

JC virus, virus BK, Simian virus 40

- Famille des papovaviridae : **polyoma virus** et papillomavirus.
- Virus sans enveloppe, ADN bicaténaire, circulaire, plusieurs génotypes.
- 70% d 'homologie
- Isolement du virus BK en 1971

Infection à virus BK

- Contamination : par voie respiratoire au cours de la petite enfance
- Séroprévalence chez l'adulte: 60 à 80 %
- Rein et urothélium : principal site de latence

Infection à virus BK

- Prévalence de la virurie :
 - Population générale : 0,3-6%
 - Femme enceinte : 3%
 - Patients infectés par le VIH : 25%
 - Greffe de moelle : 50%
 - Transplantation rénale : 10-45%

Randhawa, NEJM, 2000, 342

Maladie à virus BK

- Cystite hémorragique (greffe de moelle)
- Sténoses urétérales
- Néphropathie tubulo-interstielle
- Vascularite (mutants ?)

T Petrogiannis-Haliotis, NEJM, 345, 2001

Néphropathie tubulo-interstielle à virus BK

- Émergence récente : 1996
- 5% des transplantés rénaux
- Dégradation de la fonction rénale (45%)
- Délai moyen de survenue : 9 à 12 mois après la transplantation (médiane 3 mois)

Randhawa, NEJM, 342, 2000

Facteurs de risques chez le transplanté d'organe

- Diabète
- Donneur séropositif
Andrews, J Infect Dis, 1988, 158
- Intensification de l'immunosuppression++
 - Rejets aigus ± récurrents
 - Utilisation du Prograf ± MMF
 - Sérum antilymphocytaire

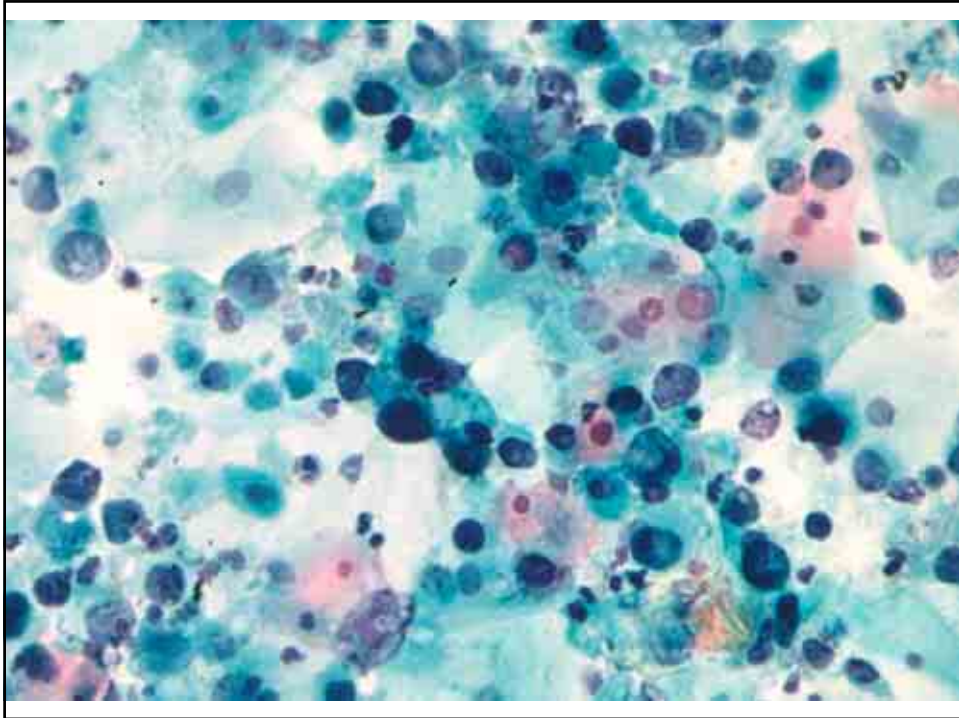
Hypothèses physiopathologiques

- Émergence récente de variants plus virulents
Chen-Hsu Chen, J. Med. Virol.,64, 2001
- Réactivation du virus latent
- Rôle du reflux vésico-urétéral ?
- Passage systémique au niveau des capillaires péritubulaires des tubes collecteurs
- Rôle de l'ischémie-reperfusion et de la réponse alloimmune?

Rejet et virus BK

- Rôle des lésions tubulaires et de la présence d'Ag viraux sur l'induction de rejet ?
- Inversement, rôle des lésions tubulaires induites par le rejet sur la réactivation du virus
- Rôle inducteur des lésions tubulaires sur l'apparition d'un néphrite interstitielle aiguë à virus BK chez la souris.

Atencio, J. Virol 1993, 67: 1424-32



Decoy cells: signe d'appel

483 pts transplantés rénaux
entre 01/01/85 et 01/01/97

15% decoy cells (+)

6% decoy cells (+++)

79% cytologie normale

18% BKVN

82 % PBR normales

Nickeleit JASN 1999, 10, 1080-1089

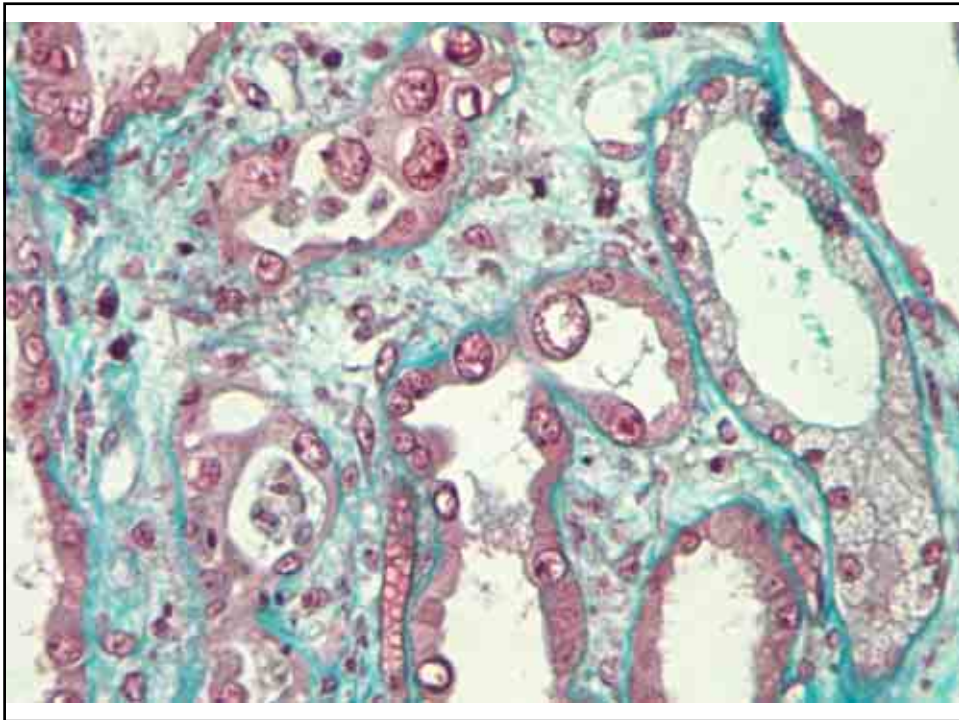
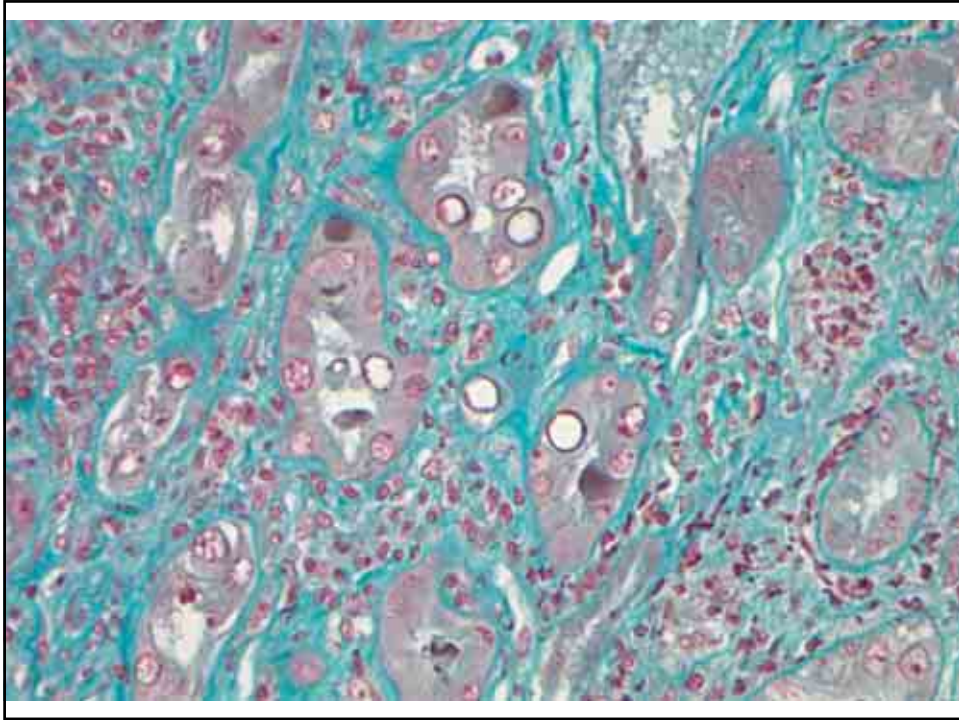
Diagnostic histologique

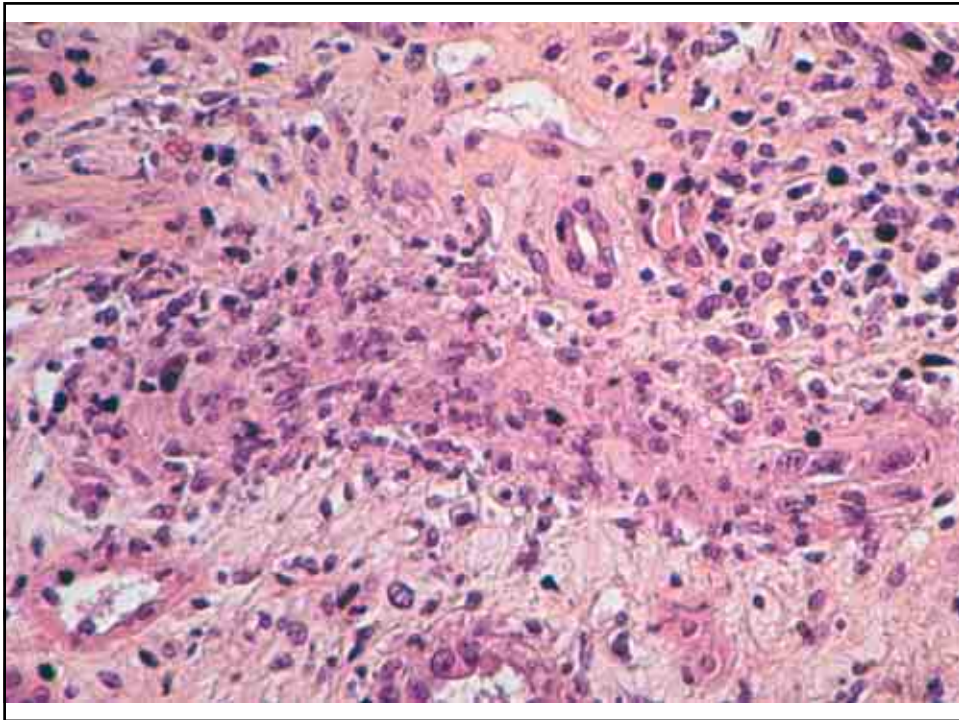
- Prédominant au niveau de la médullaire (tubes collecteurs et distaux)
- Associant des lésions de tubulite et un infiltrat inflammatoire intense
- Lésions viro-induites

Diagnostic histologique

LÉSIONS DE TUBULITE

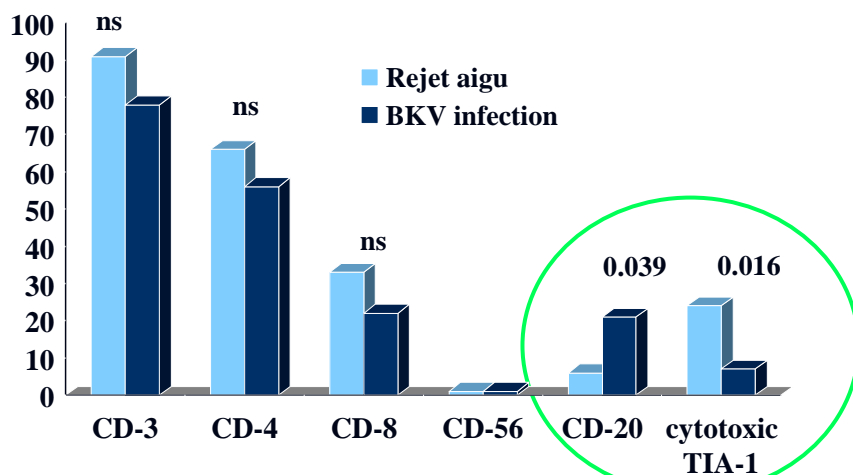
- Nécrose des cellules tubulaires
- Mise à nu de la membrane basale tubulaire.
- Inclusions intra-nucléaires : halo clair et renforcement en anneau de la chromatine.





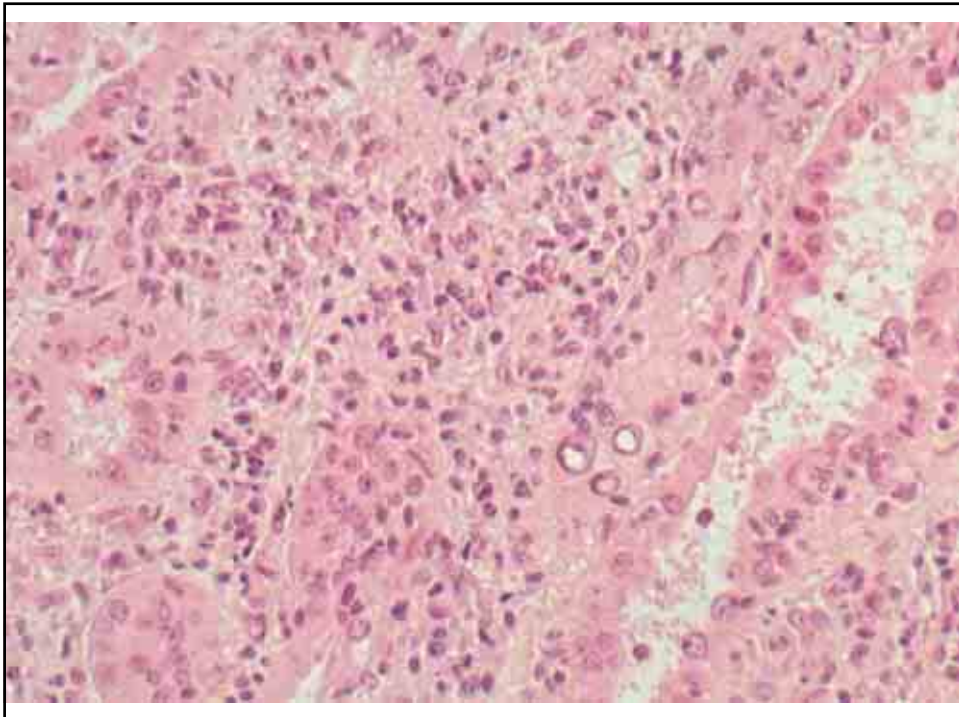
Caractérisation de l'infiltrat lymphocytaire Diagnostic différentiel rejet/BKV infection

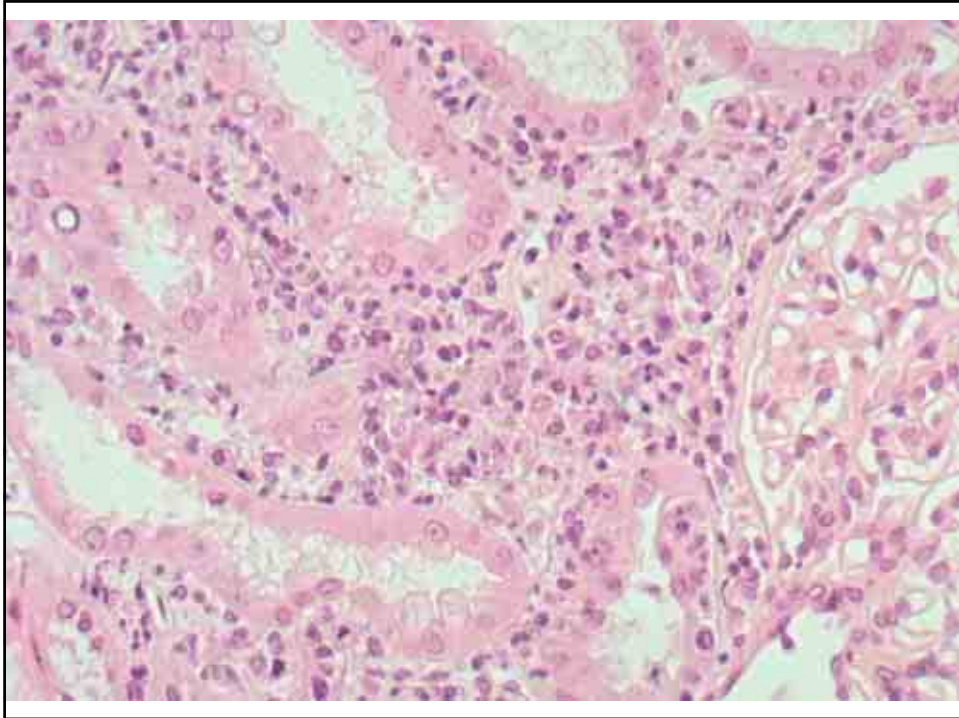
Ahjuja, Transplantation, 7, 2001



Les éléments du diagnostic différentiel / rejet

- Localisation médullaire préférentielle
- Afflux de plasmocytes et cellules CD20+
- Apoptose prédominante des cellules tubulaires
- Destruction des canaux collecteurs
- Présence d'inclusions virales ++





Immuno-histochimie et PCR

- IHC sur la cytologie urinaire et sur les cellules tubulaires rénales :
 - Ac monoclonaux murins anti SV40.
 - Ac anti-papillomavirus humain (DAKO)
- Détection du génome du virus BK par PCR :
 - dans le rein et dans les urines
 - dans les cellules du sang périphérique (monitoring)
- Hybridation *in situ* sur tissu



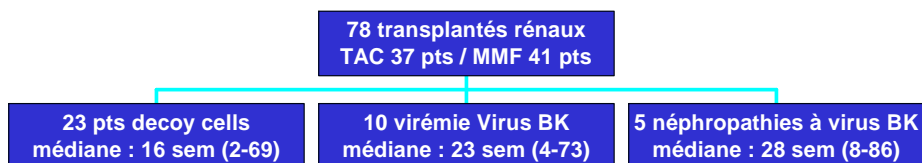
PCR plasmatique

- Qualitative et quantitative
- Sensibilité: 100% , spécificité: 88%
- VPP: 82 % - VPN: 100 %
- Monitoring de l'efficacité thérapeutique
- Corrélation entre PCR BKV plasmatique et NTI BKV ?

Place de la PCR plasmatique quantitative

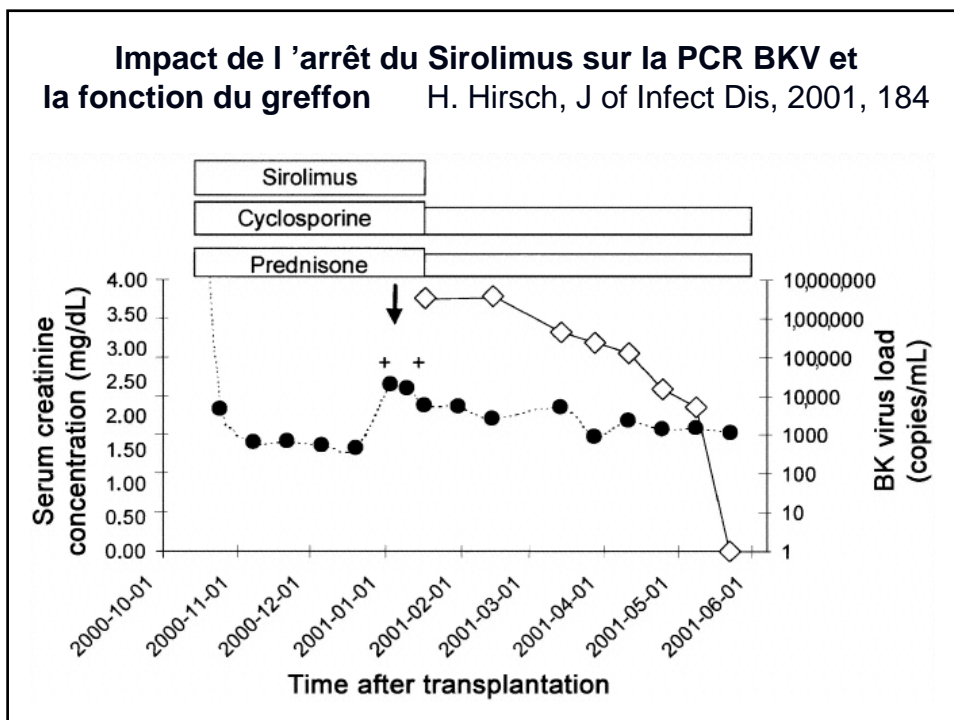
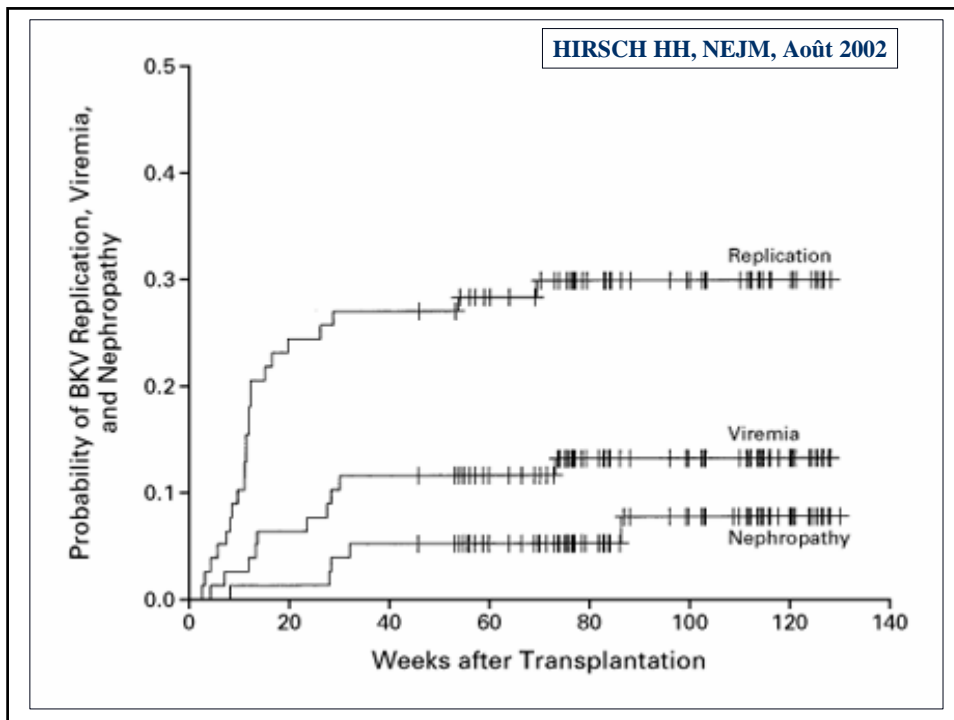
- Indication de PBR :
 - Insuffisance rénale + présence de « decoy cells »
 - Fonction du greffon normal + présence de « decoy cells »
 - ⇒ **Notion de seuil de réplication virale ?**
H Hirsch, J of Infect Dis, 2001, 184
- Monitoring de la virémie :
 - Suivi de la réplication virale avec baisse IS
 - Avec ou sans néphrite interstitielle

Néphropathie à virus BK place de la charge virale

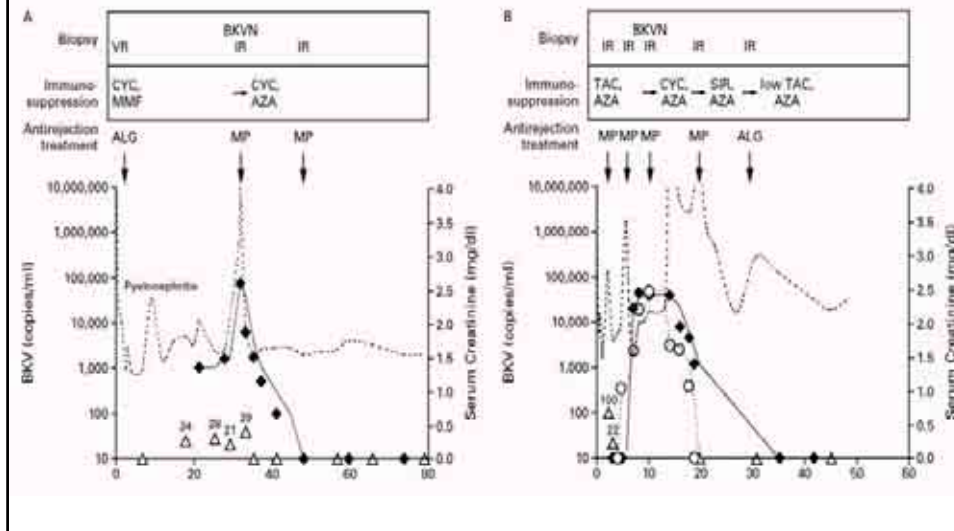


- Charge virale à virus BKV : avec et sans néphropathie
28 000 vs 2000 copies/ml ($p < 0.0001$)
- Si néphropathie, BKV DNA > 7700 copies/ml (max 10 millions)
- La charge virale reste basse en l'absence de néphropathie

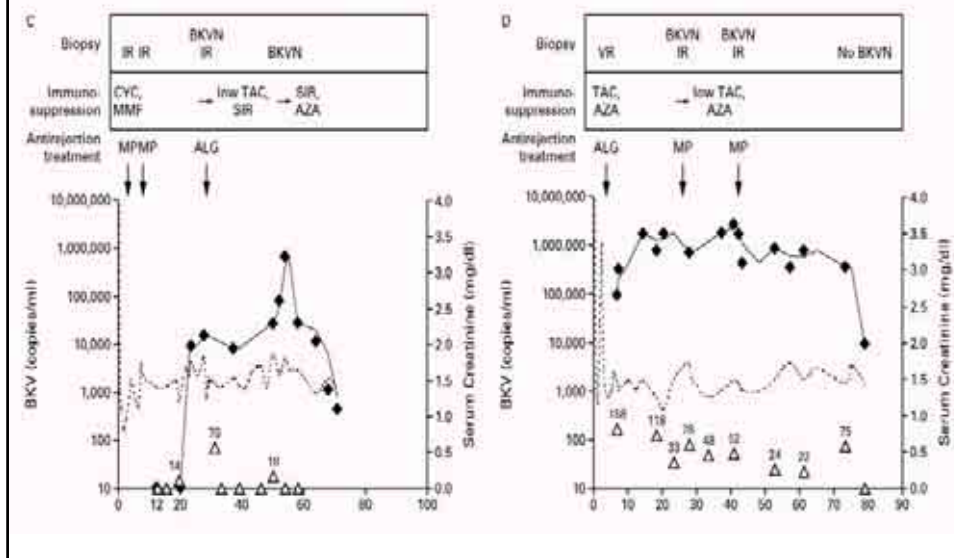
HIRSCH HH, NEJM, Août 2002



Traitement proposé pour l'association Rejet + NTI-BKV



Traitement proposé pour l'association Rejet + NTI-BKV



Evolution

- Persistance de l'effet cytopathogène (nécrose tubulaire et inclusions) dans 70-100% des cas.
- Perte du greffon dans 45% des cas
- Développement d'une fibrose interstitielle marquée dans plus de 75% des cas

Traitement

- Efficacité non démontrée : Ganciclovir, Immunoglobulines, corticoïdes
- Efficacité partielle si baisse de l'IS.
- 1 cas rapporté de succès avec la Vidarabine en greffe de moelle (cystite hémorragique)
- Cidofovir en transplantation rénale ?

Cidofovir

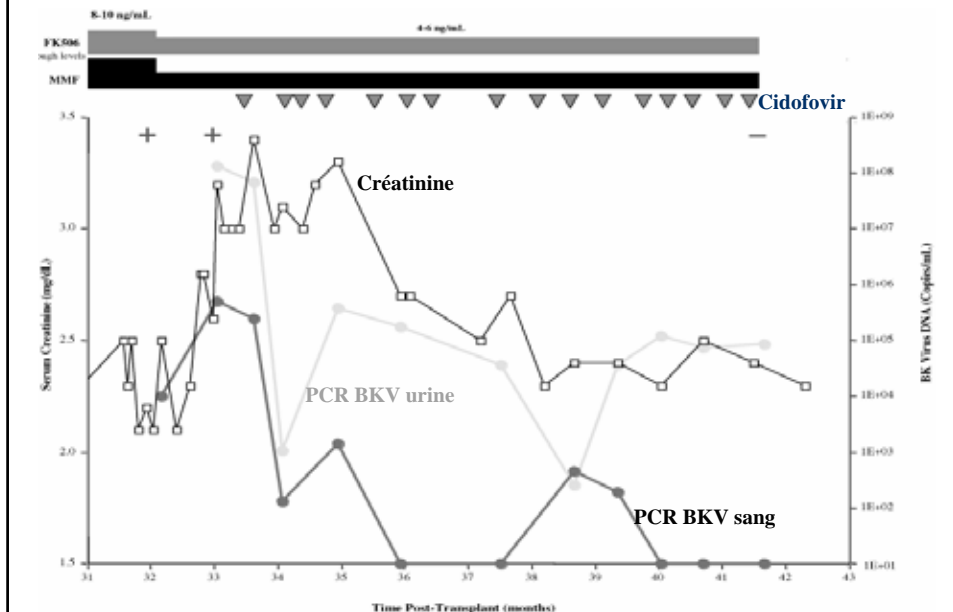
- Analogue de la Citidine
- Activité in vitro et in vivo contre le CMV (rétinite)
- Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN polymérase virale
- Élimination exclusivement rénale par :
 - filtration glomérulaire
 - sécrétion au niveau du tube contourné proximal
- Concentration tissulaire rénale ++++
- Néphrotoxicité : protéinurie (40%), tubulopathie proximale, insuffisance rénale

Bagnis, Therapie, 1999

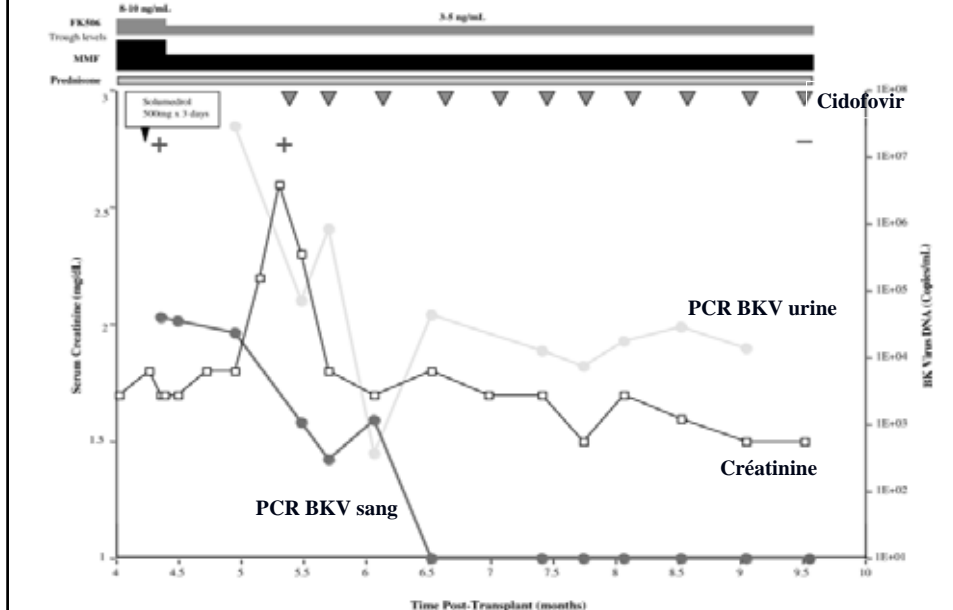
Cidofovir : efficacité

- Cystite hémorragique en greffe de moelle
 - Held, BMT, 2000
- Néphropathie intertitielle à virus BK
 - Vats, Transplantation, 2003 : 4 patients
 - Kadambi, Am J of Transplantation, 2003 : 2 patients
- Protocole :
 - 0.25 mg / kg / jour en 1 cure IV / 15 jours
 - hydratation +++
 - pas de Probenecid, ni médicaments néphrotoxiques
 - surveillance biologique (dysfonction tubulaire)
- Jusqu'à négativation de la PCR plasmatique

Evolution clinique et virologique sous Cidofovir : pt 1 Kadambi, AJT, 3, 2003



Evolution clinique et virologique sous Cidofovir : pt 2 Kadambi, AJT, 3, 2003



Cidofovir : les limites

- Pas d'essai contrôlé : effet propre / baisse simultanée de l'immunosuppression
- Pas de négativation de la virurie
- Risque de néphrotoxicité surajoutée
- N'empêche pas l'évolution vers la fibrose interstitielle marquée Kadambi, AJT, 2003
- Limiter la baisse de l'immunosuppression ?
- Accélérer la disparition de la virémie ?

Conclusion

- Infection opportuniste émergente à tropisme rénal
- Intrication forte avec le rejet ?
- Reflet d'une sur-immunosuppression
- Traitement : baisse de l'IS, Cidofovir ?
- Sous estimation du nombre de cas

Conclusion

- Importance de la cytologie urinaire
- Confirmation par histologie rénale
- La PCR plasmatique : monitoring
- Pronostic effroyable : 45 % de perte du greffon
- Quid de la retransplantation : indication de la transplantectomie ?

Traitement Pré-emptif: expérience HEGP

Agir avant la néphropathie....

- Surveillance systématique
- Infection virale systémique
- Modification Thérapeutique

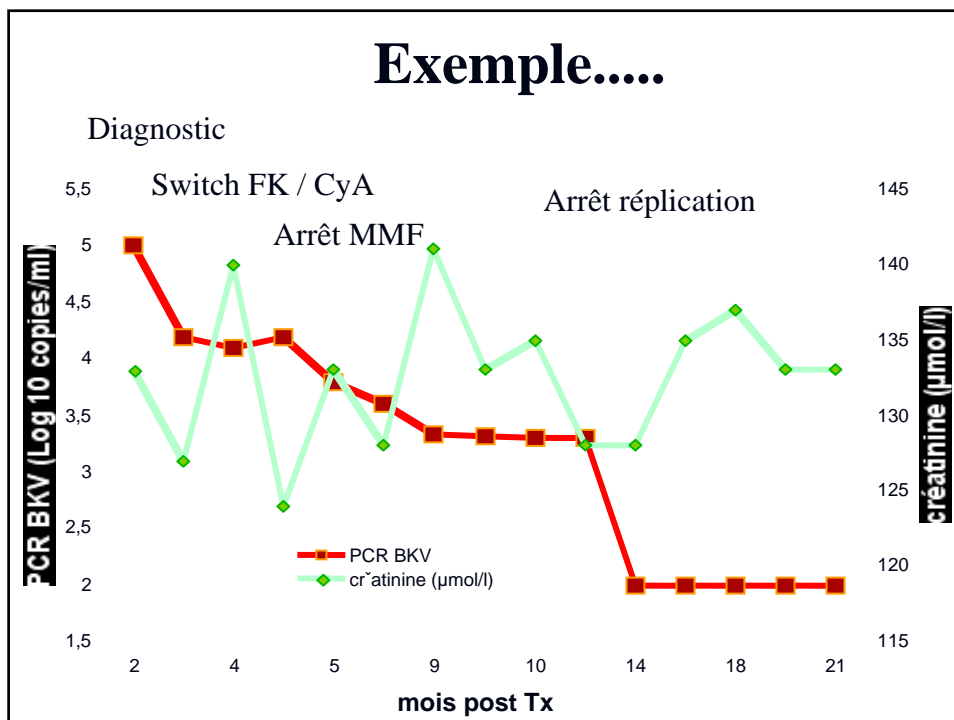
A l'exemple du C.M.V.....

Traitement Pré-emptif: expérience HEGP

Réduction de l'I.S.

- 5 patients avec decoy cells, PCR plasmatique positive
- Switch Tacro-Neoral, arret Cellcept
- Adaptation selon les PCR répétées
- Négativation PCR
- Pas de dégradation de fonction rénale

Exemple.....



Protocole BK virus Ile-de-France

Étude épidémiologique

- Tous les transplantés d'IdF pendant 1 an
- Cytologie, PCR sang et urines tous les 3 mois
- Étude moléculaire des BK virus
- Corrélations cliniques et biologiques....

**Définition des facteurs de risque, de l'évolution,
du rôle de la PCR.....**