



**HAL**  
open science

# Néphropathie à BK virus et rejet aigu cellulaire : étude morphologique et analyse immunophénotypique de l'infiltrat inflammatoire

Hélène Chiavelli

► **To cite this version:**

Hélène Chiavelli. Néphropathie à BK virus et rejet aigu cellulaire : étude morphologique et analyse immunophénotypique de l'infiltrat inflammatoire. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01371598

**HAL Id: dumas-01371598**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01371598>**

Submitted on 26 Sep 2016

**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.

THD 1687

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2016

N° 87

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'Etat)

par

**Hélène CHIAVELLI**

Née le 7 février 1986 à Paris 14<sup>ème</sup>

Présentée et soutenue publiquement

le 5 septembre 2016

**Néphropathie à BK virus et rejet aigu cellulaire :  
Étude morphologique et analyse immunophénotypique de  
l'infiltrat inflammatoire**

**PRÉSIDENT DU JURY**

Monsieur le Professeur Jean Christophe SABOURIN

**DIRECTEUR DE THÈSE**

Monsieur le Docteur Arnaud FRANÇOIS

**MEMBRES DU JURY**

Monsieur le Docteur Dominique BERTRAND

Monsieur le Professeur Olivier BOYER

Monsieur le Professeur Dominique GUERROT

Monsieur le Docteur Serge JACQUOT



1420004240

— BU Rouen Médecine-Pharmacie —

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016  
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 <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre jusque 01/11/15</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b>	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique

Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique **LANIEZ** UFR Anglais

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

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

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> sarié	Législation pharmaceutique et économie de la sarié
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie

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

#### PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZ</b>	Biochimie
Mme Maïté <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE**

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

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** 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 Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Inserm U905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*HB - Hôpital de Bois Guillaume*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*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 sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# Remerciements

---

**Monsieur le Professeur Jean-Christophe Sabourin,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et pour la bienveillance que vous portez à vos internes.

**Monsieur le Professeur Olivier Boyer,**

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir fait confiance pour réaliser mon projet de Master 2. Merci également infiniment pour m'avoir soutenu dans mes projets. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Dominique Guerrot,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

**Monsieur le Docteur Serge Jacquot,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Ce fut un réel plaisir de suivre vos enseignements et de travailler avec vous. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Dominique Bertrand,**

Tu as eu l'idée de ce travail et je te remercie de m'avoir fait confiance pour t'aider à le mener à bien. Avec tout mon respect et ma reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Arnaud François,**

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse. Merci également pour ta rigueur, ton investissement et tes encouragements. Avec toute mon amitié.

A l'équipe de Néphrologie et d'Anapath de Necker, en particulier au **Docteur Marion Rabant** et au **Professeur Dany Anglicheau** pour m'avoir aidé dans ce travail.

# Table des matières

---

<b>Table des illustrations .....</b>	<b>17</b>
<b>Table des annexes .....</b>	<b>18</b>
<b>1 Généralités .....</b>	<b>19</b>
1.1 La néphropathie à BK virus .....	19
1.1.1 Le BK virus .....	19
1.1.2 Epidémiologie et histoire naturelle .....	20
1.1.3 Facteurs de risque de PyVAN .....	22
1.1.4 Stratégie de dépistage.....	22
1.1.5 Anatomopathologie.....	24
1.1.6 Prise en charge thérapeutique et surveillance .....	26
1.1.7 Evolution à long terme et pronostic .....	27
1.2 Le rejet aigu cellulaire .....	29
1.2.1 Epidémiologie et facteurs de risque .....	29
1.2.2 Anatomopathologie.....	30
1.2.3 Prise en charge thérapeutique et surveillance .....	31
1.2.4 Evolution à long terme et pronostic .....	32
<b>2 Objectif de l'étude .....</b>	<b>33</b>
<b>3 Matériel et méthodes.....</b>	<b>34</b>
3.1 Etude.....	34
3.2 Populations étudiées .....	34
3.3 Paramètres clinico-biologiques initiaux .....	34
3.4 Evaluation histologique .....	35
3.5 Suivi.....	37
3.6 Analyses statistiques.....	38

<b>4</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>39</b>
4.1	Caractéristiques clinico-biologiques.....	39
4.2	Analyse anatomopathologique .....	41
4.2.1	Score de Banff, nécrose épithéliale et œdème interstitiel .....	42
4.2.2	Confirmation histologique de l'infection à BKv .....	44
4.2.3	Caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire et de la tubulite.....	45
4.3	Suivi.....	48
<b>5</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>50</b>
5.1	Analyse descriptive.....	50
5.1.1	Epidémiologie des deux populations, PyVAN et RAC.....	50
5.1.2	Anatomopathologie des deux populations, PyVAN et RAC .....	51
5.2	Composition de l'infiltrat inflammatoire et intérêt diagnostique .....	52
5.3	Indication de la biopsie lors de la découverte d'une BK virémie.....	54
5.4	BKv et immunité .....	55
5.4.1	BKv et immunité anti-virale.....	55
5.4.2	BKv et syndrome de reconstitution immunitaire .....	56
5.4.3	BKv et alloimmunité .....	57
<b>6</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>Annexes</b> .....	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>Références</b> .....	<b>63</b>

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Génome du BK virus .....	19
Figure 2 : Réplication virale et physiopathologie de la PyVAN .....	21
Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection à BKv après une transplantation rénale .....	22
Figure 4 : Stratégie de dépistage .....	23
Figure 5 : Aspect typique de decoy cell .....	24
Figure 6 : Immuno-marquage des cellules infectées par l'anticorps anti-SV40 .....	25
Figure 7 : Agrégat de virions dans le noyau d'une cellule infectée .....	26
Figure 8 : Aspects histologiques des différents stades de néphropathie à BKv .....	28
Figure 9 : Aspect histologique de RAC .....	30
Figure 10 : Caractérisation immunohistochimique de l'infiltrat inflammatoire .....	37
Figure 11 : Distribution des maladies rénales initiales.....	40
Figure 12 : Classification de Banff pour chaque groupe.....	43
Figure 13 :Confirmation histologique de l'infection à BKv .....	44
Figure 14 : Caractérisation immunohistochimique de l'infiltrat inflammatoire .....	46
Figure 15 : Répartition des sous populations leucocytaires .....	47
Figure 16 : Variation de créatininémie entre le jour de la biopsie et 1 an après .....	48
Tableau 1 : Stades histologiques des néphropathies à BKv .....	27
Tableau 2 : Liste des différents immuno-marquages réalisés .....	36
Tableau 3 : Caractéristiques clinico-biologiques initiales.....	39
Tableau 4 : Evolution des scores t, i, g, cpt et v selon Banff .....	49

## Table des annexes

---

Annexe 1 : Catégories diagnostiques des biopsies de greffon rénal selon Banff.....	59
Annexe 2 : Critères semi-quantitatifs d'évaluation des lésions du greffon rénal selon la classification de Banff.....	61

# 1 Généralités

## 1.1 La néphropathie à BK virus

### 1.1.1 Le BK virus

Le BK virus (BKv) est un virus à ADN circulaire double brin, non encapsulé, appartenant avec le JC virus, le MC virus et le Simian virus SV40 à la famille des polyomaviridae. Il a été identifié pour la première fois en 1971 dans les urines d'un patient transplanté rénal ayant présenté une sténose urétérale (1). Le génome viral contenu dans la capside est constitué de trois régions : l'EVGR (early viral gene region), la LVGR (late viral gene region) et la NCCR (non-coding control region) (Figure 1). L'EVGR code pour les protéines régulatrices LT-ag et sT-ag qui induisent l'entrée de la cellule hôte en phase S et ainsi la réplication virale. La LVGR code pour les protéines de la capside VP1, VP2 et VP3. Enfin la région régulatrice NCCR, qui contient de nombreux sites de fixation pour des facteurs de transcription, régule la transcription d'EVGR et LVGR (2).

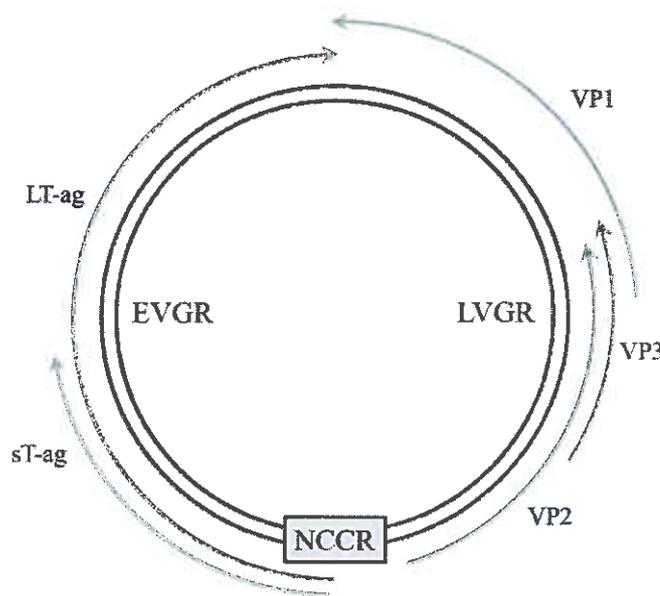


Figure 1 : Génome du BK virus  
d'après Hirsch et al. (2)

Il existe quatre génotypes différents de BKv. Le génotype I est le plus fréquent (80 %) (3). Des analyses phylogénétiques plus précises ont permis d'identifier quatre sous-groupes au sein du génotype I (I/a, I/b-1, I/b-2 et I/c) et six sous-groupes au sein du génotype IV (IV/a-1, IV/a-2, IV/b-1, IV/b-2, IV/c-1 et IV/c-2) (4).

### 1.1.2 Epidémiologie et histoire naturelle

L'infection par le BKv se fait généralement durant l'enfance. La voie de transmission du virus n'est pas clairement établie mais semble s'effectuer essentiellement par voie aérienne. La séroprévalence du BK est estimée à plus de 80 % dans la population générale à l'âge adulte (5,6). Après la primo-infection le plus souvent asymptomatique, le BKv persiste à l'état latent essentiellement dans le tractus réno-urinaire au sein des cellules épithéliales tubulaires rénales et des cellules urothéliales.

La réactivation du virus survient après une période d'immunodépression. En transplantation rénale, la réactivation du BKv après introduction d'un traitement immunosuppresseur se traduit initialement par une réplication virale intense au sein des cellules épithéliales qui conduit finalement à la mort de la cellule infectée qui desquame dans la lumière tubulaire. Cette lyse résulte de la perte de l'intégrité des membranes nucléaires et cytoplasmiques, libérant les virions dans l'espace extracellulaire. Les virions peuvent ainsi infecter les cellules voisines, propageant l'infection par contiguïté. La réplication virale prolongée favorise le passage sanguin du virus et se traduit par l'apparition d'une BK virémie (*Figure 2*). A ce stade, le risque est l'apparition d'une néphropathie tubulo-interstitielle à BKv (PyVAN). Ce risque est estimé à 2 % à un an post-transplantation et à 6,6 % à cinq ans (7) (*Figure 3*).

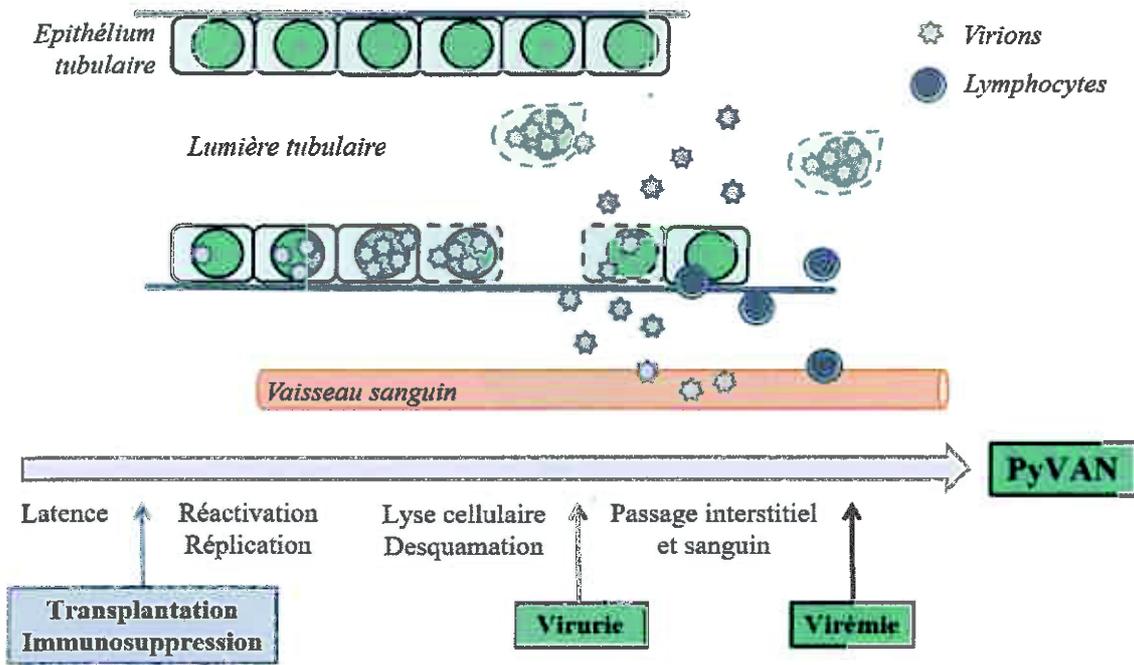


Figure 2 : Réplication virale et physiopathologie de la PyVAN

La première observation de PyVAN sur greffon rénal a été décrite en 1995 (8). Au niveau clinico-biologique, l'affection se traduit le plus souvent par une augmentation isolée de la créatininémie. L'existence d'une infection à BKv est confirmée par la mise en évidence d'une réplication virale par PCR (dans le sang, les urines ou le parenchyme rénal) ou d'un effet cytopathogène à la cytologie urinaire (*decoy cells*). La virurie (*decoy cells* ou PCR urinaire positive) précède d'environ quatre semaines l'apparition d'une virémie et de douze mois le diagnostic de néphropathie (9). Le diagnostic définitif de PyVAN repose sur l'examen anatomo-pathologique du parenchyme rénal.

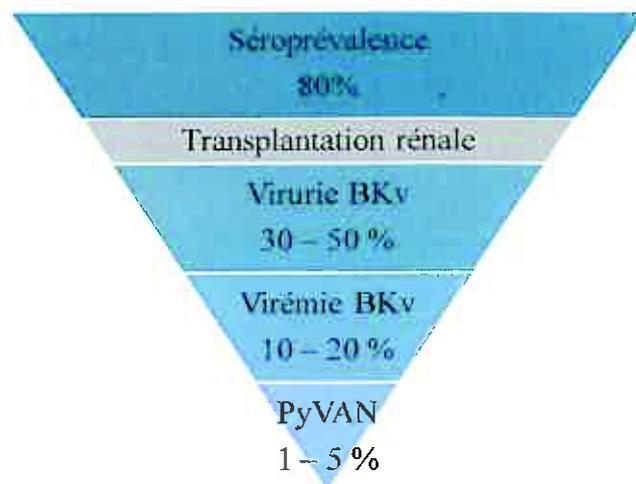


Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection à BKv après une transplantation rénale (7,10-13)

### 1.1.3 Facteurs de risque de PyVAN

Le facteur de risque principal de développer une PyVAN dans les suites d'une transplantation rénale reste un haut niveau d'immunosuppression. Les autres facteurs de risque sont multiples et parfois controversés. Ils incluent des caractéristiques propres au donneur comme l'âge supérieur à 65 ans, le sexe féminin, un mismatch HLA, ou un titre élevé d'anticorps anti-BKv (14-16) ainsi que des caractéristiques du receveur (sexe masculin ou faible taux d'anticorps anti-BKv) (14,17). Enfin des facteurs liés à la greffe et l'évolution post-transplantation comme la présence de stents urétéraux, la survenue et le traitement d'un rejet, de fortes doses cumulées de corticostéroïdes ou l'administration d'anticorps anti-leucocytaires ont été également décrits (9,10,18,19).

### 1.1.4 Stratégie de dépistage

Devant la fréquence et la gravité des PyVAN dans la population de patients transplantés rénaux, un dépistage de l'infection et de la réplication virale est essentiel. Il est actuellement recommandé de rechercher régulièrement des signes de réplication virale dans les urines et/ou dans le sang (Figure 4). Les recommandations actuelles préconisent un dépistage sanguin ou urinaire au minimum tous les trois mois pendant les deux premières années de greffe puis une fois par an durant les trois années suivantes (20).

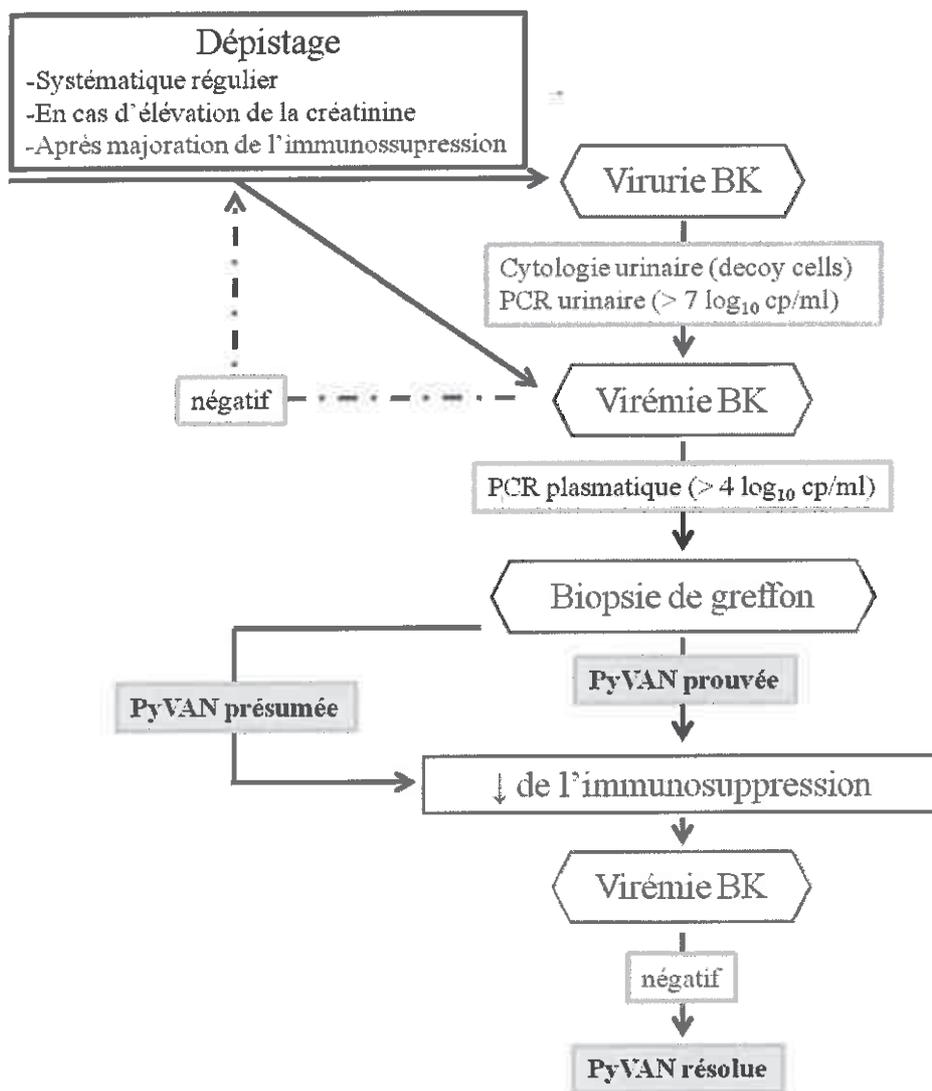


Figure 4 : Stratégie de dépistage  
D'après Hirsch et al. (20)

La virurie peut être étudiée soit par PCR quantitative, soit par étude cytologique des urines. Les *decoy cells* correspondent aux cellules épithéliales tubulaires ou urothéliales infectées par le BKv et desquamées (Figure 5). Elles se caractérisent en cytologie urinaire par la présence d'une inclusion intranucléaire basophile sans halo clair périphérique (21) qu'il ne faut pas prendre à tort pour des cellules dysplasiques. Bien que moins sensible que la biologie moléculaire, la cytologie urinaire reste une bonne technique de dépistage et de suivi. La recherche d'une virurie par PCR urinaire (significative si  $> 7 \log_{10}$  cp/ml) présente l'avantage d'une haute valeur prédictive négative ( $\approx 100\%$ ). Sa valeur prédictive positive pour le diagnostic de PyVAN est néanmoins faible (30-40 %) (10,22).



*Figure 5 : Aspect typique de decoy cell  
Présence d'une inclusion intranucléaire basophile en verre dépoli  
Collection du Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique (ACP) du CHU de Rouen*

La détection d'une virémie BKv par PCR sanguine est un examen très sensible ( $\approx 100\%$ ) et spécifique ( $\approx 90\%$ ) avec une valeur prédictive positive supérieure à celle de la PCR urinaire ( $\approx 50\%$ ) (10,22). En cas de PCR sanguine BKv positive ( $> 4 \log_{10}$  cp/ml), il est conseillé de réaliser une biopsie du greffon rénal afin de confirmer le diagnostic de PyVAN (20). Le diagnostic définitif de PyVAN est histologique. En cas de virémie élevée et en l'absence de lésion évocatrice sur la biopsie, la PyVAN sera dite "présumée".

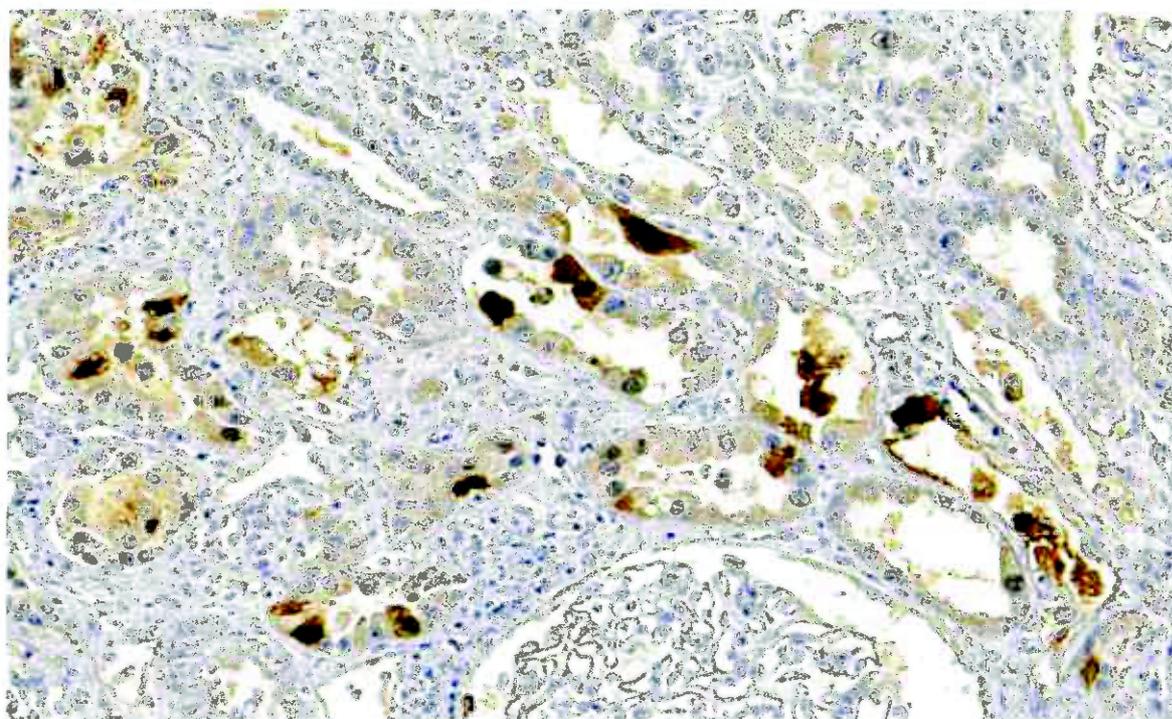
### **1.1.5 Anatomo-pathologie**

La biopsie rénale reste l'examen de référence pour le diagnostic de PyVAN. Elle retrouve d'une part un effet cytopathogène du virus sur les cellules épithéliales tubulaires infectées et d'autre part des remaniements inflammatoires tubulo-interstitiels.

Les cellules épithéliales infectées présentent de larges inclusions intranucléaires basophiles en verre dépoli avec disparition ou margination de la chromatine. Les inclusions nucléaires peuvent également apparaître plus éosinophiles, entourées d'un halo clair (21). Il peut parfois être noté des anomalies nucléaires moins spécifiques comme une anysocaryose ou un aspect finement granuleux homogène de la chromatine. Ces lésions sont réparties de manière multifocale et sont plus fréquemment retrouvées au niveau des tubes collecteurs et des tubules distaux de la médullaire.

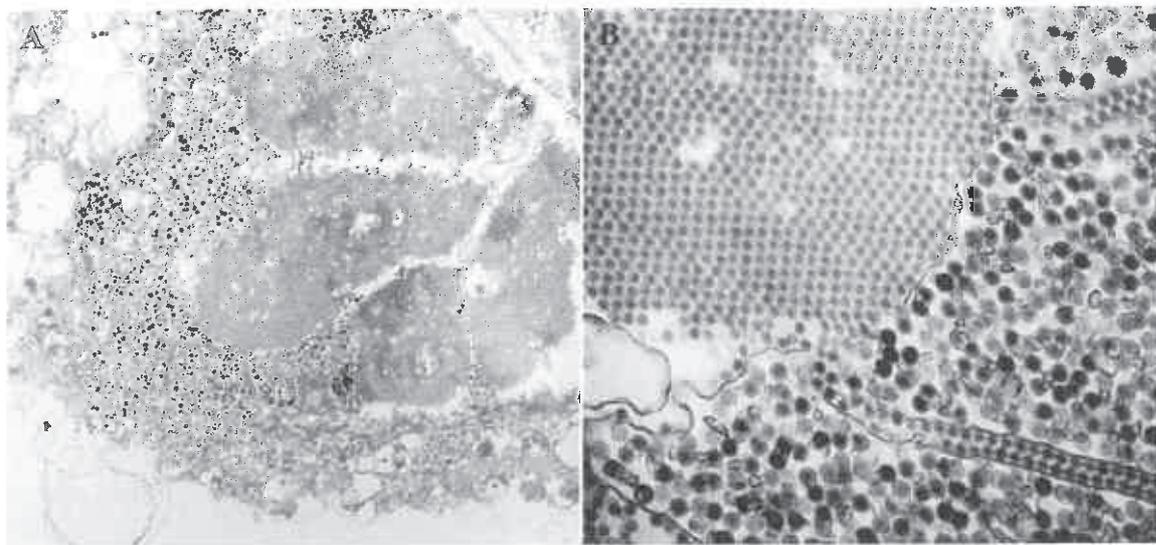
Les lésions tubulaires induites par le virus sont associées à un infiltrat inflammatoire interstitiel, essentiellement mononucléé, et à des lésions de tubulite d'intensité variable, caractérisées par une exocytose d'éléments lymphocytaires au sein de l'épithélium tubulaire. La destruction des tubes aboutit finalement à la constitution de lésions cicatricielles (fibrose interstitielle et atrophie tubulaire) irréversibles (21).

Le diagnostic de PyVAN peut être confirmé par la mise en évidence du BKv par des techniques d'immunofluorescence ou immunohistochimie. Deux anticorps sont principalement utilisés en immunofluorescence et/ou immunohistochimie, l'anticorps anti-BKv, dirigé contre la protéine de la capsid VP1, et l'anticorps anti-SV40 (*Figure 6*), dirigé contre la protéine LT-ag du Simian virus SV40 (76 % d'homologie avec celle du BKv).



*Figure 6 : Immuno-marquage des cellules infectées par l'anticorps anti-SV40  
Collection du Laboratoire d'ACP du CHU de Rouen*

Le virus peut également être identifié directement par des techniques de microscopie électronique qui mettent en évidence, dans le noyau et le cytoplasme, de nombreux virions agencés en agrégats ou en structures micro-tubulaires (*Figure 7*) (23).



*Figure 7 : Agrégat de virions dans le noyau d'une cellule infectée  
Image de microscopie électronique  
Collection du Laboratoire d'ACP du CHU de Rouen*

Après une diminution de l'immunosuppression, lorsque la virémie commence à diminuer, il est observé sur le plan histologique, une aggravation significative des lésions de tubulite et de l'infiltrat inflammatoire interstitiel avec fréquente négativation du marquage anti-SV40 (24).

### **1.1.6 Prise en charge thérapeutique et surveillance**

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement anti-viral ayant démontré une réelle efficacité. Le traitement repose donc essentiellement sur la diminution de l'immunosuppression en vue de la restauration d'une immunité cellulaire spécifique contre le BKv. Celle-ci doit être envisagée chez tout patient présentant une virémie significative afin de prévenir l'apparition d'une néphropathie. Différentes stratégies thérapeutiques ont été proposées et semblent montrer la même efficacité (11,25,26). Dans tous les cas, la corticothérapie doit être abaissée à 10 mg de corticostéroïdes ou moins. Le taux de créatinine plasmatique est surveillé toutes les une ou deux semaines et la charge virale plasmatique une à deux fois par mois (20). La virémie commence généralement à baisser entre quatre et dix semaines après la diminution de l'immunosuppression et devient négative en sept à vingt semaines (27).

La diminution de l'immunosuppression augmente cependant le risque de rejet aigu. Ce risque est estimé à moins de 10 % (11,26). Les rejets aigus confirmés par la biopsie, en l'absence de signes histologiques persistants d'infection à BKv et de virémie résiduelle, devront être traités selon les protocoles habituels (20).

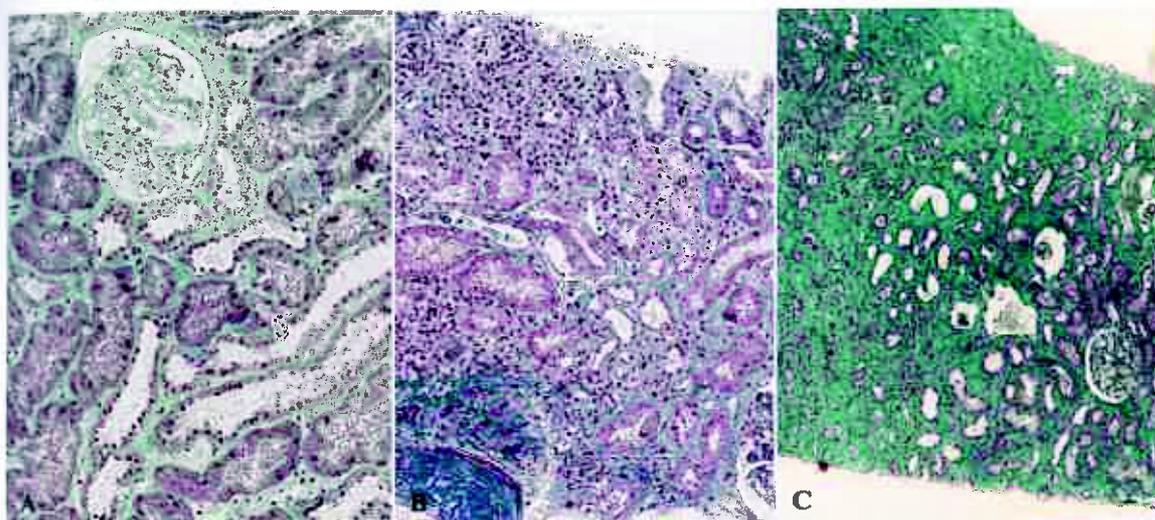
### 1.1.7 Evolution à long terme et pronostic

A la suite d'une PyVAN, le taux de perte du greffon varie entre 10 % et plus de 80 % selon les études (9) et représente un enjeu majeur en transplantation rénale. En fonction de l'étendue des lésions histologiques, trois stades histo-pronostiques sont décrits (Tableau 1).

Stade histo-pronostique			Fonction rénale	Perte du greffon
<b>PyVAN A</b>			~ Normale	≤ 10 %
- Effet cytopathogène	léger	≤ 25 %		
- Inflammation	minime	≤ 10 %		
- Atrophie tubulaire	minime	≤ 10 %		
- Fibrose	minime	≤ 10 %		
<b>PyVAN B</b>				
- Effet cytopathogène	variable	11-50 %		
- Atrophie tubulaire	modérée	< 50 %		
- Fibrose	modérée	< 50 %		
<b>PyVAN B1</b>			Légèrement altérée	25 %
- Inflammation	légère	11-25%		
<b>PyVAN B2</b>			Altérée	50 %
- Inflammation	modérée	< 50 %		
<b>PyVAN B3</b>			Altérée	75 %
- Inflammation	sévère	> 50 %		
<b>PyVAN C</b>			Altérée	> 80 %
- Effet cytopathogène	variable			
- Inflammation	variable			
- Atrophie tubulaire	sévère	> 50 %		
- Fibrose	sévère	> 50 %		

Tableau 1 : Stades histologiques des néphropathies à BKv d'après Hirsch et al. (20).

Le stade A, précoce, est caractérisé par la présence de quelques images éparées d'effet cytopathogène au sein d'un parenchyme rénal normal ou peu modifié. Le stade intermédiaire B associe des altérations épithéliales viro-induites et des foyers de fibrose et d'inflammation interstitielle avec plages d'atrophie tubulaire. Ces lésions tubulo-interstitielles peuvent être modérées (< 25 % de la surface de la biopsie, stade B1) ou intenses et intéresser plus de 50 % de la surface biopsique (stade B3). C'est à ce stade que les lésions de tubulite sont les plus sévères. Dans les stades C, stades évolués, les plages d'atrophie tubulaire sont extensives, dans un fond de néphrite tubulo-interstitielle chronique marquée avec de rares images d'effet cytopathogène (*Figure 8*). Le risque de perte de fonction du greffon est inférieur à 10 % en cas de PyVAN stade A. Il est supérieur à 80 % en cas de PyVAN stade C (20,28).



*Figure 8 : Aspects histologiques des différents stades de néphropathie à BKv  
Stades A, B et C  
Collection du Laboratoire d'ACP du CHU de Rouen*

## 1.2 Le rejet aigu cellulaire

### 1.2.1 Epidémiologie et facteurs de risque

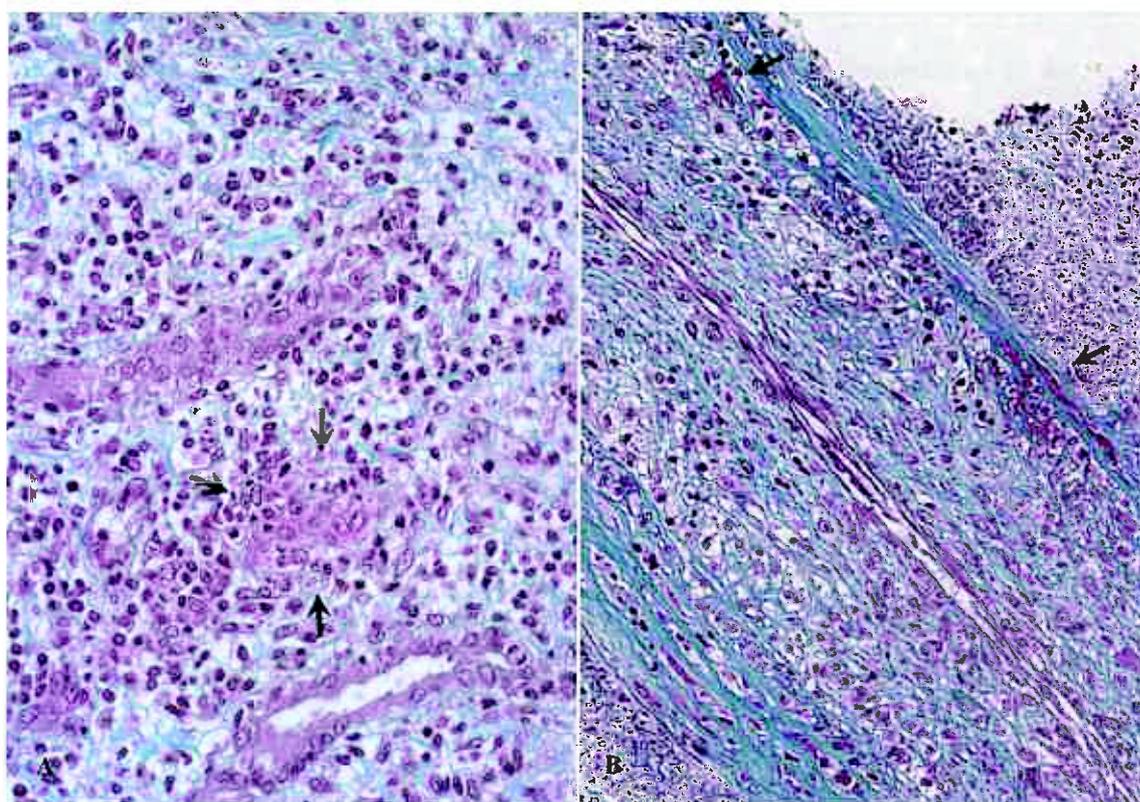
Le rejet aigu cellulaire (RAC) est lié à une réponse des lymphocytes T du receveur contre des allo-antigènes du donneur. Il survient généralement au cours des trois premiers mois post-transplantation avec un pic d'incidence à 1 mois. Il est exceptionnel avant le 5<sup>ème</sup> jour. Avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives plus efficaces, l'incidence du RAC est en constante diminution depuis quelques années. Ainsi son taux, au cours de la première année suivant la greffe, est passé de plus de 50 % en 1995 à 20 % environ en 2000 (29). Il est actuellement inférieur à 15 % (30).

Le principal facteur de risque de développer un RAC est une immunosuppression insuffisante. Ce risque dépend également du taux de compatibilité allogénique entre le donneur et le receveur et plus particulièrement de la compatibilité des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (30). D'autres événements peuvent favoriser l'apparition d'un RAC. Les dommages tissulaires liés au temps d'ischémie froide ou à la cause du décès en cas de donneur cadavérique par exemple induisent une surexpression des molécules du CMH par le greffon et activent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. De même, les cellules endommagées du greffon peuvent délivrer des signaux « danger » (DAMP : *Danger Associated Molecular Pattern*) qui vont activer les cellules dendritiques et ainsi pouvoir initier la réponse immunitaire adaptative à l'origine des phénomènes de rejet.

La symptomatologie clinique du RAC est pauvre, le plus souvent marquée par des signes peu spécifiques comme de la fièvre, un œdème et une élévation de la créatininémie.

### 1.2.2 Anatomico-pathologie

Le RAC se traduit histologiquement le plus souvent par une surcharge inflammatoire interstitielle au moins modérée, intéressant plus de 25 % du parenchyme rénal ( $\geq i2$  selon la classification de Banff) associée à des lésions de tubulite (*Figure 9 A*) également au moins modérées ( $\geq t2$  selon la classification de Banff) et plus rarement à des lésions artéritiques. Les RAC sont divisés en trois catégories (31) : le grade I qui correspond à une atteinte tubulo-interstitielle ( $\geq i2$  et  $\geq t2$ ) sans lésion d'artérite (v0) ; le grade II qui présente une atteinte vasculaire avec artérite intimale (v1 ou v2) ; et le grade III qui correspond à un rejet avec atteinte vasculaire sévère se caractérisant par une nécrose fibrinoïde de la paroi artérielle (*Figure 9 B*) et/ou une artérite transmurale (v3).



*Figure 9 : Aspect histologique de RAC*

*A) Image de tubulite t3 (flèches) et B) Image d'artérite v3 avec nécrose fibrinoïde (flèches) de la paroi artérielle*

*Collection du Laboratoire d'ACP du CHU de Rouen*

Les lésions *borderline* sont définies par la classification de Banff comme « suspectes de rejet aigu à médiation cellulaire » (*Annexe 1*). Elles correspondent aux biopsies classées  $\geq i2$  et  $t1$  ou  $i1$  et  $\geq t2$ , sans lésion d'artérite (31).

Compte tenu de la présence de lésions de tubulite et d'un infiltrat inflammatoire mononucléé interstitiel aussi bien dans la PyVAN qu'au cours du RAC, la distinction entre les deux affections peut être difficile et constitue un véritable enjeu, les stratégies thérapeutiques étant diamétralement opposées.

D'après les recommandations actuelles, le diagnostic de RAC concomitant à une PyVAN ne peut être considéré qu'en cas de lésions d'artérite (20). La mise en évidence d'une surexpression des molécules de CMH de classe II (HLA-DR) à la surface des cellules épithéliales tubulaires a été proposée comme critère orientant vers l'existence d'un rejet aigu (12), mais ces données sont aujourd'hui controversées (24,32). D'autres études ont essayé de mettre en évidence des différences de profil moléculaire entre PyVAN et RAC en réalisant des études transcriptomiques à partir de biopsies de greffon rénal (33). Ces profils sont très similaires, avec une surexpression de marqueurs de réponse T cytotoxique.

### **1.2.3 Prise en charge thérapeutique et surveillance**

Il est actuellement recommandé de confirmer histologiquement le diagnostic de RAC avant la mise en place du traitement sauf si la réalisation de la biopsie rénale retarde considérablement la prise en charge.

Le traitement initial du RAC repose sur les corticostéroïdes. Il est tout d'abord justifié de réaliser des bolus de Solumedrol (250-500 mg/j pendant 3 jours) puis d'augmenter ou d'instaurer un traitement de fond par corticostéroïdes (34). En cas de RAC récidivant ou ne répondant pas aux corticostéroïdes, il est conseillé d'ajouter un traitement par anticorps anti-lymphocytes T poly ou monoclonaux (35). Enfin, il semble que l'ajout de Mycophenolate Mofetil dans le traitement de fond, si besoin en remplacement de l'Azathioprine, diminuerait le risque de récurrence (36).

Il n'existe actuellement pas de consensus quant à la prise en charge des lésions *borderline*. En effet, il n'est pas clairement établi que les lésions *borderline* évoluent vers de réelles lésions de RAC (37).

La surveillance au décours d'un épisode de RAC repose essentiellement sur le suivi de la créatininémie. En cas de non amélioration ou de nouvelle dégradation de la fonction rénale après traitement, il est recommandé de réaliser de nouveau une biopsie afin d'écartier une autre cause de dysfonction du greffon.

Enfin, certains centres réalisent des biopsies de greffon systématiques afin de dépister et de traiter les rejets infra-cliniques. L'intérêt de tels protocoles est discuté et dépend de la balance bénéfice-risque que ce soit sur le plan clinique aussi bien qu'économique (38). C'est durant la première année post-greffe qu'il serait plus intéressant de réaliser des biopsies systématiques car il s'agit de la période durant laquelle la prévalence des rejets infra-cliniques est la plus élevée (39).

#### **1.2.4 Evolution à long terme et pronostic**

L'impact du rejet aigu sur la survie du greffon est variable. Il dépend tout d'abord de la réponse au traitement. Ainsi, Meier-Kriesche *et al* montrent que le taux de survie du greffon à 6 ans est significativement plus faible chez les patients ayant conservé une altération de la fonction rénale après l'épisode de rejet aigu, comparés à ceux présentant un retour à la normale de la fonction rénale après traitement (50,4 % versus 72,2 %). Les patients qui répondent au traitement ne semblent pas présenter de sur-risque de perte du greffon par comparaison aux patients transplantés n'ayant pas présenté d'épisode de rejet aigu (29).

Le sous-type de RAC selon la classification de Banff (*Annexe 1*) semble également influencer sur la survie du greffon. Dans une étude récente (40) il est observé un taux de perte du greffon plus important chez les patients avec lésions histologiques de RAC que chez ceux avec des lésions *borderline*. La présence de lésions d'artérite apparaît comme un facteur de risque indépendant de perte du greffon (40). Enfin, les RAC tardifs sont associés à un plus mauvais pronostic rénal que les RAC précoces (40–42).

## 2 Objectif de l'étude

---

L'objectif de cette étude est de caractériser et de comparer les infiltrats inflammatoires des PyVAN et RAC et de déterminer des critères immunophénotypiques qui permettraient de différencier ces deux entités.

## **3 Matériel et méthodes**

---

### **3.1 Etude**

Notre étude est rétrospective, analytique, comparant une population de transplantés rénaux ayant présenté une PyVAN avec lésions tubulaires et interstitielles modérées/sévères à une population de transplantés rénaux ayant présenté un épisode de RAC.

### **3.2 Populations étudiées**

Deux populations sont comparées pour cette étude. Les patients transplantés rénaux suivis dans les centres hospitalo-universitaires de Rouen et de Necker-Enfants malades (Paris) ayant présenté une virémie BK virus positive  $> 4 \log_{10}$  cp/ml associée à des lésions tubulo-interstitielles significatives ( $\geq i2$  et  $\geq t2$ ) sur la biopsie rénale ont été comparés à des patients issus des deux mêmes centres, ayant développé un RAC sans argument biologique (PCR sanguine BKv négative) pour une PyVAN associée. Ces diagnostics de PyVAN et RAC ont été posés sur des biopsies rénales réalisées sur une période allant de 1998 à 2015, durant les deux années suivant la greffe.

### **3.3 Paramètres clinico-biologiques initiaux**

Les caractéristiques démographiques des deux populations, PyVAN et RAC, sont recueillies. Les traitements immunosuppresseurs sont détaillés ainsi que les modifications thérapeutiques justifiées par la mise en évidence d'une BK virémie significative. Les valeurs de créatininémie (au nadir et le jour de la biopsie) sont également notées. Pour le groupe des PyVAN, les données relatives à la charge virale (taux initial et le jour de la biopsie, délai post-transplantation et délai séparant la première charge virale positive détectée de la biopsie) sont colligées. Toutes les données sont recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients.

### 3.4 Evaluation histologique

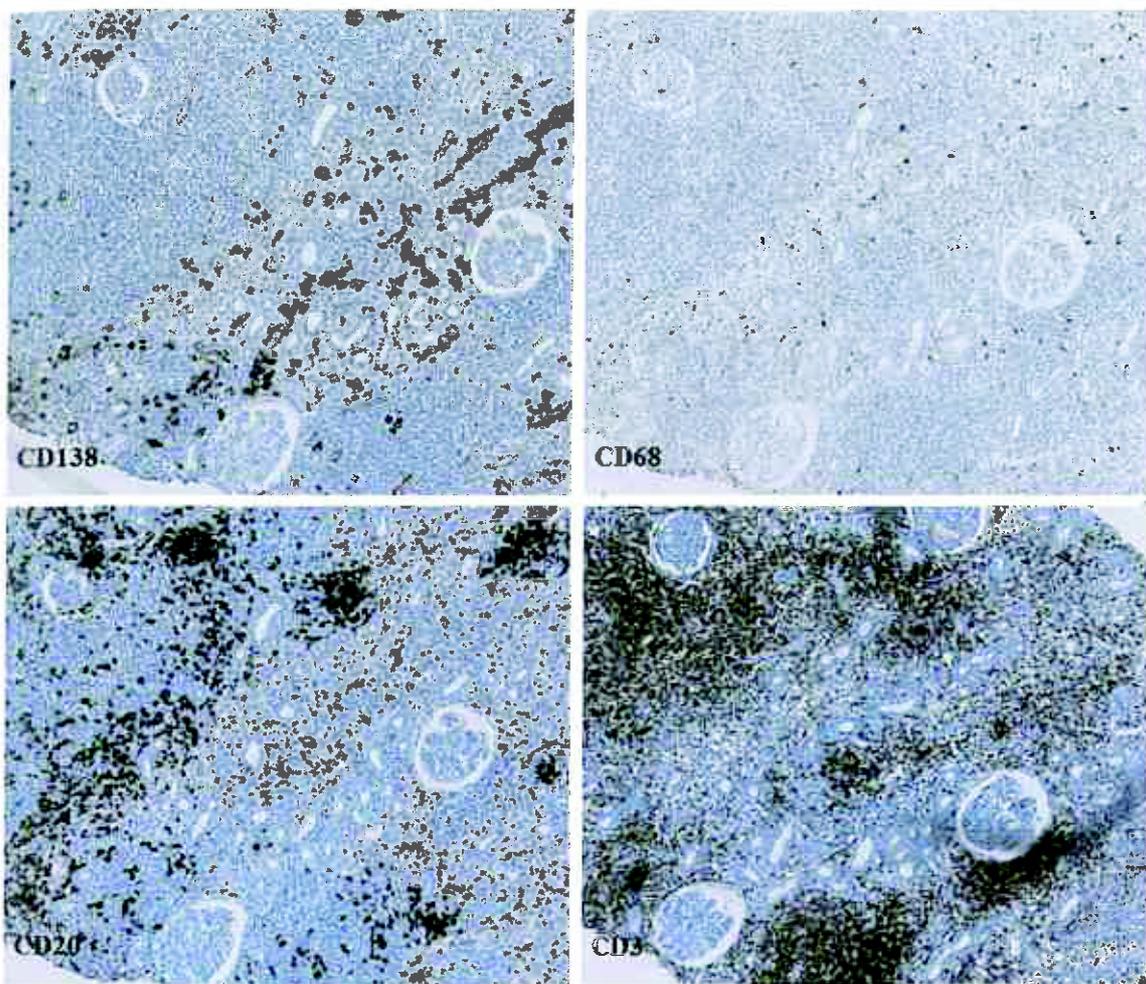
L'ensemble des biopsies est relu à partir des lames histologiques colorées par l'HES, le Trichrome vert et l'argentation de Jones. Le score de Banff (*Annexe 2*) est vérifié et au besoin modifié selon les dernières recommandations (31,43). L'infiltrat inflammatoire est plus précisément caractérisé, selon son caractère nodulaire ou non, granulomateux ou non. En complément, des items lésionnels tels que la nécrose épithéliale et l'œdème interstitiel sont évalués de manière semi-quantitative : absente (0), légère (1), modérée (2) ou sévère (3). Si la surface de tissu médullaire est suffisamment représentée au niveau de la biopsie, le tissu médullaire fait l'objet de la même description et classification histologique, en omettant cependant les items peu significatifs au niveau médullaire, relatifs à la fibrose interstitielle (ci), l'atrophie tubulaire (ct) et l'œdème. Des images d'inclusions virales sont recherchées en histologie standard et éventuellement confirmées par une immunofluorescence anti-BKv (Calbiochem<sup>®</sup>, DP02) ou un immunomarquage anti-SV40 (Leica Novocastro<sup>®</sup>, 36064).

En complément de l'analyse histologique, une analyse immunohistochimique est effectuée afin de caractériser et quantifier les différentes populations leucocytaires. Les blocs paraffinés font l'objet de coupes sériées sur lames Super Frost (Thermo-scientific<sup>®</sup>, J180AMNZ) afin de réaliser les différents immunomarquages (*Tableau 2*). Les marquages sont révélés avec un anticorps secondaire directement couplé à un substrat peroxydase DAB (3,3'-Diaminobenzidine) de coloration marron (UltraView Universal DAB Detection Kit, Ventana<sup>®</sup>, 760-500)

Anticorps	Dilution	Réactivité
Ac monoclonal de souris anti-CD3 humain, clone F7.2.38 - (Dako®, M7254)	1/30	Ly T
Ac monoclonal de souris anti-CD20 humain, clone L26 (Dako®, M0755)	1/600	Ly B
Ac monoclonal de souris anti-CD68 humain, clone PG-M1 (Cliniscience®, MOB-094)	1/50	Macrophages
Ac monoclonal de souris anti-CD138 humain, clone B-A38 (Serotec®, MCA2459)	1/100	Plasmocytes
Ac monoclonal de souris anti-CD4 humain, clone 1F6 (Leica Novocastro®, CD4-1F6-CE)	1/20	Ly T helper
Ac monoclonal de souris anti-CD8 humain, clone C8/144B (Dako®, M710301)	1/25	Ly T cytotoxiques

*Tableau 2 : Liste des différents immuno-marquages réalisés  
(Ac = anticorps ; Ly = lymphocytes)*

La proportion des différentes sous-populations leucocytaires (lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages et plasmocytes) est évaluée sur chaque biopsie. Les quatre immunomarquages correspondants CD3, CD20, CD68 et CD138 sont lus en aveugle par trois pathologistes et le pourcentage de chaque population est estimé (*Figure 10*). Le même travail est effectué pour évaluer la proportion de lymphocytes T CD4+ et CD8+.



*Figure 10 : Caractérisation immunohistochimique de l'infiltrat inflammatoire  
Grossissement x 100*

### 3.5 Suivi

Les données clinico-biologiques à distance de la biopsie sont également recueillies rétrospectivement. Sont ainsi étudiés l'évolution de la fonction du greffon (en particulier les taux de créatininémie à un an) et le taux de perte du greffon. Lorsqu'elles sont disponibles, les données histologiques des biopsies de contrôle sont colligées. Pour le groupe PyVAN, l'évolution de la charge virale BKv est étudiée.

### **3.6 Analyses statistiques**

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel Prism (GraphPad®, San Diego, California). Les valeurs moyennes sont données  $\pm$  déviation standard. Le test de Mann-Whitney est utilisé afin de comparer les mesures quantitatives entre les 2 groupes. Les valeurs qualitatives ordinales seront comparées en utilisant le test de Cochran-Armitage (test  $\chi^2$  de tendance). L'analyse statistique des tables de contingence est calculée grâce au test exact de Fisher. Les résultats sont considérés comme significatif lorsque la p-value est inférieure à 0,05.

## 4 Résultats

### 4.1 Caractéristiques clinico-biologiques

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le *Tableau 3*. L'analyse statistique a porté sur 32 patients (13 PyVAN et 19 RAC) dont 10 femmes (31,25 %) et 22 hommes (68,75 %) répartis de manière homogène entre les deux groupes avec un sex ratio homme/femme de 2,3 dans le groupe PyVAN et de 2,2 dans le groupe RAC ( $p = 1,0000$ ).

L'âge moyen au moment de la biopsie était de 54,2 ans (21 ans - 77 ans) dans le groupe PyVAN contre 46,5 ans (21 ans - 76 ans) dans le groupe RAC. L'âge moyen au moment de la greffe était de 53 ans (20 ans - 76 ans) dans le groupe PyVAN et de 45,7 ans (21 ans - 74 ans) dans le groupe RAC.

	PyVAN (n = 13)	RAC (n = 19)	P value
Homme (%)	9/13 (69,2 %)	13/19 (68,4 %)	1,0000
Age (années)	54,2 ± 17,6	46,5 ± 16,2	0,2285
Age à la greffe (années)	53,0 ± 18,9	45,7 ± 16,2	0,2857
Délai greffe-biopsie (mois)	8,7 ± 5,1	9,3 ± 7,5	0,8442
adir créatininémie (µmol/l)	129,2 ± 47,7	156,3 ± 94,4	0,6683
Anti-calcineurines	12/13 (92,3 %)	17/19 (89,5 %)	1,0000
Tacrolimus	11/12 (91,6 %)	7/17 (41,2 %)	
Cyclosporine	1/12 (8,4 %)	10/17 (58,8 %)	
MMF	8/13 (61,5 %)	16/19 (84,2 %)	0,2191
Cortancyl	13/13 (100 %)	11/19 (57,9 %)	<b>0,0104</b>

*Tableau 3 : Caractéristiques clinico-biologiques initiales  
(MMF = mycophenolate mofetil)*

Les néphropathies initiales étaient variées et distribuées selon le diagramme ci-dessous (Figure 11).

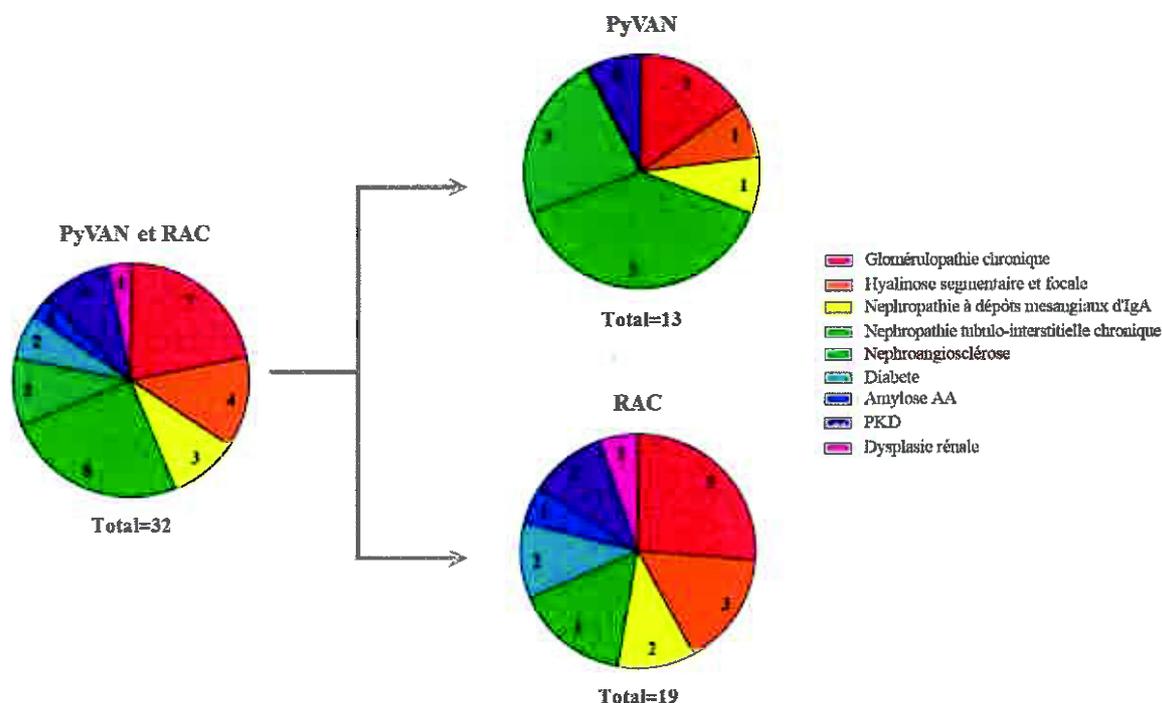


Figure 11 : Distribution des maladies rénales initiales

Les patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur de fond par anti-calcineurines (Tacrolimus ou Cyclosporine) parfois associé au mycophenolate mofetil (MMF) et/ou à une corticothérapie. L'ensemble des patients du groupe PyVAN était sous corticostéroïdes contre 57,9 % des patients du groupe RAC ( $p = 0,0104$ ).

Cinq biopsies rénales ont été réalisées de façon systématique dans le cadre d'un protocole de suivi post-transplantation, deux dans le groupe PyVAN et trois dans le groupe RAC. Les autres biopsies ont été réalisées suite à une dégradation de la fonction rénale. La créatininémie, le jour de la biopsie, était de  $227,7 \pm 80,4$  mmol/l dans le groupe PyVAN et de  $253,9 \pm 138,2$  mmol/l dans le groupe RAC ( $p = 0,9929$ ) soit une augmentation moyenne par rapport au nadir de respectivement  $82,0 \pm 80,4$  % et  $86,7 \pm 85,5$  %. Le délai entre la greffe et la biopsie était de  $8,7 \pm 5,1$  mois dans le groupe PyVAN et de  $9,3 \pm 7,5$  mois dans le groupe RAC ( $p = 0,8442$ ).

Parmi les patients du groupe PyVAN, quatre ont présenté des épisodes de rejet aigu cellulaire et/ou humoral avant l'apparition d'une répllication virale. Ces patients ont été traités selon les recommandations habituelles, par bolus de Solumedrol parfois complétés par des échanges plasmatiques ou des immunoglobulines intraveineuses.

Dans le groupe PyVAN, la PCR sanguine BKv était significative avant la biopsie dans douze cas avec des charges virales variant entre 4,00 log<sub>10</sub> et 6,20 log<sub>10</sub> cp/ml. Dans un cas, le jour de la biopsie, la charge virale était inférieure à 4 log<sub>10</sub> cp/ml. Enfin, dans deux cas, la PCR BKv n'a pas été réalisée, la technique n'ayant été validée et réalisée en routine qu'à partir de 2009. Cependant, dans ces derniers cas, l'examen histologique retrouvait de nombreuses images d'inclusion virale et l'immunofluorescence BKv était positive. Le délai entre la première charge virale positive et la biopsie rénale était en moyenne de 3,4 ± 3,7 mois. Au moment de la biopsie, la charge virale était en cours de décroissance chez cinq patients et accrue par rapport au premier dosage chez cinq autres patients.

Le traitement immunosuppresseur de fond a été diminué avant la réalisation de la biopsie chez dix patients du groupe PyVAN (76,9 %) et deux patients du groupe RAC (10,5 %). Dans, respectivement, deux et douze cas, des bolus de corticostéroïdes ont été administrés avant la biopsie.

## **4.2 Analyse anatomopathologique**

Au total trente-quatre biopsies rénales réalisées entre 1998 et 2016 ont été analysées, quinze biopsies de PyVAN et dix-neuf biopsies de RAC.

Les biopsies étaient de qualité comparable dans les deux groupes avec une moyenne de 14,7 glomérules identifiables dont 1,4 pains à cacheter dans le groupe PyVAN contre 12,3 glomérules (1,7 pains à cacheter) dans le groupe RAC. Les cylindres biopsiques étaient constitués en grande majorité de corticale rénale (81,5 %). La médullaire était analysable dans neuf cas parmi les quinze du groupe PyVAN et sept cas parmi les dix-neuf du groupe RAC.

#### 4.2.1 Score de Banff, nécrose épithéliale et œdème interstitiel

L'ensemble des biopsies a été relu et gradé selon la classification de Banff (*Figure 12*). Les deux groupes étaient comparables pour la majorité des critères à l'exception de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire qui étaient plus marquées dans le groupe PyVAN (respectivement  $p = 0,0076$  et  $p = 0,0093$ ). Le score d'inflammation interstitiel était également plus important dans le groupe PyVAN ( $p = 0,0156$ ).

La nécrose épithéliale tubulaire corticale était d'intensité comparable dans les deux groupes avec des scores moyens de 1,7 pour les deux groupes ( $p = 0,8733$ ). L'œdème interstitiel au sein de la corticale était plus important dans le groupe RAC mais de façon non significative (1,5 vs 2,0 ;  $p = 0,1121$ ).

L'analyse histologique de la médullaire, lorsqu'elle était possible, n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes, ni pour les critères de Banff (i, t et cpt) ni pour la nécrose épithéliale.

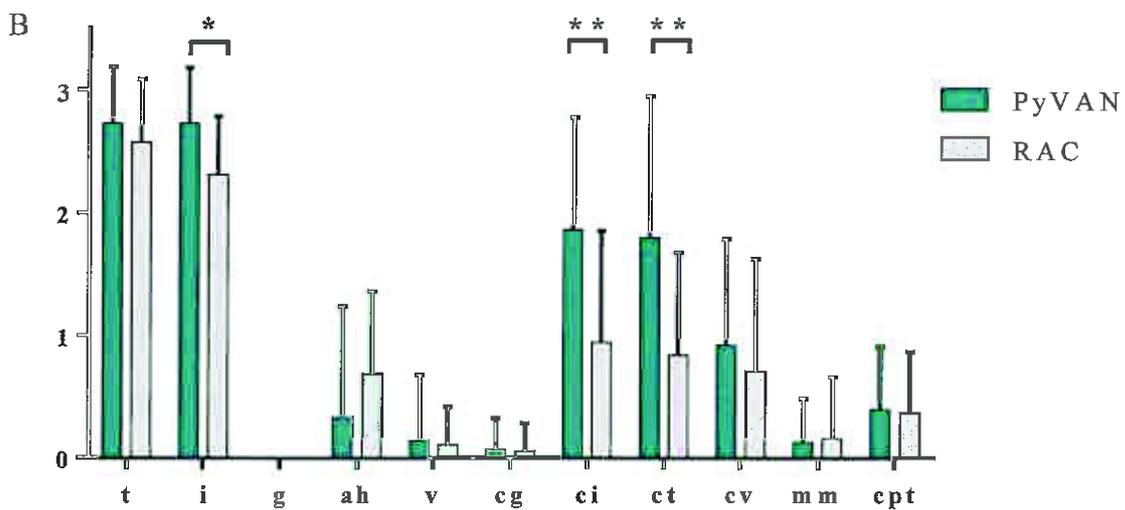
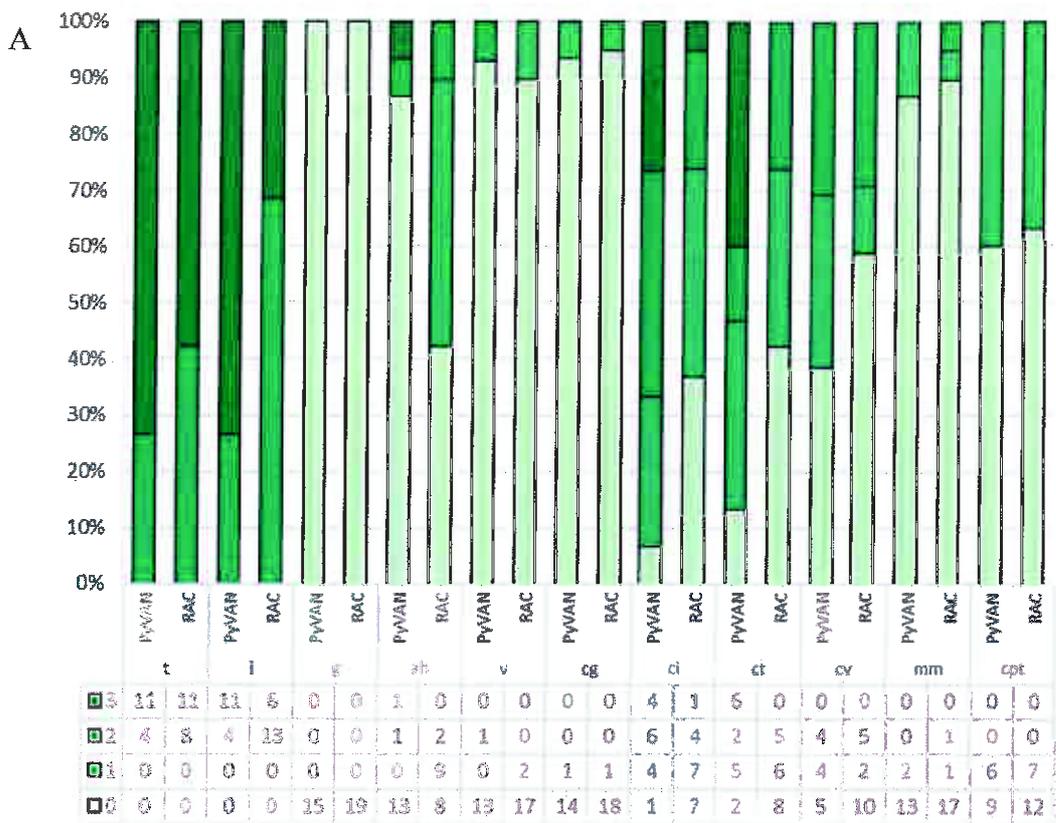
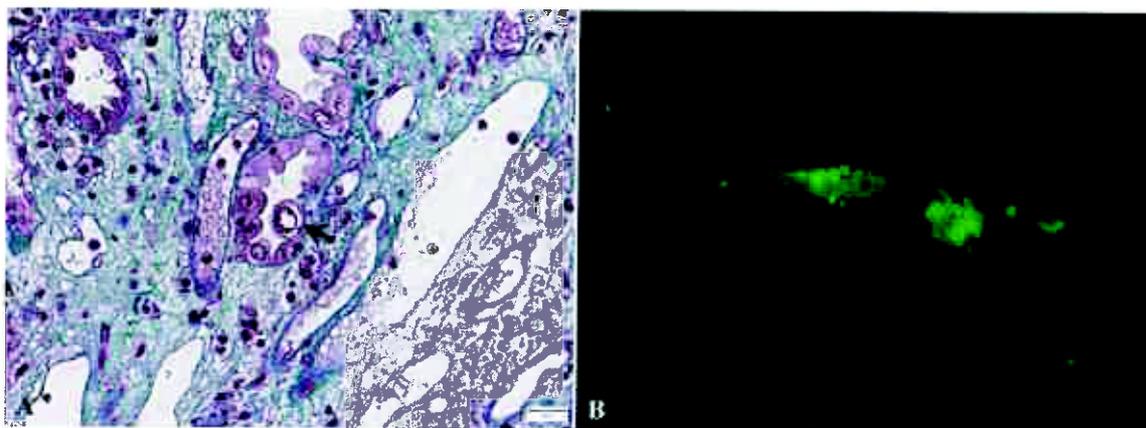


Figure 12 : Classification de Banff pour chaque groupe  
 A) Résultats représentés en pourcentage de chaque score (0,1,2 ou 3) pour chaque item  
 B) Résultats représentés en moyenne  $\pm$  déviation standard pour chaque item  
 (\* :  $p \leq 0,05$  ; \*\* :  $p \leq 0,01$ )

#### 4.2.2 Confirmation histologique de l'infection à BKv

Dans le groupe PyVAN, des images d'inclusion virale étaient retrouvées sur dix biopsies (Figure 13 A). L'infestation virale était confirmée par une technique complémentaire (immunofluorescence anti-BKv ou immunohistochimie anti-SV40) dans huit cas (Figure 13 B). Enfin, dans trois cas il n'a pas été mis en évidence d'image d'inclusion virale ni d'immunomarquage spécifique BKv ou SV40, réalisant ainsi des aspects de PyVAN présumée.



*Figure 13 :Confirmation histologique de l'infection à BKv*

*A) Image d'inclusion virale (flèche) ; B) Positivité de l'anticorps anti-BKv sur des cellules épithéliales tubulaires en immunofluorescence.*

Aucun effet cytopathogène n'a été observé dans le groupe RAC et aucun examen complémentaire à la recherche de signe immunohistochimique d'infection par le BKv n'a été réalisé.

### 4.2.3 Caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire et de la tubulite

Les lésions de tubulite étaient majoritairement de score 3 selon la classification de Banff dans les deux groupes. L'inflammation interstitielle était plus marquée dans le groupe PyVAN. Un aspect nodulaire a été retrouvé dans six cas sur quinze (40,0 %) dans le groupe PyVAN et dans neuf cas sur dix-neuf (47,37 %) dans le groupe RAC ( $p = 0,7379$ ). De petits granulomes épithélioïdes ont été observés sur une biopsie de PyVAN au contact d'un tubule rompu. Les colorations complémentaires réalisées à la recherche d'agents infectieux (PAS et Ziehl) étaient négatives. Dans un cas de RAC il a été observé, au niveau de l'interstitium, la présence de quelques polynucléaires.

Les examens immunohistochimiques (CD3, CD20, CD68 et CD138) ont pu être réalisés sur treize des quinze cas de PyVAN et sur dix-sept des dix-neuf cas de RAC (*Figure 14*). Les cinq derniers cas n'ont pas pu faire l'objet de techniques immunohistochimiques complémentaires en raison de l'épuisement des blocs.

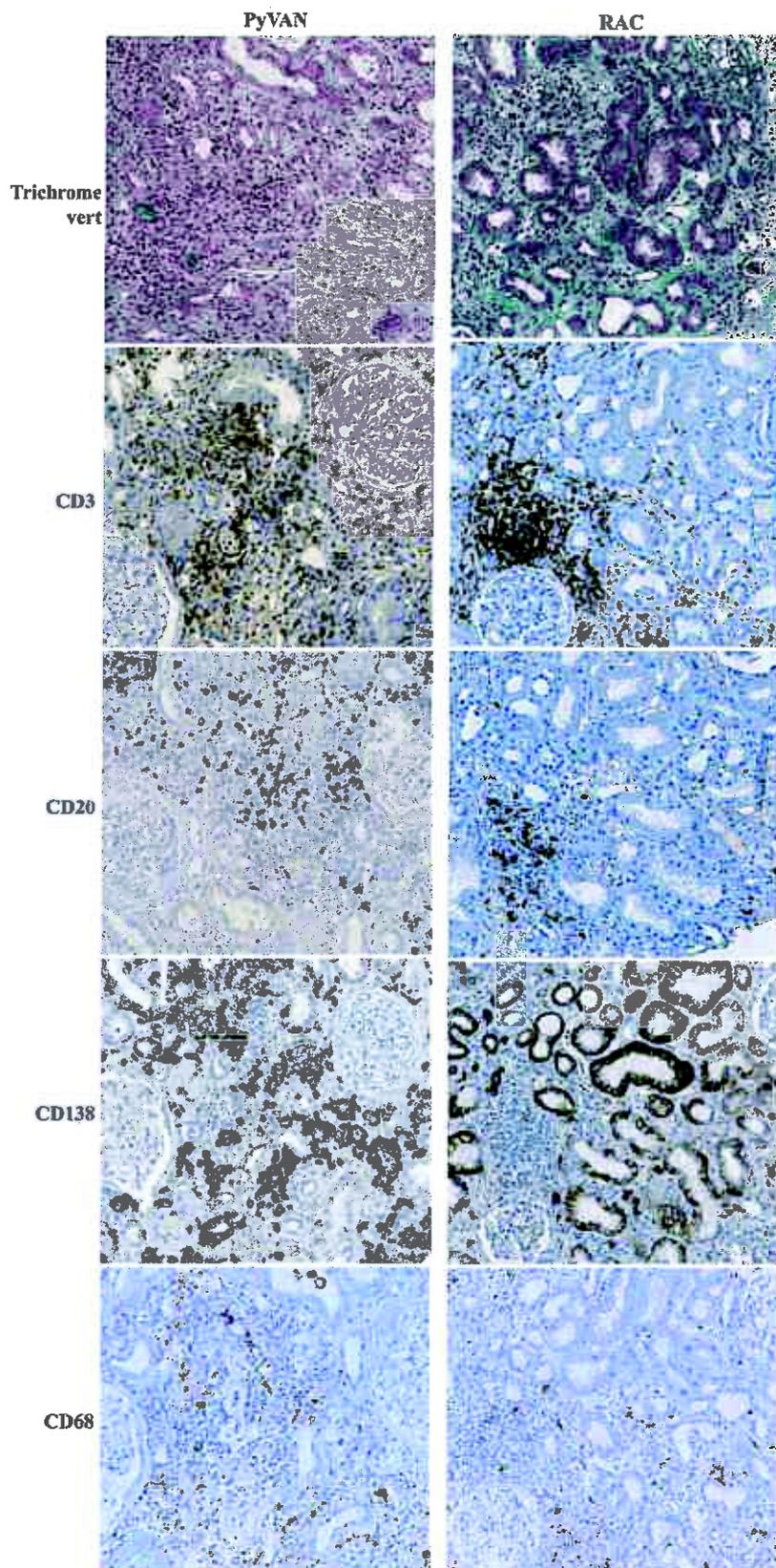
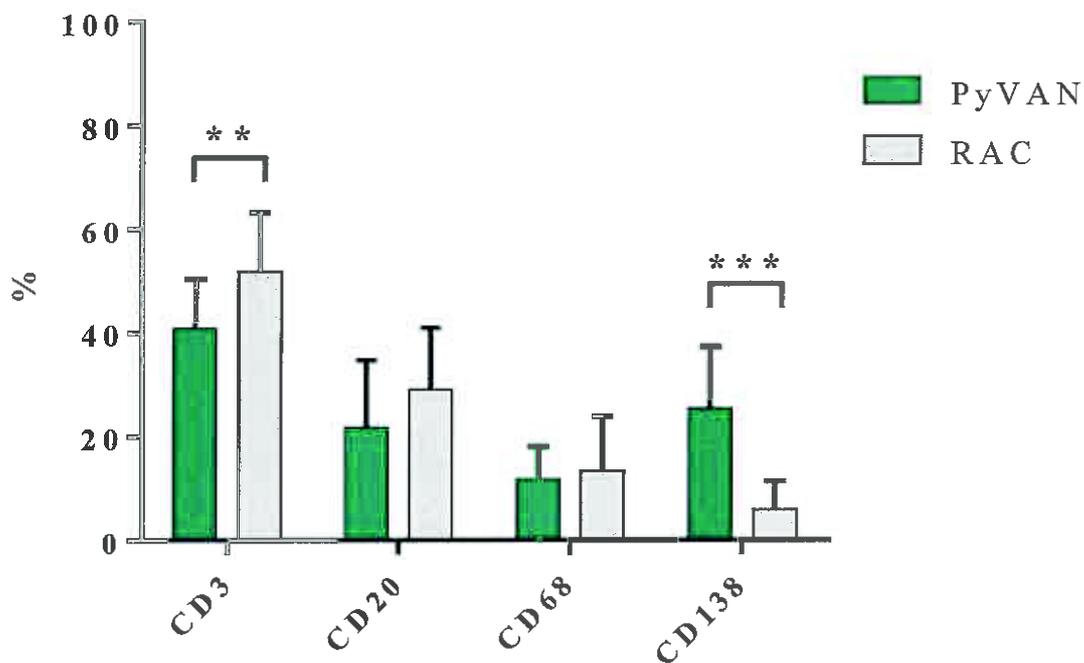


Figure 14 : Caractérisation immunohistochimique de l'infiltrat inflammatoire  
 Dans une PyVAN et un RAC.

La distribution des différentes sous-populations leucocytaires (lymphocytes T : CD3+, lymphocytes B : CD20+, macrophages : CD68+ et plasmocytes : CD138+), est présentée dans la *Figure 15*. Les macrophages et lymphocytes B sont proportionnellement également représentés dans les groupes PyVAN et RAC (CD68 :  $11,81 \pm 6,14$  % vs  $13,33 \pm 10,42$  % ;  $p = 0,9913$  ; CD20 :  $21,81 \pm 12,98$  % vs  $29,12 \pm 11,92$  % ;  $p = 0,1618$ ). La population lymphocytaire T est significativement plus représentée au sein de l'infiltrat inflammatoire du groupe RAC comparativement au groupe PyVAN ( $40,9 \pm 9,47$  % vs  $51,76 \pm 11,36$  % ;  $p = 0,0093$ ), tandis que la population plasmocytaire est proportionnellement plus représentée au sein de l'infiltrat inflammatoire du groupe PyVAN ( $25,49 \pm 11,78$  % vs  $5,78 \pm 5,39$  % ;  $p < 0,0001$ ). La population lymphocytaire T est constituée de lymphocytes T CD4 et CD8 en proportion égale dans les deux groupes.



*Figure 15 : Répartition des sous populations leucocytaires*  
 (\*\* :  $p \leq 0,01$  ; \*\*\* :  $p \leq 0,001$ )

Dans les deux groupes PyVAN et RAC, les éléments inflammatoires en exocytose au sein de l'épithélium tubulaire, caractérisant les lésions de tubulite, sont essentiellement des lymphocytes T, CD4+ ou CD8+.

### 4.3 Suivi

Après la réalisation de la biopsie, les patients ont été suivis en moyenne 45,73 mois ( $37,03 \pm 30,12$  mois dans le groupe PyVAN vs  $51,68 \pm 29,49$  mois dans le groupe RAC ;  $p = 0,1136$ ). Aucun patient n'est décédé.

Dans le groupe PyVAN, la charge virale est devenue négative en moyenne en 4,90 mois après réalisation des biopsies.

Dans un délai d'un an après la biopsie, deux des treize patients du groupe PyVAN (15,4 %) étaient hémodialysés contre un sur dix-neuf dans le groupe RAC (5,2 %). La créatininémie était en moyenne augmentée à un an dans le groupe PyVAN ( $+8,44 \pm 35,61$  %) et diminuée dans le groupe RAC ( $-14,21 \pm 38,45$  %) ;  $p = 0,1219$  (Figure 16).

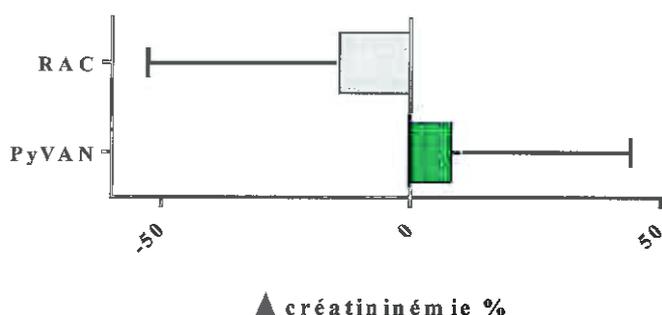


Figure 16 : Variation de créatininémie entre le jour de la biopsie et 1 an après

De nouvelles biopsies ont été effectuées sur quatorze patients suivis au CHU de Rouen. Parmi les six patients du groupe PyVAN ayant fait l'objet d'une nouvelle biopsie, avec un délai entre la biopsie diagnostique et la seconde biopsie variant entre 4,1 et 29,2 mois, cinq ont présenté une régression des lésions de tubulite et d'inflammation interstitielle. L'un des patients présentait cependant encore des signes histologiques d'infection virale (noyaux épithéliaux tubulaires dystrophiques et positivité de l'immunomarquage anti-BKv) tandis que trois autres patients ont développé des lésions de glomérulite, capillarite péri-tubulaire parfois associées à des lésions d'artérite (Tableau 4).

Huit patients du groupe RAC ont bénéficié d'une seconde biopsie, avec un délai entre la biopsie diagnostique et la seconde biopsie de 1,4 à 71,4 mois. L'évolution des scores de tubulite, inflammation interstitielle, glomérulite, capillarite péri-tubulaire et artérite, dans ce groupe RAC, est rapportée dans le *Tableau 4*. Cinq patients ont présenté une régression des lésions de tubulite et d'inflammation interstitielle. Parmi les trois patients présentant des lésions persistantes de RAC sur la seconde biopsie, deux ont développé des lésions de rejet à médiation humorale associées (score g + cpt  $\geq$  2).

A la fin du suivi, cinq patients du groupe PyVAN (38,5 %) et trois patients du groupe RAC (15,8 %) avaient perdu leur greffon (p = 0,2285).

			t	i	g	cpt	v	delai (mois)
PyVAN	n°1	biopsie diagnostique	2	3	0	0	0	6,7
		de contrôle	1	2	1	0	0	
	n°2	biopsie diagnostique	2	3	0	0	0	8,6
		de contrôle	1	1	0	1	0	
	n°5	biopsie diagnostique	3	3	0	1	0	29,2
		de contrôle	0	0	0	0	0	
	n°6	biopsie diagnostique	3	2	0	0	2	4,1
		de contrôle	1	0	1	1	2	
n°7	biopsie diagnostique	3	3	0	0	0	4,3	
	de contrôle	2	1	2	1	1		
n°8	biopsie diagnostique	3	2	0	1	0	6,7	
	de contrôle	3	3	2	3	0		
RAC	n°1	biopsie diagnostique	2	3	0	0	1	8,9
		de contrôle	2	2	1	1	0	
	n°2	biopsie diagnostique	2	2	0	1	1	2,5
		de contrôle	2	2	0	1	0	
	n°5	biopsie diagnostique	3	3	0	1	0	71,4
		de contrôle	0	0	1	1	0	
	n°6	biopsie diagnostique	2	3	0	1	0	1,4
		de contrôle	1	1	0	1	0	
n°7	biopsie diagnostique	2	2	0	0	0	3,4	
	de contrôle	2	2	1	1	0		
n°8	biopsie diagnostique	3	3	0	1	0	7,5	
	de contrôle	2	1	0	0	0		
n°9	biopsie diagnostique	3	3	0	1	0	7,9	
	de contrôle	0	1	0	0	0		
n°10	biopsie diagnostique	3	2	0	1	0	2,8	
	de contrôle	0	1	0	0	0		

*Tableau 4 : Evolution des scores t, i, g, cpt et v selon Banff*

## 5 Discussion

---

La PyVAN est une complication sévère de la transplantation rénale pouvant aboutir à la perte du greffon. Le diagnostic précoce d'une virémie BKv et la baisse rapide de l'immunosuppression peuvent néanmoins prévenir l'évolution défavorable d'une PyVAN.

Le problème du diagnostic différentiel entre une PyVAN et un RAC se pose fréquemment en pathologie de la transplantation rénale. De plus, dans un contexte de baisse de l'immunosuppression instaurée pour faciliter la clairance virale, ces deux entités pourraient-elles coexister ? Existe-t-il des critères histologiques propres à chacune de ces deux pathologies qui permettraient de les différencier ? La réponse à ces questions est essentielle pour une bonne prise en charge des patients transplantés, le traitement des PyVAN et celui des RAC étant diamétralement opposé.

Nous avons choisi dans cette étude de comparer un groupe de PyVAN à un groupe de RAC présentant tous deux des lésions tubulo-interstitielles marquées. Une étude préliminaire a été effectuée au CHU de Rouen début 2016, incluant les cas sans sélection en terme de délai entre la greffe et le diagnostic de PyVAN ou RAC. Au vu de l'importante différence de délai greffe-biopsie constatée entre les groupe PyVAN et RAC (délai significativement plus long dans le groupe RAC, allant jusqu'à 15 ans) et afin d'homogénéiser nos deux groupes, nous avons décidé de restreindre, dans l'étude présentée ici, nos inclusions aux cas de PyVAN et de RAC diagnostiqués dans les deux années qui ont suivi la transplantation rénale.

### 5.1 Analyse descriptive

#### 5.1.1 Epidémiologie des deux populations, PyVAN et RAC

Les résultats épidémiologiques dans les deux groupes sont comparables. Dans le groupe PyVAN il n'a pas été nécessaire d'exclure de cas pour délai excessif entre la greffe et la biopsie. Comme dans la littérature, le délai est court, entre 3 et 15 mois. En effet, 50% des patients développent une virémie BKv dans les trois mois qui suivent la transplantation (9,34). La PyVAN apparaît essentiellement durant les deux premières années post-greffe et seules 5% des PyVAN apparaissent entre deux et cinq ans après la transplantation (9). Le RAC quant à lui,

peut s'observer à tout moment en cas d'immunosuppression insuffisante mais est le plus souvent précoce. Dans la cohorte rouennaise nous avons exclu dix cas de RAC tardifs (47,5 %).

Concernant le traitement immunosuppresseur en place au moment de la biopsie, 57,9 % des patients du groupe RAC recevaient des corticostéroïdes en traitement de fond contre 100 % des patients du groupe PyVAN. Cette différence est apparue significative. Les pratiques actuelles tendent, dans la mesure du possible, à arrêter précocement les corticostéroïdes, en raison de leurs nombreux effets indésirables au long cours. Nous n'expliquons pas ce résultat, le délai entre la greffe et la biopsie étant comparable dans les deux groupes.

### 5.1.2 Anatomopathologie des deux populations, PyVAN et RAC

Sur le plan anatomopathologique, les deux groupes sont comparables en termes d'items lésionnels de la classification de Banff, à l'exception des scores de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, plus élevés dans le groupe PyVAN. Dans leur étude comparant les profils moléculaires des PyVAN et des RAC, Mannon *et al.* retrouvent également des scores de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire plus importants dans la PyVAN comparativement au RAC (33). De plus, ils mettent en évidence dans les biopsies de PyVAN un microenvironnement profibrotique plus marqué, caractérisé par une surexpression de gènes codants pour diverses protéines matricielles comme le collagène de type I ou IV ainsi que par une surexpression de gènes impliqués dans la régulation positive des processus fibrotiques comme le TGF $\beta$  et certaines métalloprotéines (MMP-2 et MMP-9).

En limitant notre étude aux PyVAN et RAC précoces, nous avons éteint la différence qui existait dans notre étude préliminaire concernant le score de hyalinose artériolaire (ah). Ce score était, dans l'étude préliminaire rouennaise, en moyenne plus élevé chez les patients du groupe RAC. La hyalinose artériolaire est l'un des premiers signes de la néphrotoxicité induite par les anti-calcineurines. Elle débute le plus souvent durant la première année qui suit l'introduction des anti-calcineurines et s'aggrave avec le temps avec un item lésionnel ah supérieur ou égal à 1 au terme d'environ cinq années de traitement (44). Dans notre étude préliminaire, les biopsies ayant un score lésionnel ah supérieur ou égal à 2, appartenaient toutes au groupe RAC et étaient celles des patients présentant le délai greffe-biopsie le plus long (supérieur à 60 mois).

## 5.2 Composition de l'infiltrat inflammatoire et intérêt diagnostique

L'objectif principal de notre étude était d'étudier la composition de l'infiltrat inflammatoire interstitiel et intra-tubulaire des biopsies de patients présentant des PyVAN et RAC, afin d'en tirer d'éventuels enseignements de valeur diagnostique.

Dans les deux groupes, l'infiltrat est polymorphe, majoritairement constitué de lymphocytes T CD3+, de type cytotoxique (CD8+) ou helper (CD4+). L'immunité anti-virale adaptative fait intervenir principalement les lymphocytes T (45). Classiquement, les lymphocytes T helper CD4+ reconnaissent les complexes peptide viral-CMH II présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B) et s'activent, sécrétant alors de nombreuses cytokines, en particulier l'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$ . Ce profil cytokinique, dit Th1, entraîne une augmentation de l'expression des molécules du CMH à la surface des cellules infectées et active les lymphocytes T CD8+. Les lymphocytes T CD8+ ainsi activés détruisent les cellules infectées par cytotoxicité directe, après reconnaissance du complexe peptide viral-CMH I. Les mécanismes immunologiques mis en jeu lors des processus de rejet cellulaire sont très comparables à ceux mis en jeu lors d'une infection virale (46). Dans notre étude nous retrouvons une proportion de lymphocytes T significativement moins importante dans les PyVAN comparée aux RAC. Ces résultats sont discordants avec certaines données de la littérature qui ne montrent pas de différence en terme de proportion des différentes sous population lymphocytaires (33,47). Li *et al* en 2013, ainsi que Ahuja *et al*, en 2001 retrouvent des différences significatives dans les proportions des lymphocytes T et B (respectivement moins et plus importantes) dans les PyVAN, comparées à celles dans les RAC (32,48). Cependant, dans aucune de ces études, les auteurs ne tiennent compte de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire présent sur les biopsies de PyVAN. Notre étude est la première à sélectionner des cas de PyVAN et de RAC comparables sur le plan inflammatoire ( $i > 2$  et  $t > 2$ ).

Nous avons également constaté une population plasmocytaire significativement plus importante dans le groupe PyVAN. La richesse de l'infiltrat en plasmocytes dans les PyVAN a déjà été décrite dans la littérature (32,33,49).

La place exacte de la réponse humorale dans l'immunité anti-BKv n'est pas bien établie. Au cours d'une infection virale, les lymphocytes T CD4+ participent également à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, sécréteurs d'anticorps qui neutralisent volontiers les particules virales lorsqu'elles sont libres dans le milieu extracellulaire. Dans notre étude, nous avons inclus des cas de PyVAN avec d'importantes lésions de tubulite vraisemblablement responsables d'un relargage massif de virions dans le milieu extracellulaire, alors accessibles aux anticorps.

Kemény *et al.* se sont intéressés à cet infiltrat plasmocytaire au cours des PyVAN et retrouvent une majorité de plasmocytes à IgM (54 %) et de plasmocytes à IgG (37 %). Les auteurs mettent également en évidence une corrélation entre le taux de plasmocytes à IgM dans la biopsie et le taux sérique d'IgM anti-BKv mesuré par EIA (*enzyme immuno assay*) (50).

Dans notre étude, nous n'avons pas inclus les cas de PyVAN et de RAC survenus plus de deux ans après la greffe. Au cours de notre étude préliminaire, la différence en terme de richesse en plasmocytes dans les biopsies du groupe PyVAN et celles du groupe RAC n'était pas statistiquement significative. Il existe un sous-type de RAC appelé rejet aigu riche en plasmocytes, estimé à moins de 10 % de l'ensemble des rejets aigus (51-53). Ces rejets aigus riches en plasmocytes, qui apparaissent généralement plus tardivement (plus de trois ans après la transplantation), sont souvent cortico-résistants et de moins bon pronostic. Le seuil de plasmocytes permettant d'envisager le diagnostic de rejet riche en plasmocytes n'est pas clairement établi, variant de plus de 10% à plus de 20% de la population inflammatoire interstitielle (52,53). La classification de Banff recommande d'indiquer par un astérisque si l'infiltrat inflammatoire est constitué de plus de 5-10 % de plasmocytes (i \*) (54). Certains de nos cas de RAC présentent néanmoins une importante population plasmocytaire, pouvant ainsi entrer dans le sous-groupe « riche en plasmocytes ». Dans leur série de cinquante rejets aigus riches en plasmocytes, Abbas *et al* ont retrouvé la présence d'anticorps anti-HLA de type DSA chez 65 % des patients, associée à la présence de dépôts capillaires péri-tubulaires de C4d dans 36 % des cas (55). Ces aspects pourraient être le témoin d'un processus de rejet à médiation humorale associé et incitent ainsi à rechercher de manière systématique la présence de dépôts de C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires afin de ne pas méconnaître l'existence d'un rejet mixte, avec une composante humorale à bas bruit (56). Ces dépôts de complément ne sont pas décrits dans les PyVAN riches en plasmocytes (50) et ne peuvent être évalués dans notre étude car nous avons exclu de l'étude les patients présentant des anticorps circulants anti-HLA de type DSA ou dont les biopsies comportaient des critères histologiques et/ou

immunohistochimiques de rejet à médiation humorale ( $g + cpt \geq 2$ , score C4d  $> 1$  en immunofluorescence) afin de limiter la présence de facteurs confondants.

L'abondance de l'infiltrat en plasmocytes souligne probablement un rôle majeur de l'immunité humorale, Th2, au cours des PyVAN. Lors d'une infection virale, les anticorps spécifiques dirigés contre les particules virales peuvent agir par différents mécanismes tels que la neutralisation, l'opsonisation ou l'activation du système du complément. La formation de complexes immuns, antigène viral-anticorps, peut ainsi activer la voie classique du complément. Des études retrouvent effectivement la présence de dépôts de fractions du complément (C4d ou C3) au niveau des membranes basales tubulaires (49,57,58) et de manière intéressante, l'intensité de ces dépôts apparaît corrélée positivement à la proportion de plasmocytes au sein de l'infiltrat interstitiel (57) ainsi qu'au score d'inflammation (i) et à l'abondance de l'effet cytopathogène (57,58). Dans les deux groupes de notre étude, l'analyse rétrospective des données d'immunofluorescence n'a montré que de légers dépôts de C3 ou C4d (traces ou 1+) au niveau des membranes basales tubulaires.

### **5.3 Indication de la biopsie lors de la découverte d'une BK virémie**

D'après nos critères d'inclusion, nos deux populations ne diffèrent initialement que par la présence ou non d'une virémie BKv avant la réalisation de la biopsie. Il est actuellement recommandé de réduire le traitement immunosuppresseur dès l'apparition de la virémie, sans attendre les résultats de la biopsie rénale (20). Compte tenu de ces recommandations et des éventuels effets indésirables du geste biopsique, la biopsie rénale n'est donc généralement réalisée qu'en cas de dégradation, concomitante ou à distance de la baisse de l'immunosuppression, de la fonction rénale. En raison de cette pratique, l'éventualité d'un RAC concomitant est d'autant plus d'actualité.

Il est actuellement admis que le diagnostic de RAC concomitant à une PyVAN ne peut être affirmé qu'en cas de lésion d'artérite (20). L'un de nos cas de PyVAN répond à ce critère, avec des lésions d'artérite v2. Il n'a de façon intéressante pas été mis en évidence sur sa biopsie de signe franc d'infestation virale (absence d'image d'inclusion virale et techniques immunohistochimiques négatives). Ce patient a finalement perdu son greffon dans l'année suivant la biopsie malgré une majoration secondaire du traitement immunosuppresseur de fond et l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses.

La démarche de dépistage actuellement recommandée est justifiée par le fait que tous les patients porteurs d'une PyVAN présentent des signes de réplication virale (virémie et/ou virurie). Cependant, il est également démontré que seuls quelques patients avec une virurie ou une virémie BKv développeront une PyVAN. Il apparaît donc nécessaire de développer de nouvelles techniques qui pourraient permettre d'augmenter la valeur prédictive positive de la PCR BKv et ainsi de mieux définir les indications de la biopsie rénale. Le taux de réplication virale, évalué par PCR, a été proposé mais les résultats publiés sont discordants (24,59,60). Il n'apparaît pas non plus corrélé à la sévérité des lésions histologiques en cas de PyVAN avérée. Le *Urinary polyomavirus-haufen test* est un test non invasif proposé en 2009 par Singh *et al* (61). Ce test détecte dans les urines, par microscopie électronique, les amas tridimensionnels de virions « pseudo cylindres hématiques ». Les premiers résultats de ce test sont prometteurs avec des valeurs prédictives positive et négative supérieures à 90% (61). De plus, le taux de ces amas dans les urines, exprimé en nombre d'amas par ml d'urine, semble étroitement corrélé au grade de la PyVAN (60).

## 5.4 BKv et immunité

### 5.4.1 BKv et immunité anti-virale

La réactivation du BKv est la conséquence du traitement immunosuppresseur. L'incapacité à développer une réponse anti-BKv spécifique efficace pourrait être la principale cause de réactivation du BKv, expliquant que la simple réduction de l'immunosuppression puisse restaurer la réponse immunitaire et donc endiguer l'infection. Ainsi, Comoli *et al.* ont montré en 2004 chez des patients présentant une virémie BKv que les taux de lymphocytes spécifiques du BKv, mesurés par ELISpot, sont indétectables chez les patients sous traitement immunosuppresseur mais augmentent considérablement après réduction de l'immunosuppression et ceci de manière concomitante à la diminution de la charge virale sanguine (62). Pourtant, d'autres données posent aussi la question du rôle de l'afflux de lymphocytes spécifiques secondaire à la levée de l'immunosuppression (24).

### 5.4.2 BKv et syndrome de reconstitution immunitaire

L'afflux de lymphocytes spécifiques pourrait être largement impliqué dans l'apparition des lésions histologiques tubulo-interstitielles constatées sur les biopsies réalisées à distance de la baisse de l'immunosuppression. En effet, la présence chez les patients présentant une virémie BKv de lésions inflammatoires marquées sur les biopsies pose la question soit de l'apparition d'un RAC secondaire à la baisse de l'immunosuppression, soit de la mise en place d'un mécanisme décrit initialement chez les patient VIH, le syndrome de reconstitution immunitaire (SRI).

Le SRI est défini comme l'aggravation brutale d'une pathologie souvent infectieuse, suite à la reconstitution immunitaire après la réversion d'immunodépression. Les manifestations sont dues à l'activation excessive des réponses immunitaires T spécifiques responsable d'un orage cytokinique pro-inflammatoire. En transplantation d'organe, des SRI-like ont été décrits associés à la cryptococcose, l'infection à CMV ou la tuberculose (63,64). L'hypothèse d'un SRI a déjà été évoquée comme mécanisme physiopathologique des cystites hémorragiques liées au BKv (65) dans les suites d'une greffe de moelle hématopoïétique. Dans le cadre des PyVAN, l'implication exacte de la réponse immunitaire adaptative spécifique n'est pas à l'heure actuelle bien définie.

Il existe peu de données relatives à la prise en charge thérapeutique du SRI en transplantation d'organe. De fortes doses de corticostéroïdes sont recommandées en cas de SRI chez les patients VIH (66). Dans le cadre de la transplantation d'organe, de rares publications décrivent une efficacité des corticostéroïdes dans des cas de SRI associé à une cryptococcose ou une tuberculose (67,68).

Le risque de développer un RAC dans les suites d'une PyVAN est d'environ 10 % (11,26) certainement en lien avec la baisse du traitement immunosuppresseur. La réactivation du BKv pourrait cependant également être directement impliquée dans l'apparition d'un processus de rejet.

### 5.4.3 BKv et alloimmunité

Plusieurs données expérimentales suggèrent que les infections virales peuvent augmenter l'alloréactivité par différents mécanismes. Les lymphocytes T mémoires spécifiques du BKv, générés suite à la primo-infection qui a généralement lieu avant la transplantation rénale, pourraient reconnaître certains allo-antigènes par réaction croisée. Ce mécanisme, appelé immunité hétérologue, n'est pas encore complètement compris mais serait lié soit à la plasticité de certains TCR (*T Cell Receptor*) soit à un certain degré de mimétisme moléculaire entre un complexe antigène viral-CMH du receveur et un complexe allo-antigènes-CMH du donneur (69,70)

La réactivation et la réplication virales peuvent également avoir un effet direct sur le développement d'une réponse alloimmune. Un allo-antigène peut en effet être présenté à un lymphocyte T alloréactif par une cellule présentatrice d'antigène déjà activée suite à la reconnaissance des particules virales (PAMP, *Pathogen Associated Molecular Pattern*) par son récepteur (PRR, *Pattern Recognition Receptor*). De plus, les cytokines et signaux transmis lors de la réponse anti-virale peuvent favoriser le *priming* et l'expansion de lymphocytes T alloréactifs (71).

Enfin, les dommages tissulaires induits par le BKv au cours d'un épisode de PyVAN peuvent, au même titre que les lésions liées au temps d'ischémie froide par exemple, être responsable de la libération de signaux danger (DAMP) et contribuer à la mise en place d'une alloimmunité (71,72).

## 6 Conclusion

---

Les PyVAN lorsqu'elles sont associées à des lésions inflammatoires tubulo-interstitielles restent très difficiles à distinguer de lésions de RAC. La chronologie est un élément important du diagnostic différentiel mais néanmoins peu discriminant car les PyVAN comme les RAC surviennent le plus souvent dans les deux premières années de greffe. L'indication à réaliser une biopsie systématique dès le diagnostic de réplication BKv reste à discuter en fonction du contexte clinique et thérapeutique. L'utilisation de nouvelles techniques pour le diagnostic de PyVAN, avec de meilleures valeurs prédictives positives, comme le *urinary polyomavirus-haufen test*, pourrait se développer au cours des prochaines années.

La présence d'un infiltrat riche en plasmocytes sur la biopsie nous semble être un critère en faveur du diagnostic de PyVAN plutôt que de RAC. En revanche, l'absence de plasmocyte doit faire remettre en cause le diagnostic de PyVAN, particulièrement si le traitement immunosuppresseur a été diminué avant la réalisation de la biopsie. En cas de doute, l'aide de l'immunohistochimie peut donc s'avérer utile.

## 7 Annexes

### Annexe 1 : Catégories diagnostiques des biopsies de greffon rénal selon Banff

<p><b>1. Normal</b></p>
<p><b>2. Anomalies à médiation humorale</b> (peut être associées aux catégories 3, 4, 5 et 6) :</p> <p>Dépôts de C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires et présence d'anticorps anti-HLA de type DSA</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dépôts de C4d isolés, sans signe histologique de rejet</li><li>• Rejet aigu à médiation humorale : dépôts de C4d associé à des lésions tissulaires aiguës de type I, II ou III</li></ul> <p>Type I : NTA et inflammation minime</p> <p>Type II : capillarite (cpt <math>\geq</math> 1) et/ou glomérulite (g <math>\geq</math> 1) et ou microangiopathie thrombotique</p> <p>Type III : Artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média (v3)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rejet chronique actif à médiation humorale : dépôts de C4d associé à des lésions tissulaires chroniques de type :<ul style="list-style-type: none"><li>- glomérulopathie d'allogreffe (cg <math>\geq</math> 1)</li><li>- et/ou multi-lamellation de la basale de capillaires péri-tubulaires</li><li>- et/ou fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire</li><li>- et/ou endartérite fibroproliférative</li></ul></li></ul>
<p><b>3. Lésions <i>Borderline</i></b> (peut être associées aux catégories 2, 5 et 6) : suspicion de rejet aigu à médiation cellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- absence d'artérite intinale</li><li>- association d'une tubulite minime à sévère (t1, t2 ou t3) et d'une inflammation interstitielle minime (i0 ou i1)</li><li>- ou association d'une tubulite minime (t0 ou t1) et d'une inflammation interstitielle modéré à sévère (i2 ou i3)</li></ul>

**4. Rejet à médiation cellulaire** (peut être associées aux catégories 2, 5 et 6) :

- Rejet aigu à médiation cellulaire :
  - Type IA : inflammation interstitielle significative (i2 ou i3) et tubulite modérée (t2)
  - Type IB : inflammation interstitielle significative (i2 ou i3) et tubulite sévère (t3)
  - Type IIA : Artérite intimale légère à modérée d'au moins une section artérielle (v1)
  - Type IIB : Artérite intimale sévère avec obstruction >25% de la lumière vasculaire (v2)
  - Type III : Artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média (v3)
- Rejet chronique actif à médiation cellulaire : vasculopathie chronique du transplant (endartérite fibroproliférative avec infiltration mononuclée de la paroi)

**5. Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FIAT)** sans élément d'orientation étiologique

- Type I : 6 - 25 % de la surface corticale
- Type II : 26 - 50 % de la surface corticale
- Type III : > 50 % de la surface corticale

**6. Autres lésions** (peut être associées aux catégories 2, 3, 4 et 5) :

- Récidive de la maladie initiale
- Glomérulopathie *de novo*
- Infections virales
- NTA
- etc

**Annexe 2 : Critères semi-quantitatifs d'évaluation des lésions du greffon  
rénal selon la classification de Banff**

<b>Tubulite</b>	t0	Pas de lymphocyte en exocytose dans les tubes
	t1	Plusieurs foyers de tubes présentant de 1 à 4 lymphocytes / section
	t2	Plusieurs foyers de tubes présentant de 5 à 10 lymphocytes / section
	t3	Plusieurs foyers de tubes présentant de plus de 10 lymphocytes / section
<b>Infiltrat inflammatoire</b>	i0	Peu ou pas d'infiltrat interstitiel (<10% du parenchyme non fibrosé)
	i1	10 à 25% de parenchyme inflammatoire
	i2	25 à 50% de parenchyme inflammatoire
	i3	>50% de parenchyme inflammatoire
<b>Glomérulite</b>	g0	Pas de glomérulite
	g1	Glomérulite dans <25% des glomérules
	g2	Glomérulite dans 25 à 75% des glomérules
	g3	Glomérulite dans >75% des glomérules
<b>Hyalinose artériolaire</b>	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
<b>Artérite intimale</b>	v0	Pas d'artérite
	v1	Artérite intimale légère à modérée d'au moins une section artérielle
	v2	Artérite intimale sévère avec obstruction >25% de la lumière vasculaire
	v3	Artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média
<b>Glomérulopathie chronique d'allogreffe (doubles contours)</b>	cg0	<10% des anses capillaires
	cg1	<25% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
	cg2	25 à 50% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
	cg3	>50% des anses capillaires du glomérule le plus atteint
<b>Fibrose interstitielle</b>	ci0	<5% de la surface corticale
	ci1	<25% de la surface corticale
	ci2	25 à 50% de la surface corticale
	ci3	>50% de la surface corticale

<b>Atrophie tubulaire</b>	ct0	Pas de tube atrophique
	ct1	<25% de tubes atrophiques
	ct2	25 à 50% de tubes atrophiques
	ct3	>50% de tubes atrophiques
<b>Endartérite fibreuse</b>	cv0	Pas d'endartérite fibreuse
	cv1	Endartérite réduisant de <25% la lumière vasculaire
	cv2	Endartérite réduisant de 25 à 50% la lumière vasculaire
	cv3	Endartérite réduisant de >50% la lumière vasculaire
<b>Hypertrophie mésangiale</b>	mm0	Pas d'hyperplasie mésangiale
	mm1	Hyperplasie mésangiale au moins modérée dans <25% des glomérules
	mm2	Hyperplasie mésangiale au moins modérée dans 25 à 50% des glomérules
	mm3	Hyperplasie mésangiale au moins modérée dans >50% des glomérules
<b>Capillarite péri-tubulaire</b>	cpt0	<3 cellules par section capillaire ou <10% de capillaires avec >3 cellules
	cpt1	3 à 4 cellules par section capillaire
	cpt2	5 à 10 cellules par section capillaire
	cpt3	>10 cellules par section capillaire

## 8 Références

---

1. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, et al. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971;1(7712):1253-7.
2. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):611-23.
3. Takasaka T, Goya N, Tokumoto T, et al. Subtypes of BK virus prevalent in Japan and variation in their transcriptional control region. *J Gen Virol*. 2004;85(10):2821-7.
4. Zhong S, Randhawa PS, Ikegaya H, et al. Distribution patterns of BK polyomavirus (BKV) subtypes and subgroups in American, European and Asian populations suggest co-migration of BKV and the human race. *J Gen Virol*. 2009;90(1):144-52.
5. Antonsson A, Green AC, Mallitt K-A, et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol*. 2010;91(7):1849-53.
6. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199(6):837-46.
7. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009;87(7):1019-26.
8. Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, et al. Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol*. 1996;9(2):105-9.
9. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-86.
10. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347(7):488-96.
11. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005;5(3):582-94.
12. Nicleleit V, Hirsch HH, Zeiler M, 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.
13. Alméras C, Vetromile F, Garrigue V, et al. Monthly screening for BK viremia is an effective strategy to prevent BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(2):101-8.

14. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2145-51.
15. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, et al. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int.* 2009;22(6):626-34.
16. Awadalla Y, Randhawa P, Ruppert K, et al. HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(10):1691-6.
17. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant.* 2005;5(9):2213-21.
18. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Mann D, et al. Negative impact of human leukocyte antigen matching in the outcome of polyomavirus nephropathy. *Transplantation.* 2005;80(2):276-8.
19. Thomas A, Dropulic LK, Rahman MH, et al. Ureteral stents: a novel risk factor for polyomavirus nephropathy. *Transplantation.* 2007;84(3):433-6.
20. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):179-88.
21. Drachenberg CB, Hirsch HH, Ramos E, et al. Polyomavirus disease in renal transplantation: review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol.* 2005;36(12):1245-55.
22. Viscount HB, Eid AJ, Espy MJ, et al. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy. *Transplantation.* 2007;84(3):340-5.
23. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, et al. BK polyoma virus allograft nephropathy: ultrastructural features from viral cell entry to lysis. *Am J Transplant.* 2003;3(11):1383-92.
24. Menter T, Mayr M, Schaub S, et al. Pathology of resolving polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1474-83.
25. Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH, 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.
26. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2010;10(12):2615-23.
27. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(Suppl 1):S36-46.

28. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant.* 2004;4(12):2082-92.
29. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, et al. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004;4(3):378-83.
30. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1451-62.
31. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8(4):753-60.
32. Li X, Sun Q, Chen J, et al. Immunophenotyping in BK Virus Allograft Nephropathy Distinct from Acute Rejection. *Clin Dev Immunol.* 2013
33. Mannon RB, Hoffmann SC, Kampen RL, et al. Molecular evaluation of BK polyomavirus nephropathy. *Am J Transplant.* 2005;5(12):2883-93.
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1-155.
35. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, et al. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation.* 2006;81(7):953-65.
36. Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three-year follow-up. The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. *Transplantation.* 2001;71(8):1091-7.
37. Matoza JRA, Danguilan RA, Chicano S. Impact of Banff borderline acute rejection among renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2303-6.
38. Nankivell BJ, Chapman JR. The Significance of Subclinical Rejection and the Value of Protocol Biopsies. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2006-12.
39. Cosio FG, El Ters M, Cornell LD, et al. Changing Kidney Allograft Histology Early Posttransplant: Prognostic Implications of 1-Year Protocol Biopsies. *Am J Transplant.* 2016;16(1):194-203.
40. Wu K, Budde K, Lu H, Schmidt D, Liefeldt L, Glander P, et al. The severity of acute cellular rejection defined by Banff classification is associated with kidney allograft outcomes. *Transplantation.* 2014;97(11):1146-54.
41. Krisl JC, Alloway RR, Shield AR, et al. Acute Rejection Clinically Defined Phenotypes Correlate With Long-term Renal Allograft Survival. *Transplantation.* 2015;99(10):2167-73.

42. Sijpkens YWJ, Doxiadis IIN, Mallat MJK, et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(2):204-8.
43. Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010;10(3):464-71.
44. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation*. 2004;78(4):557-65.
45. Sester M, Leboeuf C, Schmidt T, et al. The ABC of virus-specific T-cell immunity in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2015
46. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation*. 2012;93(1):1-10.
47. Rogers NM, Russ GR, Cooper J, et al. Immunophenotyping of interstitial infiltrate does not distinguish between BK virus nephropathy and acute cellular rejection. *Nephrol* 2009;14(1):118-22.
48. Ahuja M, Cohen EP, Dayer AM, et al. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation*. 2001;71(7):896-9.
49. Buettner M, Xu H, Böhme R, et al. Predominance of TH2 cells and plasma cells in polyoma virus nephropathy: a role for humoral immunity? *Hum Pathol*. 2012;43(9):1453-62.
50. Kemény E, Hirsch HH, Eller J, et al. Plasma cell infiltrates in polyomavirus nephropathy. *Transpl Int*. 2010;23(4):397-406.
51. Charney DA, Nadasdy T, Lo AW, et al. Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 1999;68(6):791-7.
52. Meehan SM, Domer P, Josephson M, et al. The clinical and pathologic implications of plasmacytic infiltrates in percutaneous renal allograft biopsies. *Hum Pathol*. 2001;32(2):205-15.
53. Desvaux D, Le Gouvello S, Pastural M, et al. Acute renal allograft rejections with major interstitial oedema and plasma cell-rich infiltrates: high gamma-interferon expression and poor clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(4):933-9.
54. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999;55(2):713-23.
55. Abbas K, Mubarak M, Zafar MN, et al. Plasma cell-rich acute rejections in living-related kidney transplantation: a clinicopathological study of 50 cases. *Clin Transplant*. 2015;29(9):835-41.
56. Poduval RD, Kadambi PV, Josephson MA, et al. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2005;79(2):228-35.

57. Bracamonte E, Leca N, Smith KD, et al. Tubular Basement Membrane Immune Deposits in Association with BK Polyomavirus Nephropathy. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1552-60.
58. Batal I, Zainah H, Stockhausen S, et al. The significance of renal C4d staining in patients with BK viremia, viremia, and nephropathy. *Mod Pathol.* 2009;22(11):1468-76.
59. Renoult E, Coutlée F, Pâquet M, et al. Evaluation of a preemptive strategy for BK polyomavirus-associated nephropathy based on prospective monitoring of BK viremia: a kidney transplantation center experience. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4083-7.
60. Singh HK, Reisner H, Derebail VK, et al. Polyomavirus nephropathy: quantitative urinary polyomavirus-Haufen testing accurately predicts the degree of intrarenal viral disease. *Transplantation.* 2015;99(3):609-15.
61. Singh HK, Donna Thompson B, Nickeleit V. Viral Haufen are urinary biomarkers of polyomavirus nephropathy: New diagnostic strategies utilizing negative staining electron microscopy. *Ultrastruct Pathol.* 2009;33(5):222-35.
62. Comoli P, Azzi A, Maccario R, et al. Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;78(8):1229-32.
63. Sun H-Y, Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(4):394-402.
64. Lemoine M, Laurent C, Hanoy M, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Secondary to *Mycobacterium kansasii* Infection in a Kidney Transplant Recipient. *Am J Transplant.* 2015;15(12):3255-8.
65. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):354-60.
66. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010;24(15):2381-90.
67. Place S, Knoop C, Remmelink M, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in a heart-lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2007;9(3):219-24.
68. Lanternier F, Chandesris M-O, Poirée S, et al. Cellulitis revealing a cryptococcosis-related immune reconstitution inflammatory syndrome in a renal allograft recipient. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2826-8.
69. Smith C, Miles JJ, Khanna R. Advances in direct T-cell alloreactivity: function, avidity, biophysics and structure. *Am J Transplant.* 2012;12(1):15-26.
70. Gras S, Kjer-Nielsen L, Chen Z, Rossjohn J, et al. The structural bases of direct T-cell allorecognition: implications for T-cell-mediated transplant rejection. *Immunol Cell Biol.* 2011;89(3):388-95.
71. Chong AS, Alegre M-L. The impact of infection and tissue damage in solid-organ transplantation. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(6):459-71.

72. Mori DN, Kreisel D, Fullerton JN, et al. Inflammatory triggers of acute rejection of organ allografts. *Immunol Rev.* 2014;258(1):132-44.

## Néphropathie à BK virus et rejet aigu cellulaire : Étude morphologique et analyse immunophénotypique de l'infiltrat inflammatoire

### Introduction

La néphropathie à BK virus (PyVAN) est une complication sévère de la transplantation rénale pouvant aboutir à la perte du greffon. Le diagnostic précoce d'une virémie BK virus et la baisse rapide de l'immunosuppression peuvent néanmoins prévenir l'évolution défavorable d'une PyVAN. Compte tenu de la présence possible de lésions de tubulite et d'un infiltrat inflammatoire mononucléé interstitiel, la question du diagnostic différentiel entre une PyVAN et un rejet aigu cellulaire (RAC) se pose fréquemment en pathologie de la transplantation rénale. Il apparaît donc essentiel de définir des critères histologiques qui permettent de différencier ces deux pathologies, dont les prises en charge sont diamétralement opposées.

### Matériel et méthodes

Notre étude est rétrospective, analytique et compare une population de transplantés rénaux ayant présenté une PyVAN avec lésions tubulaires et interstitielles modérées/sévères à une population de transplantés rénaux ayant présenté un épisode de RAC, dans les deux années suivant la greffe. En complément des analyses épidémiologique et histologique, des analyses en immunohistochimie sont effectuées afin de caractériser et quantifier les différentes populations leucocytaires.

### Résultats

Treize patients avec des lésions de PyVAN, correspondant à 15 biopsies, et 19 patients avec des lésions de RAC ont été inclus. L'âge moyen au moment de la biopsie était de 54,2 ans dans le groupe PyVAN contre 46,5 ans dans le groupe RAC. Dans les deux groupes, les biopsies rénales ont majoritairement été réalisées suite à une dégradation de la fonction rénale avec délai moyen entre la greffe et la biopsie de 8,7 mois dans le groupe PyVAN et de 9,3 mois dans le groupe RAC. Le traitement immunosuppresseur de fond a été diminué avant la réalisation de la biopsie pour 10 patients du groupe PyVAN et 2 patients du groupe RAC. Les deux groupes étaient comparables sur l'ensemble des critères à l'exception de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire qui étaient plus marquées dans le groupe PyVAN. Des images d'inclusion virale étaient observées sur 10 biopsies de PyVAN. L'infestation virale était confirmée par technique complémentaire dans 8 cas. Les macrophages et les lymphocytes B sont proportionnellement également représentés dans les groupes PyVAN et RAC. Par contre, la population plasmocytaire est significativement plus représentée au sein de l'infiltrat inflammatoire du groupe PyVAN (25,49 % vs 5,78 %,  $p < 0,0001$ ) tandis que la population lymphocytaire T est plus représentée au sein de l'infiltrat du groupe RAC (40,9 % vs 51,76 %,  $p = 0,0093$ ). A la fin du suivi, 5 patients du groupe PyVAN et 3 patients du groupe RAC avaient perdu leur greffon.

### Conclusion

La présence d'un infiltrat riche en plasmocytes sur la biopsie nous semble être un critère en faveur du diagnostic de PyVAN plutôt que de RAC montrant que l'apport de l'immunohistochimie peut s'avérer utile. Il reste cependant essentiel de prendre en compte le contexte thérapeutique et clinique au moment de la biopsie, celle-ci étant souvent réalisée après une baisse de l'immunosuppression.

### Mots clés

Néphropathie à BK virus, Rejet aigu cellulaire, Transplantation rénale, Inflammation, Immunohistochimie