules et ne comporte pas d'artère de moyen calibre.
- Entre les deux, elle est dite de qualité LIMITE.

1.	Normal
2.	Anomalies à médiation humorale (peuvent être associées aux catégories 3, 4, 5 et 6) <ul style="list-style-type: none">• Dépôts de C4d le long des capillaires péritubulaires (cpt) isolés sans signe histologique de rejet C4d+ et présence d'anticorps anti-HLA du donneur circulants (DSA) en l'absence de signe de rejet aigu ou chronique, à médiation humorale ou cellulaire• Rejet aigu à médiation humorale C4d+ et présence de DSA avec lésion tissulaire aiguë de type I et/ou II et/ou III : Type I : Nécrose tubulaire aiguë et inflammation minimale Type II : Capillarite (cpt > 0) et/ou glomérulite (g > 0) et/ou microangiopathie thrombotique Type III : Nécrose pariétale artérielle (v3)• Rejet chronique actif à médiation humorale C4d+ et présence de DSA avec lésion tissulaire chronique de type : glomérulopathie d'allogreffé (cg > 0) et/ou multi-lamellation de la basale des capillaires péritubulaires et/ou fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire et/ou endartérite fibroproliférative (cv > 0)
3.	Lésions « Borderline » « Suspicion » de rejet aigu à médiation cellulaire (peuvent être associées aux catégories 2, 5 et 6) Absence d'artérite intimale (v0) Association d'une tubulite multifocale (t1, t2, ou t3) avec une inflammation interstitielle minimale (i0 ou i1) ou Association d'une inflammation interstitielle conséquente (i2 ou i3) mais avec tubulite minimale (t1)
4.	Rejet à médiation cellulaire (peut être associé aux catégories 2, 5 et 6) <ul style="list-style-type: none">• Rejet aigu à médiation cellulaire Type IA : Inflammation interstitielle significative (i2 ou i3) et tubulite modérée multifocale (t2) Type IB : Inflammation interstitielle significative (i2 ou i3) et tubulite sévère multifocale (t3) Type IIA : Légère endartérite (v1) Type IIB : Endartérite modérée (v2) occupant plus de 25% de la lumière Type III : Artérite transmurale et/ou nécrose pariétale artérielle (v3)• Rejet chronique actif à médiation cellulaire « Vasculopathie chronique du transplant » : endartérite fibroproliférative avec infiltration lymphocytaire et macrophagique de la néo-intima
5.	Fibrose Interstitielle et Atrophie Tubulaire (FI/AT) sans élément d'orientation étiologique <ul style="list-style-type: none">• Type I : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (6-25% de la surface corticale)• Type II : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (26-50% de la surface corticale)• Type III : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (> 50% de la surface corticale)
6.	Autres lésions (peuvent être associées aux catégories 2, 3, 4 et 5) Récidive de la maladie initiale, glomérulonéphrite « de novo », infections virales, reflux, nécrose tubulaire aiguë, pyélonéphrite, toxicité aiguë/chronique des immunosuppresseurs, lymphoprolifération post-transplantation etc.

Score semi-quantitatif des lésions du transplant rénal

selon la Classification de Banff

Lésions aiguës :	
Score de l'infiltrat inflammatoire interstitiel (« i »)	
i0	Peu ou pas d'infiltrat interstitiel (< 10% du parenchyme non fibrosé)
i1	10 à 25% de parenchyme inflammatoire
i2	26 à 50% de parenchyme inflammatoire
i3	> 50% de parenchyme inflammatoire
Score de la tubulite (« t »)	
t0	Pas de lymphocyte en exocytose dans les tubes
t1	Plusieurs foyers de tubes présentant de 1 à 4 lymphocytes par section tubulaire
t2	Plusieurs foyers de tubes présentant de 5 à 10 lymphocytes par section tubulaire
t3	Plusieurs foyers de tubes présentant > 10 lymphocytes par section tubulaire, ou au moins 2 foyers de destruction de la basale tubulaire associés à un infiltrat interstitiel i2/i3 et à des lésions de tubulite t2 ailleurs dans la biospie
Score de la glomérulite (« g »)	
g0	Pas de glomérulite
g1	Glomérulite dans < 25% des glomérules
g2	Glomérulite segmentaire ou globale dans 25% à 75% des glomérules
g3	Glomérulite dans >75% des glomérules
Score de l'artérite intimale (« v »)	
v0	Pas d'artérite
v1	Artérite intimale avec obstruction < 25% de la lumière vasculaire d'au moins une section artérielle
v2	Artérite intimale sévère avec obstruction > 25% de la lumière vasculaire d'au moins une section artérielle
v3	Artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média
Score de la capillarite (« cpt »)	
cpt0	< 3 cellules par section capillaire ou < 10% de capillaires présentant plus de 3 éléments
cpt1	3 à 4 cellules par section capillaire
cpt2	5 à 10 cellules par section capillaire
cpt3	> 10 cellules par section capillaire

Lésions chroniques :

Score de la fibrose interstitielle (« ci »)

ci0	Fibrose interstitielle représentant < 5% de la surface corticale
ci1	Fibrose représentant de 6 à 25% de la surface corticale
ci2	Fibrose représentant de 26 à 50% de la surface corticale
ci3	Fibrose représentant > 50% de la surface corticale

Score de l'atrophie tubulaire (« ct »)

ct0	Pas de tube atrophique
ct1	< 25% de tubes atrophiques au niveau du cortex
ct2	De 26 à 50% de tubes atrophiques au niveau du cortex
ct3	< 50% de tubes atrophiques au niveau du cortex

Score de la glomérulopathie d'allogreffe (« cg »)

cg0	Pas de glomérulopathie : doubles contours de < 10% des anses capillaires
cg1	Doubles contours de 10 à < 25% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
cg2	Doubles contours de 26 à 50% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
cg3	Doubles contours de > 50 % des anses capillaires du glomérule le plus atteint

Score de l'hyperplasie mésangiale (« mm »)

mm0	Pas d'hyperplasie mésangiale
mm1	Hyperplasie mésangiale dans < 25% des glomérules
mm2	Hyperplasie mésangiale dans 26 à 50% des glomérules
mm3	Hyperplasie mésangiale dans > 50 % des glomérules

Score de l'endartérite fibreuse (« cv »)

cv0	Pas d'endartérite fibreuse
cv1	Endartérite fibreuse réduisant la lumière vasculaire de < 25%
cv2	Endartérite fibreuse réduisant la lumière vasculaire de 26 à 50%
cv3	Endartérite fibreuse réduisant la lumière vasculaire de > 50%

Score de la hyalinose artériolaire (« ah »)

ah0	Pas de hyalinose artériolaire
ah1	Hyalinose légère à modérée d'au moins une artériole
ah2	Hyalinose modérée à sévère d'au moins une artériole
ah3	Hyalinose sévère de nombreuses artérioles

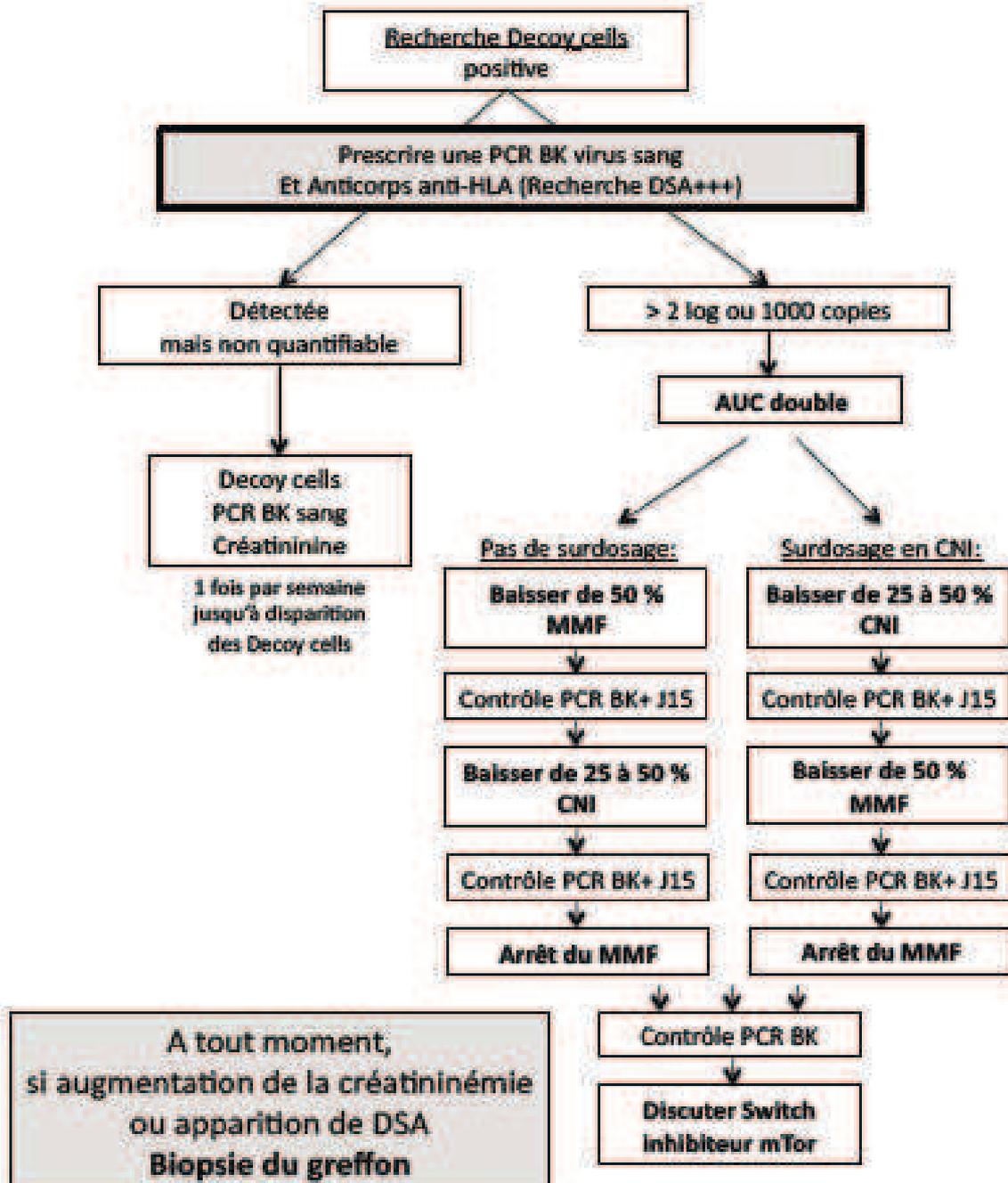
Score de positivité de l'immunomarquage anti-C4d (exprimé en % de tissu marqué)

C4d0	Négatif
C4d1	Minime 1 à < 10%
C4d2	Focal 10 à 50%
C4d3	Diffus > 50%

Protocole du service de Néphrologie du CHU de ROUEN

Janvier 2012

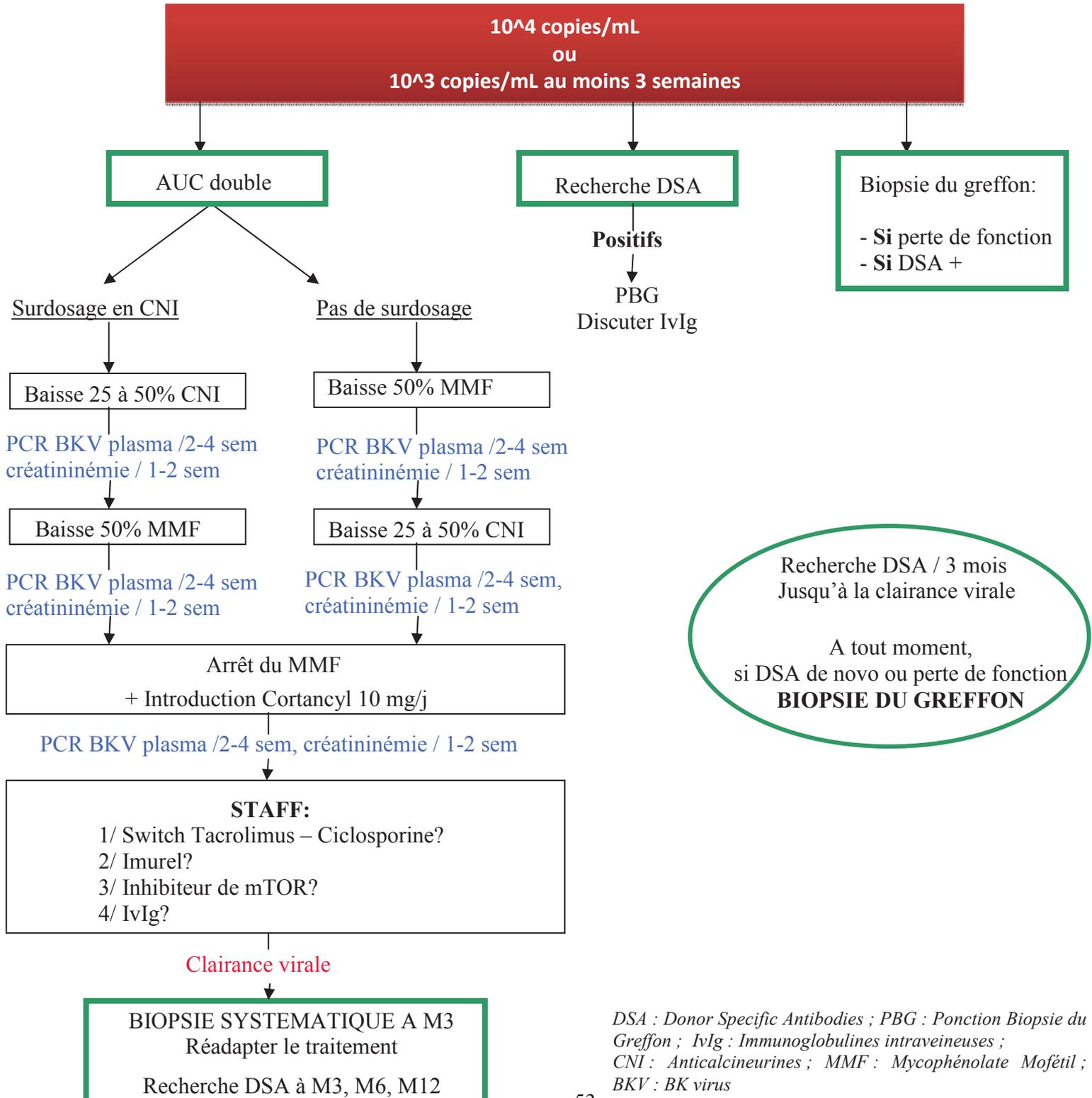
Conduite à tenir devant une infection à BK virus



Proposition de conduite à tenir en cas de virémie BK

Dépistage PCR plasmatique BKV:

- M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12
- Une fois par an entre 2 et 5 ans post-transplantation
- Perte de fonction inexplicée du greffon
- Après traitement d'un rejet aigu



DSA : Donor Specific Antibodies ; PBG : Ponction Biopsie du Greffon ; IvIg : Immunoglobulines intraveineuses ; CNI : Anticalcineurines ; MMF : Mycophénolate Mofétil ; BKV : BK virus

Références bibliographiques

1. 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.
2. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant.* 2005;5:582-94.
3. Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS. Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol.* 1996;9(2):105-9.
4. Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(3):324-32.
5. 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.
6. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant.* 2006;6:2000-5.
7. 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.
8. Hirsch HH, Randhawa P. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S136-46.
9. 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.
10. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(10):611-23.
11. Bechert CJ, Schnadig VJ, Payne DA, Dong J. Monitoring of BK viral load in renal allograft recipients by real-time PCR assays. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(2):242-50.
12. Friedman DP, Flanders AE. MR Imaging of BK virus encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(5):1016-8.
13. Hix JK, Braun WE, Isada CM. Delirium in a renal transplant recipient associated with BK virus in the cerebrospinal fluid. *Transplantation.* 2004;78(9):1407-8.

14. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):354-60.
15. Emerson LL, Carney HM, Layfield LJ, Sherbotie JR. Collecting duct carcinoma arising in association with BK nephropathy post-transplantation in a pediatric patient. A case report with immunohistochemical and in situ hybridization study. *Pediatr Transplant*. 2008;12(5):600-5.
16. Geetha D, Tong BC, Racusen L, Markowitz JS, Westra WH. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation*. 2002;73(12):1933-6.
17. Sundsfjord A, Osei A, Rosenqvist H, Van Ghelue M, Silsand Y, Haga HJ, et al. BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus: prevalent and persistent BK viremia, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *J Infect Dis*. 1999;180(1):1-9.
18. Randhawa P, Uhrmacher J, Pasculle W, Vats A, Shapiro R, Eghtsead B, et al. A comparative study of BK and JC virus infections in organ transplant recipients. *J Med Virol*. 2005;77(2):238-43.
19. Moreau A. Infections virales. In: Noël LH. *Atlas de pathologie rénale*. Paris: Flammarion Medecine-Sciences, 2008, p.875-885. ISBN: 978-2-2570-0023-1.
20. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):209-17.
21. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2 Suppl 1:S36-46.
22. Hirsch HH. Polyoma and Papilloma Virus Infections after Hematopoietic Cell or Solid Organ Transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Snyderman DR. *Transplant Infections*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2010, p.468. ISBN: 978-1-58255-820-2.
23. Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F. Cellular immune responses to BK virus. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(6):569-74.
24. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2145-51.
25. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int*. 2009;22(6):626-34.
26. Awadalla Y, Randhawa P, Ruppert K, Zeevi A, Duquesnoy RJ. HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1691-6.

27. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, Geetha D, Gupta G, Womer K, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(8):1320-7.
28. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, 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):2213-21.
29. Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:179-88.
30. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013;13(1):136-45.
31. KDIGO Transplant Work Group. *Am J Transplant*. 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58.
32. Menter T, Mayr M, Schaub S, Mihatsch MJ, Hirsch HH, Hopfer H. Pathology of resolving polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1474-83.
33. 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.
34. Fogo A. The Atlas of Renal Pathology. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1):E1-E2.
35. Nickeleit V, Singh HK. Polyomaviruses and disease: is there more to know than viremia and viruria? *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(3):348-58.
36. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfer H, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant*. 2010;10(12):2615-23.
37. Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH, Basso S, Fontana I, Cioni M, et al. Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2727-35.
38. 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(5 Pt 1):1025-32.
39. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*. 2003;75(1):105-12.

40. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5(8):1997-2004.
41. Wu SW, Chang HR, Lian JD. The effect of low-dose cidofovir on the long-term outcome of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1034-8.
42. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation*. 2006;81(5):704-10.
43. Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation*. 2006;81(1):117-20.
44. Gabardi S, Waikar SS, Martin S, Roberts K, Chen J, Borgi L, et al. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1298-304.
45. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, Johnston O, House AA, Kim SJ, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(20):2106-14.
46. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005;68(4):1834-9.
47. Celik B, Shapiro R, Vats A, Randhawa PS. Polyomavirus allograft nephropathy: sequential assessment of histologic viral load, tubulitis, and graft function following changes in immunosuppression. *Am J Transplant*. 2003;3(11):1378-82.
48. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, Storch GA, Brennan DC. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results. *Am J Transplant*. 2010;10(2):407-15.
49. Randhawa P. Incorporation of pathology and laboratory findings into management algorithms for polyomavirus nephropathy. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1379-81.
50. Masutani K, Shapiro R, Basu A, Tan H, Ninomiya T, Randhawa P. Putative episodes of T-cell-mediated rejection in patients with sustained BK viruria but no viremia. *Transplantation*. 2012;94(1):43-9.
51. Masutani K. Current problems in screening, diagnosis and treatment of polyomavirus BK nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19 Suppl 3:11-6.
52. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, Heibel F, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation*. 2013;95(12):1498-505.

53. Hassan S, Mittal C, Amer S, Khalid F, Patel A, Delbusto R, et al. Currently recommended BK virus (BKV) plasma viral load cutoff of +AD4-/AD0-4 log₁₀/mL underestimates the diagnosis of BKV-associated nephropathy: a single transplant center experience. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(1):55-60.
54. Sawinski D, Forde K, Trofe-Clark J, Patel P, Olivera B, Goral S, et al. Persistent BK Viremia Does Not Increase Intermediate-Term Graft Loss but Is Associated with De Novo Donor-Specific Antibodies. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26 :966-975.
55. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, bilan en 2011.
56. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2562-75.
57. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Zhu YR, Johnson CP, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study. *Transplantation.* 2012;94(8):814-21.
58. 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.
59. Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Brocker V, Rieck D, Framke T, et al. Factors influencing viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation. *Transplantation.* 2012;94(4):396-402.
60. Singh HK, Reisner H, Derebail VK, Kozlowski T, Nickeleit V. Polyomavirus nephropathy: quantitative urinary polyomavirus-Haufen testing accurately predicts the degree of intrarenal viral disease. *Transplantation.* 2015;99(3):609-15.
61. 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.
62. Kayler LK, Batal I, Mohanka R, Morgan C, Basu A, Shapiro R, et al. Antirejection treatment in kidney transplant patients with BK viremia. *Transplantation.* 2008;86(6):797-803.
63. Comoli P, Cioni M, Basso S, Gagliardone C, Potenza L, Verrina E, et al. Immunity to Polyomavirus BK Infection: Immune Monitoring to Regulate the Balance between Risk of BKV Nephropathy and Induction of Alloimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:256923.
64. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012;12(5):1157-67.

65. Kahwaji J. De Novo Donor Specific Antibody (DSA) After Treatment of BK Infection With Intravenous Immunoglobulin (IVIg). American Transplant Congress, May 2015, Philadelphia, American Society of Transplant Surgeons and American Society of Transplantation.
66. Schachtner T, Muller K, Stein M, Diezemann C, Sefrin A, Babel N, et al. BK virus-specific immunity kinetics: a predictor of recovery from polyomavirus BK-associated nephropathy. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2443-52.

Résumé

Introduction: La néphropathie à BK virus (PyVAN) est une complication grave en transplantation rénale, avec perte du greffon dans 30 à 80% des cas. Le diagnostic précoce de la virémie BK et la baisse préemptive du traitement immunosuppresseur peuvent prévenir une néphropathie irréversible. L'évolution du greffon particulièrement à distance d'une réplication virale BK est peu rapportée dans la littérature.

Méthode: Notre étude est descriptive de la population rouennaise greffée rénale ayant présenté une virémie BK $>10^3$ copies/mL entre 2008 et 2014. Est associée une analyse de survie, avec mise en évidence de facteurs pronostiques d'évolution défavorable du greffon, définie par une majoration de la créatininémie $> 30\%$ et/ou perte du greffon.

Résultats: Cinquante-sept patients ont été inclus et suivis en moyenne 3,4 ans (0,5-8,5 ans). Le diagnostic a lieu en moyenne 180 jours post-greffe, la créatininémie moyenne est 161 μ M. Les patients reçoivent pour l'essentiel la triade Mycophénolate Mofétil (MMF), Tacrolimus, corticostéroïdes. Soixante dix-neuf pour cent des patients ont au moins une néphropathie à BK virus présomptive. Cinq des onze biopsies du greffon réalisées au diagnostic confirment une PyVAN. Le traitement immunosuppresseur est minimisé pour 86% des patients, en moyenne 11 jours après le diagnostic. La baisse du MMF est souvent la première action réalisée. Le traitement est majoré pour 8,8% des patients, dans l'hypothèse d'un rejet aigu concomitant. Au terme du suivi, l'évolution du greffon est défavorable dans 40,4% des cas, avec un délai moyen de 40,4 mois. Les survies du greffon et patient sont respectivement à 87,7% et 89,5%. La virémie est négative pour 56/57 patients, en moyenne à 4 mois du diagnostic. Le traitement est secondairement majoré dans 43,9% des cas. Après clairance virale, le taux de rejets est à 19,3%, 8/11 rejets ont une composante humorale. Un donneur plus âgé (HR:1,1; $p=0,009$) et la survenue d'un rejet après clairance virale (HR:3,5; $p=0,008$) sont, en analyse multivariée, des facteurs pronostiques indépendants d'évolution défavorable du greffon exposé au BK virus.

Conclusion: Si la survie du greffon est acceptable, la perte de fonction est notable au terme du suivi avec un nombre majeur de rejets, aggravant le pronostic, notamment en cas de greffons à critères étendus. Le dépistage précoce d'un rejet est essentiel et pourrait être effectué par la réalisation systématique d'une biopsie du greffon à distance de la clairance virale.

MOTS CLES : BK virus, Transplantation rénale, Facteurs pronostiques, Rejet, Donneur à critères étendus, Biopsie du greffon