

Le virus BK

Corinne Antoine, Dominique Nochy, Denis Glotz

Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Le virus BK est un polyomavirus qui appartient avec le papillomavirus à la famille des *papova viridae*. Il s'agit d'un virus sans enveloppe avec un ADN bicaténaire circulaire. C'est en 1971 que les virus BK et JC (responsable de la leucoencéphalite multifocale progressive) ont été définitivement identifiés et isolés en culture cellulaire. Dans les deux cas, les virus ont été baptisés avec les initiales des patients sources. La contamination se fait par voie respiratoire au cours de la petite enfance et la séroprévalence est de l'ordre de 60 % et 80 % dans la population. Les principaux sites de latence sont le rein et l'urothélium.

La prévalence de la virurie à virus BK est comprise entre 0,3 % et 6 % dans la population générale et cette prévalence augmente en fonction du degré d'immunosuppression (femmes enceintes : 3 % ; patients VIH+ : 25 % ; greffés de moelle : 50 % ; transplantation rénale : 10-45 %).^[1] L'effet cytopathogène se traduit par des cystites hémorragiques (chez les greffés de moelle), des sténoses urétérales (cas historique) et des néphropathies tubulo-interstitielles. L'incidence annuelle de la maladie est de 3 à 5 %. Cliniquement, on observe une dégradation progressive de la fonction rénale dans 45 % des cas, 9 à 12 mois après la transplantation (médiane : 3 mois).^[1]

La néphrite interstitielle à virus BK (forme majeure de l'infection virale) n'est observée que depuis 1995 alors que le virus est isolé depuis les années 70. Cette néphropathie virale est vraisemblablement liée à la conjonction de plusieurs facteurs comprenant un traitement immunosuppresseur intense, une réactivation virale, l'existence d'un environnement immun allogénique, une souffrance tubulaire induite par l'ischémie ou le rejet.

L'intensité de l'immunosuppression est souvent en cause.^[1-3] Tous les patients qui ont développé une néphropathie interstitielle à BKV avaient eu une intensification de leur traitement après un épisode de rejet ou reçu un traitement comprenant du tacrolimus® et/ou du mycophénolate mofétil® en association avec des anticorps mono- ou polyclonaux. Inversement, aucun cas de néphropathie liée au virus BK n'a été observé chez les patients traités par ciclosporine et corticoïdes. De plus, beaucoup de patients se sont améliorés après la baisse de l'immunosuppression, suggérant que l'intensité de l'immunosuppression constitue un facteur critique pour la survenue de la néphropathie interstitielle.

Le virus BK compte essentiellement 4 génotypes (le génotype I est le plus répandu). Les régions codant pour les protéines non structurales des Ag T et t (pouvoir pathogène viral), ou les protéines de la capsid virale (tropisme cellulaire) et une région régulatrice non codante, sont très importantes. Plusieurs auteurs ont mis en évidence des variants mutants pouvant expliquer la physiopathologie rénale de ces virus émergents.^[4] La sélection des mutants pathogènes chez des transplantés rénaux résulte d'un réarrangement au sein de la région codant pour l'Ag T,^[5] de mutations au sein de la région régulatrice non codante,^[6] ou surtout des variants concernant la protéine VP1.^[7] L'hétérogénéité et l'instabilité génomique^[7] dans le temps chez un même patient ont possiblement un rôle dans l'induction des lésions rénales et peuvent favoriser un échappement à la surveillance immunitaire.^[4,7]

Pourquoi la néphropathie à virus BK ne s'observe-t-elle que chez les greffés rénaux ? On peut évoquer le rôle du reflux vésico-urétéral (quasi inéluctable en transplantation rénale) avec le passage systémique au niveau des capillaires péritubulaires des tubes collecteurs, expliquant peut être la localisation préférentiellement tubulaire de l'infection. D'autres ont évoqué une présentation des antigènes viraux plus efficace en contexte d'allogreffe, d'ischémie froide, de nécrose tubulaire et/ou de rejet. L'infection à virus BK est fortement intriquée avec le rejet, les deux événements étant souvent liés dans le temps. Tous les premiers cas de néphropathie virale ont été étiquetés et traités par erreur, comme étant des épisodes de rejet. Cette confusion suggère que le rejet constitue à part entière un facteur de risque tout aussi important pour la survenue d'une néphropathie à virus BK.

Les antigènes viraux pourraient induire un rejet ou, inversement, un phénomène de rejet pourrait réactiver le virus. Atencio et al ont démontré le rôle inducteur des lésions tubulaires sur l'apparition d'une néphrite interstitielle à virus BK dans un modèle murin.^[8]

Le diagnostic repose sur la cytologie urinaire, la détection de l'ADN viral par PCR et la ponction biopsie rénale. Les «decoy cells » sont des cellules urothéliales avec inclusions intranucléaires identifiant la réplication du polyomavirus, avec une valeur prédictive positive de 18 % et négative de 100 %.^[9]

La néphrite interstitielle viro-induite prédomine plutôt dans la médullaire que dans la corticale et touchent préférentiellement les tubes collecteurs et distaux. Ces lésions se caractérisent par la présence d'inclusions intranucléaires associées à une tubulite avec nécrose tubulaire et infiltrat interstitiel lympho-plasmocytaire avec des polynucléaires. Au total, l'infiltrat apparaît plus polymorphe que dans le rejet. Si besoin, la confirmation de l'origine virale est apportée par l'étude en hybridation *in situ* de la biopsie rénale avec des sondes spécifiques.^[10] (Fig. 1 et Fig. 2).

Figure 1. Biopsie rénale

La PCR plasmatique permet de suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité thérapeutique. Dans l'infection à BK virus, elle a une sensibilité de 100 %, une spécificité de 88 % et surtout une valeur prédictive négative de 100 %. Certains auteurs ont démontré une corrélation entre la charge virale et la néphropathie à BK virus dont Hirsch et al qui proposent un seuil à partir duquel le risque de néphropathie à BKV est important.^[11] Une ponction biopsie rénale est indiquée en présence d'une insuffisance rénale et de *decoy cells* sur la cytologie urinaire, ou en cas de charge virale élevée ou croissante même en l'absence de dysfonction du greffon.

Évolution et traitement

L'évolution de ces néphropathies est catastrophique : l'effet cytopathogène persiste dans 70 % des cas, le greffon est perdu dans 45 % des cas, et même en cas de contrôle de la virémie, une fibrose séquellaire majeure se développe dans 75 % des cas.^[1,12]

Les possibilités thérapeutiques sont limitées. La baisse de l'immunosuppression est partiellement efficace ; des succès ont été rapportés avec la vidarabine ou le cidofovir en cas de cystites hémorragiques chez des greffés de moelle.^[13] Mais le cidofovir se concentre dans le rein et est responsable d'une néphrotoxicité, essentiellement tubulaire, aboutissant à une insuffisance rénale.^[14]

Deux publications traitent de l'efficacité du cidofovir dans la néphropathie ; une seule, portant sur 2 cas, est suffisamment documentée.^[15,16] Le protocole comporte une administration de 0,25 mg/kg/j IV pendant 15 jours, associée à une réhydratation importante. Le faible nombre de cas décrits ne permet pas de tirer des conclusions sur l'emploi du cidofovir : la virurie ne se négative pas et cela n'empêche pas l'évolution vers la fibrose interstitielle avec insuffisance rénale séquellaire malgré le contrôle de la virémie.^[16]

Dans notre expérience, nous avons observé une négativation des PCR plasmatiques et urinaires, sans dégradation de la fonction rénale ni néphropathie à virus BK chez 5 patients après un traitement préemptif par réduction de l'immunosuppression.

Conclusion

En conclusion, il s'agit d'une infection opportuniste, émergente, à tropisme rénal, fortement intriquée avec le rejet. Les possibilités thérapeutiques sont encore restreintes et le nombre de cas est sans doute encore sous-estimé, alors que le diagnostic devrait être posé avant le développement de la néphropathie. Une étude épidémiologique sur l'Ile-de-France devrait contribuer à mieux définir les facteurs de risque, l'évolution, ainsi que la place de la PCR dans le déroulement de cette maladie.

Références

1. Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000; 342: 1361-3
2. Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T. Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus nephropathy. *J Infect Dis* 2001; 184:1494-5 ; réponse de l'auteur : 1495-6
3. Nickleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1309-15
4. Chen CH, Wen MC, Wang M, A regulatory region rearranged BK virus is associated with tubulointerstitial nephritis in a rejected renal allograft. *J Med Virol* 2001; 64: 82-8
5. Smith RD, Galla JH, Skahan K, et al. Tubulointerstitial nephritis due to a mutant polyomavirus BK virus strain, BKV(Cin), causing end-stage renal disease. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1660-5
6. Baksh FK, Finkelstein SD, Swalsky PA, et al. Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 354-65
7. Randhawa PS, Khaleel-Ur-Rehman K, Swalsky PA. DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with BK virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002; 73: 1090-4
8. Atencio IA, Shadan FF, Zhou XJ, et al. Adult mouse kidneys become permissive to acute polyomavirus infection and reactivate persistent infections in response to cellular damage and regeneration. *J Virol* 1993; 67: 1424-32
9. Nickleit V, Hirsch HH, Binet IF, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1080-9
10. Antoine C, Hill G, Glotz D, et al. Polyomavirus et néphropathie tubulointerstitielle. *Néphrologie* 2001; 22: 317-20
11. 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: 448-496
12. Mylonakis E, Goes N, Rubin R, et al. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001; 72, 10: 1587-1592
13. Held TK, Biel SS, Nitsche A, et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 347-50
14. Bagnis C, Izzidine H, Deray G. Tolérance rénale du cidofovir. *Thérapie* 1999; 54: 689-91
15. Vats A, Shapiro R, Randhawa PS, et al Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults *Transplantation* 2003; 75, 1 : 105-12
16. Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, et al. Treatment of Refractory BK Virus-Associated Nephropathy With Cidofovir. *Am J Transplant* 2003; 3: 186-91

Figure 2. Exemple de négativation de la virémie à virus BK après baisse de l'immunosuppression

