

Néphropathie induite par le BK virus

El Glowacki pour modifier le style des sous-titres du masque
Sce de Néphrologie, Hôp Huriez.

Polyomavirus

- Petits virus à ADN.
- Chez l'homme, pathogènes chez les immunodéprimés
 - Virus JC : leucoencéphalopathie multifocale progressive
 - Virus BK : tropisme pour les voies urinaires
 - Néphrite tubulo-interstitielle
 - Sténose urétérale : historique...
 - Cystite hémorragique (surtout en greffe de moëlle)

Découverte du virus en 1971....mais pathologie émergente

Polyomavirus

- Petits virus à ADN, ubiquistes
- Chez l'homme, pathogènes chez les immunodéprimés
 - Virus JC : leucoencéphalopathie multifocale progressive
 - Virus BK : tropisme pour les voies urinaires
 - **Néphrite tubulo-interstitielle**
 - Sténose urétérale (historique)
 - Cystite hémorragique (surtout en greffe de moelle)

Infection à BK virus

- Population Générale :
 - Primo infection : asymptomatique.
 - Séroprévalence : 60% à 80% à 10 ans.
 - Site de latence : dans l'épithélium rénal au niveau du tubule, de l'urothélium
- Transplanté rénal : Réplication virale au sein du parenchyme rénal qui induit :
 - Lésions tubulo-interstitielles.
 - Dégradation de la fonction rénale.

Pourquoi une maladie du transplanté rénal et pas des autres formes d'immunodépression ?

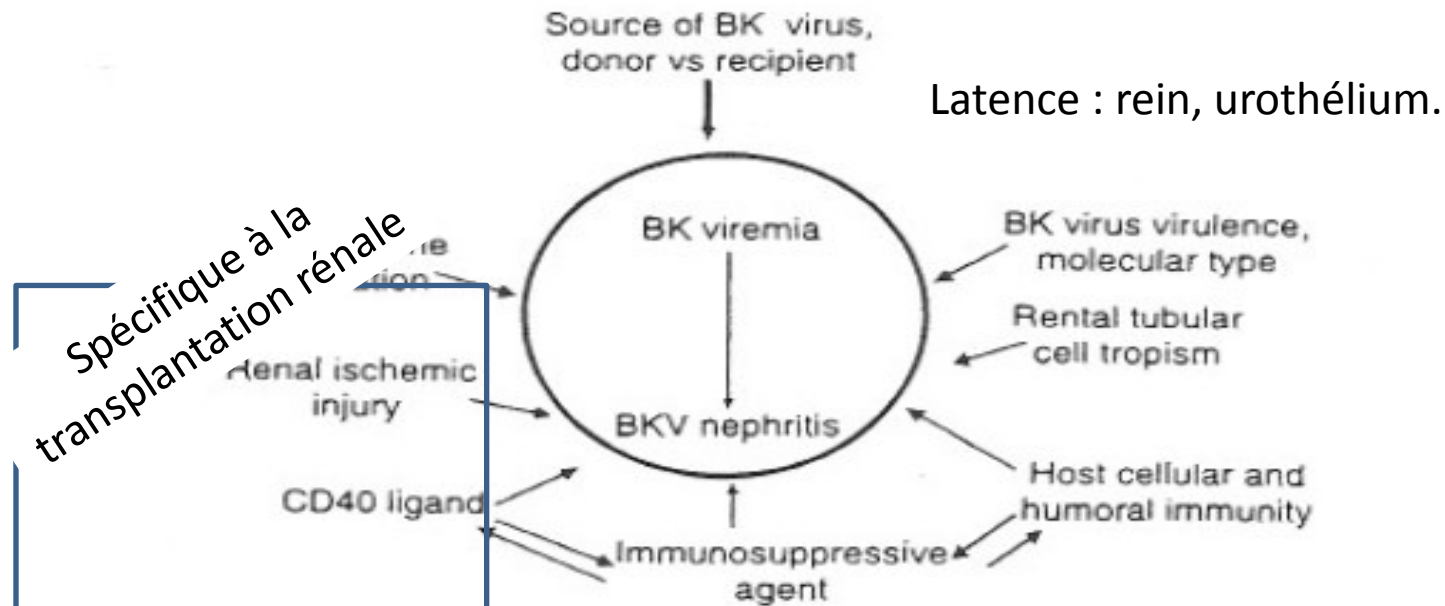
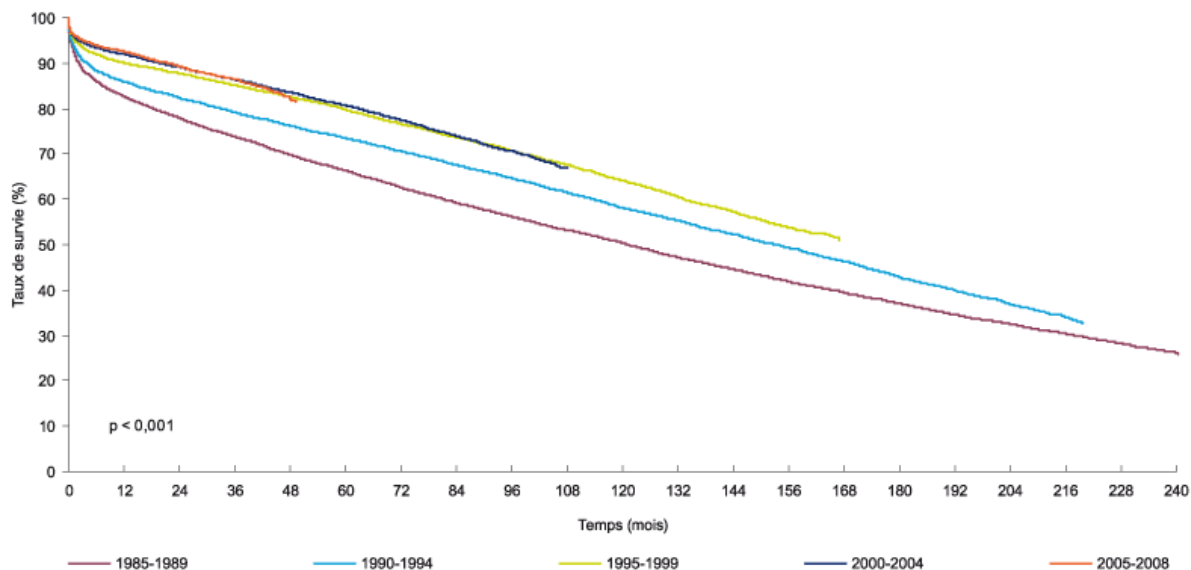


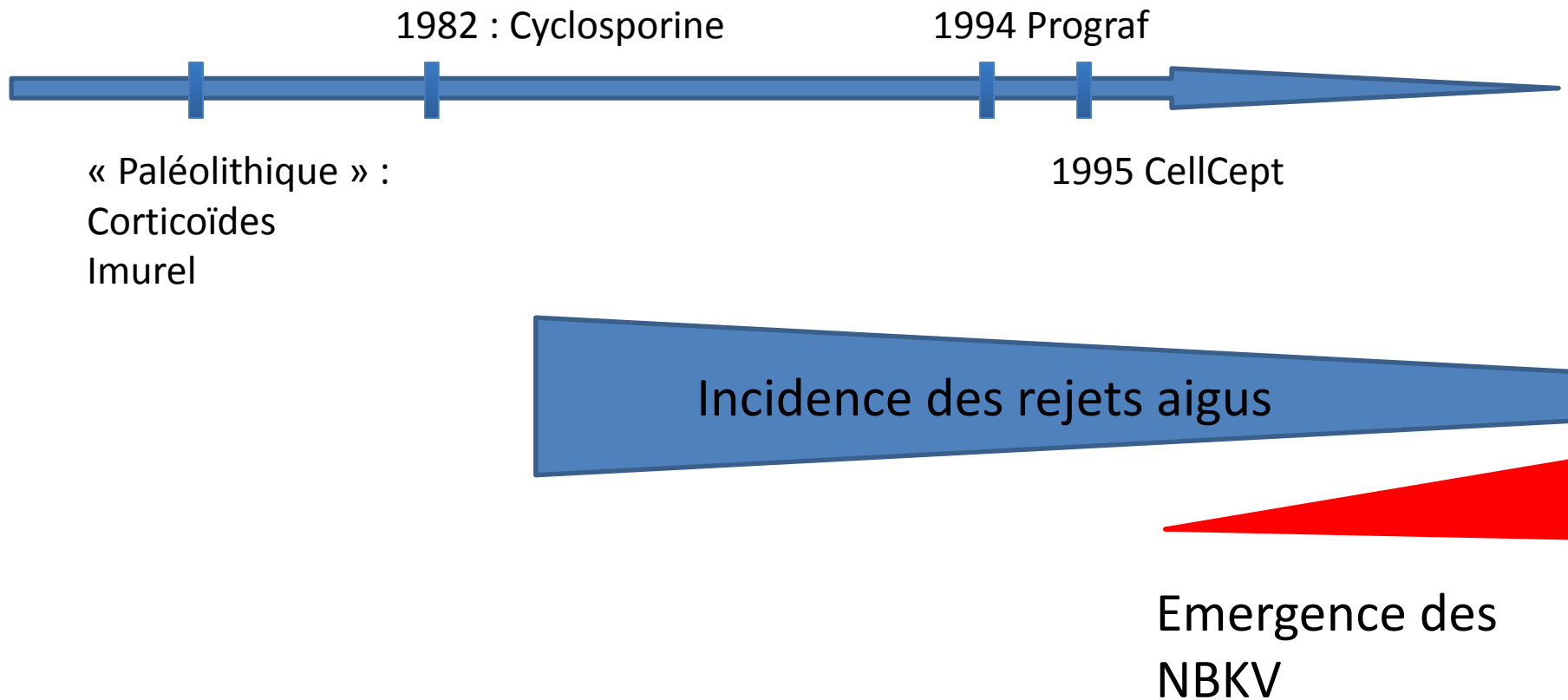
Figure 4 | Potential pathogenetic mechanisms involved in the occurrence of BKVN from BK viremia. These include sources of BKV infection, molecular viral type, renal tropism, host immunity, and renal transplant ischemic injury prior to engraftment, alloimmune activation, immunosuppression type, and defect in CD40 ligand.

Faut-il parler de maladie infectieuse néphrologique émergente?

- **BKvN** reconnue comme **cause** croissante de **perte de greffon**
 - 1% en 1995
 - Selon les séries : 5 à 10 % actuellement
 - Localement: 3,3% sur la période 2005-2008
- **Pourquoi cette augmentation de prévalence de la BKvN ?**



Historique des traitements IS



Facteurs de risque actuellement démembrés

– Démographiques:

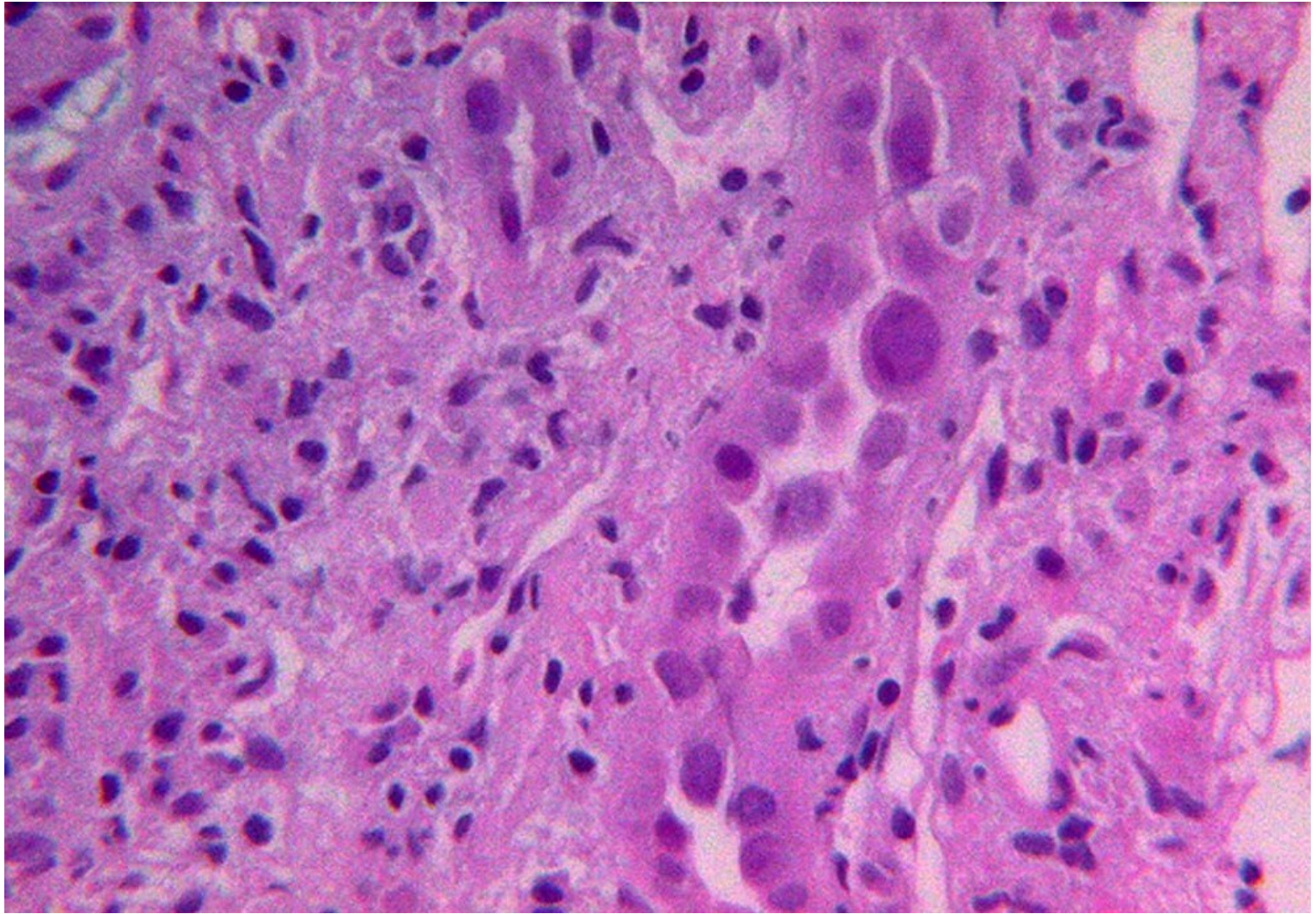
- Age > 50 ans
- Sexe masculin
- Effet protecteur donneur vivant *Vikas, Transplantation 2009*
- Taux sérique élevé et séropositivité BKv chez le donneur/receveur séronégatif

– Immunosuppression :

- Degré d'IS +++++ (échelle Vasudev, K International 2005)
- Lié au type d'immunosuppresseur (tacro+MMF, ATG) : risque X12 sous tacro/MMF (Mengel, NDT, 2003)
- Ttt de rejet aigu

Comment faire le diagnostic ?

- Clinique :
 - **Asymptomatique** : Altération de la fonction rénale/ **systematique**
 - Cystite hémorragique (greffe de moëlle), Sténose urétérale (1978, avant la CsA).
- Biologie : *diagnostic de la réactivation virale*
 - Cytologie urinaire: Decoy cells : cellules tubulaires avec altérations nucléaires par inclusions virales : Se : 100%, faible Sp
 - Virurie : PCR quantitative > 10⁷ copies/ml
 - Virémie : PCR quantitative >10⁴ copies/ml
- Histologie : Confirmation diagnostic. Lésions tubulaires, effet cytopathogène du virus, infiltrat interstitiel.
Difficile : médullaire, confusion possible avec le rejet aigu, aide marquage



Pronostic

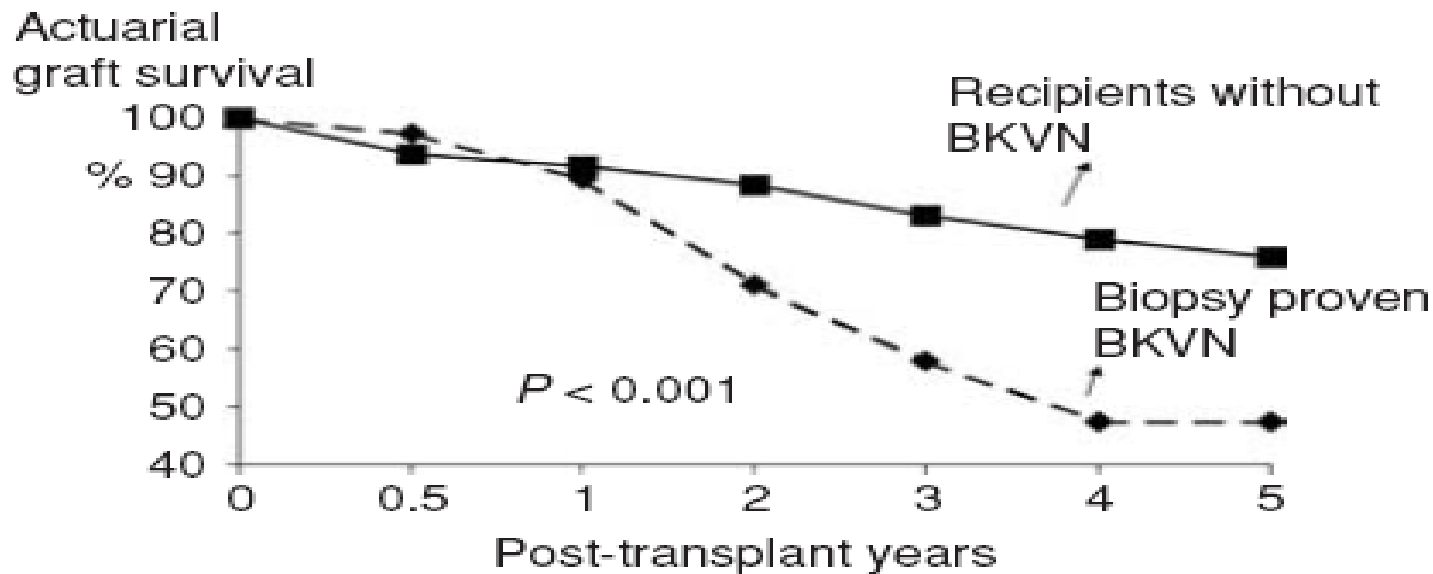
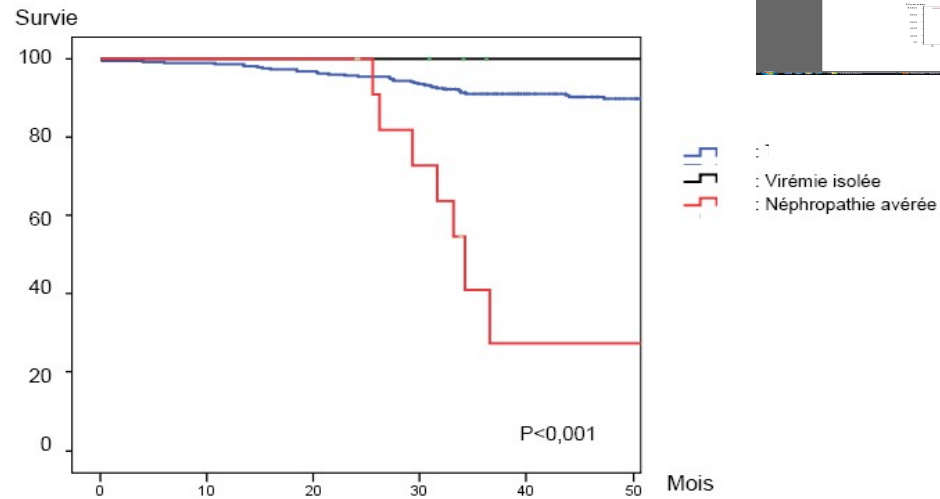


Fig. 1. Life table graph showing actuarial renal transplant survival in all 41 cases with BKVN at our center. There is clear-cut reduction in graft survival in subjects with BKVN.

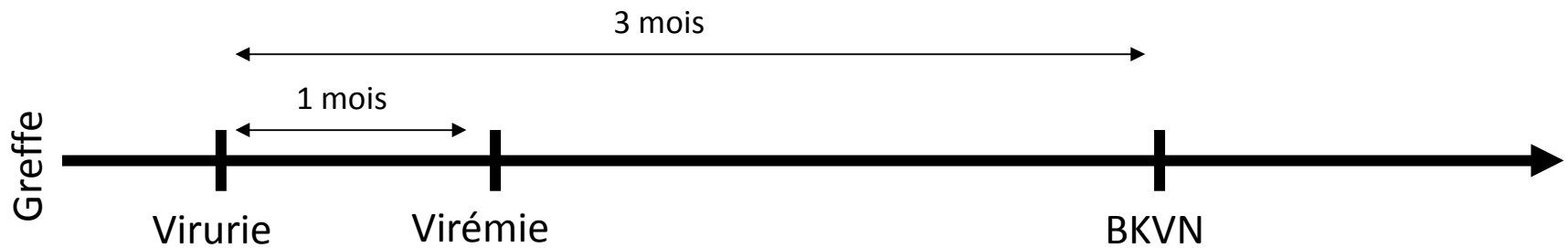
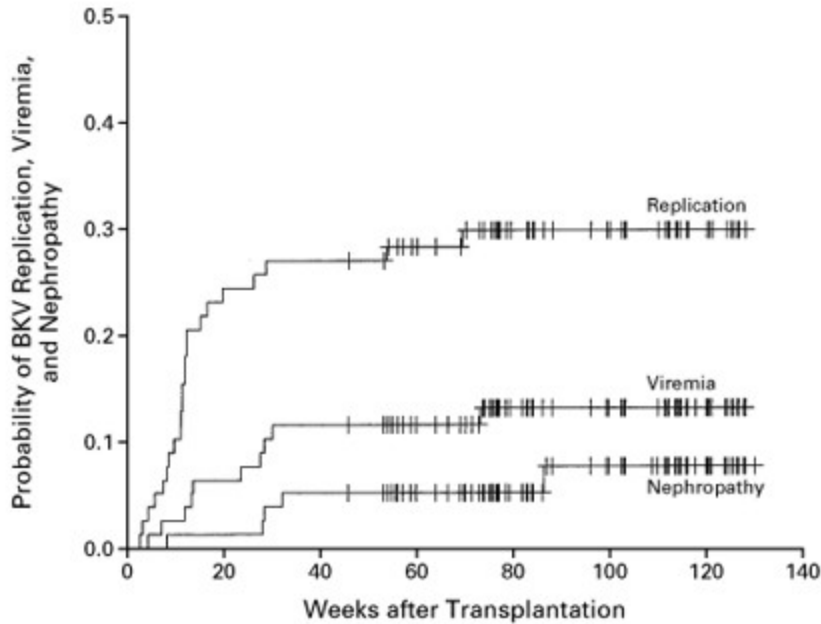
Survie Locale.

Survie du greffon rénal

Figure 4 : survie du greffon rénal des patients inclus durant la Période de suivi, en fonction de leur statut pathologique.



Quelles bases pour essayer d'agir?



**Dépister la réplication virale avant l'installation de la BKVN.
Concepts thérapeutiques actuels.**

Dépistage de la néphropathie à BK virus et traitement

Management approach			BKVN		
			Possible	Presumptive	Definitive
1st step:	1 screening test	<ul style="list-style-type: none"> Decoy cells in urine cytology BKV DNA in urine BKV RNA in urine Polyomavirus particles in urine 	+	+	+
If positive: ↓					
2nd step:	1 adjunct test	<ul style="list-style-type: none"> Q BKV DNA in blood Q BKV RNA in urine 	-	+	+
If positive: ↓					
3rd step:	Biopsy	Histology: viral cytopathic changes inflammatory infiltrate tubular atrophy/fibrosis Adjunct tools: immunohistochemistry in situ hybridization electron microscopy	-	-	+ Pattern A-C
↓					
4th step:	Intervention indicated		no (A-II)	yes (B-III)	yes (B-II)

Management approach			BKVN		
			Possible	Presumptive	Definitive
1st step:	1 screening test	<ul style="list-style-type: none"> Decoy cells in urine cytology BKV DNA in urine BKV RNA in urine Polyomavirus particles in urine 	+	+	+
If positive: ↓					
2nd step:	1 adjunct test	<ul style="list-style-type: none"> Q BKV DNA in blood Q BKV RNA in urine 	-	+	+
If positive: ↓					
3rd step:	Biopsy	Histology: viral cytopathic changes inflammatory infiltrate tubular atrophy/fibrosis Adjunct tools: immunohistochemistry in situ hybridization electron microscopy	-	-	+ Pattern A-C
↓					
4th step:	Intervention indicated		no (A-II)	yes (B-III)	yes (B-II)

Traitement de la néphropathie à BK virus

Baisse de l'IS

- Plusieurs stratégies, pas d'étude randomisée comparative
- Proposition d'échelle avec baisse de 40% (*Vasudev, K International 2005*)

TABLE 5. Treatment of PVAN by modification of maintenance immunosuppression

Switching	Decreasing	Discontinuing
Tacrolimus→CsA (trough levels 100–150 ng/mL) (<i>B-III</i>)	Tacrolimus (trough levels <6 ng/mL) (<i>B-III</i>)	Tacrolimus or MMF (maintain or switch to dual drug therapy); CsA/prednisone (<i>B-III</i>)
MMF→azathioprine (dosing ≤100 mg/d) (<i>B-III</i>)	MMF dosing ≤1 g/day (<i>B-III</i>)	
Tacrolimus→sirolimus (trough levels <6 ng/mL) (<i>C-III</i>)	CsA (trough levels 100–150 ng/mL) (<i>B-III</i>)	Tacrolimus/prednisone (<i>B-III</i>)
MMF→sirolimus (trough levels <6 ng/mL) (<i>C-III</i>)		Sirolimus/prednisone (<i>C-III</i>)
MMF→leflunomide (<i>C-III</i>)		MMF/prednisone (<i>C-III</i>)

PVAN, polyomavirus-associated nephropathy; CsA, cyclosporine A; MMF, mycophenolate mofetil.

Efficacité de la réduction d'immunosuppression.

Expérience locale

- Néphropathie avérée : 58% de perte de greffon.
- Virémie isolée : 77% de négativation de la virémie avec 4% de perte de greffon.

	Type d'atteinte	
	Virémie isolée	Néphropathie avérée
Poso Tacrolimus	-57%	-31%
Poso MMF	-40%	-39%

Traitement de la Néphropathie à BK virus

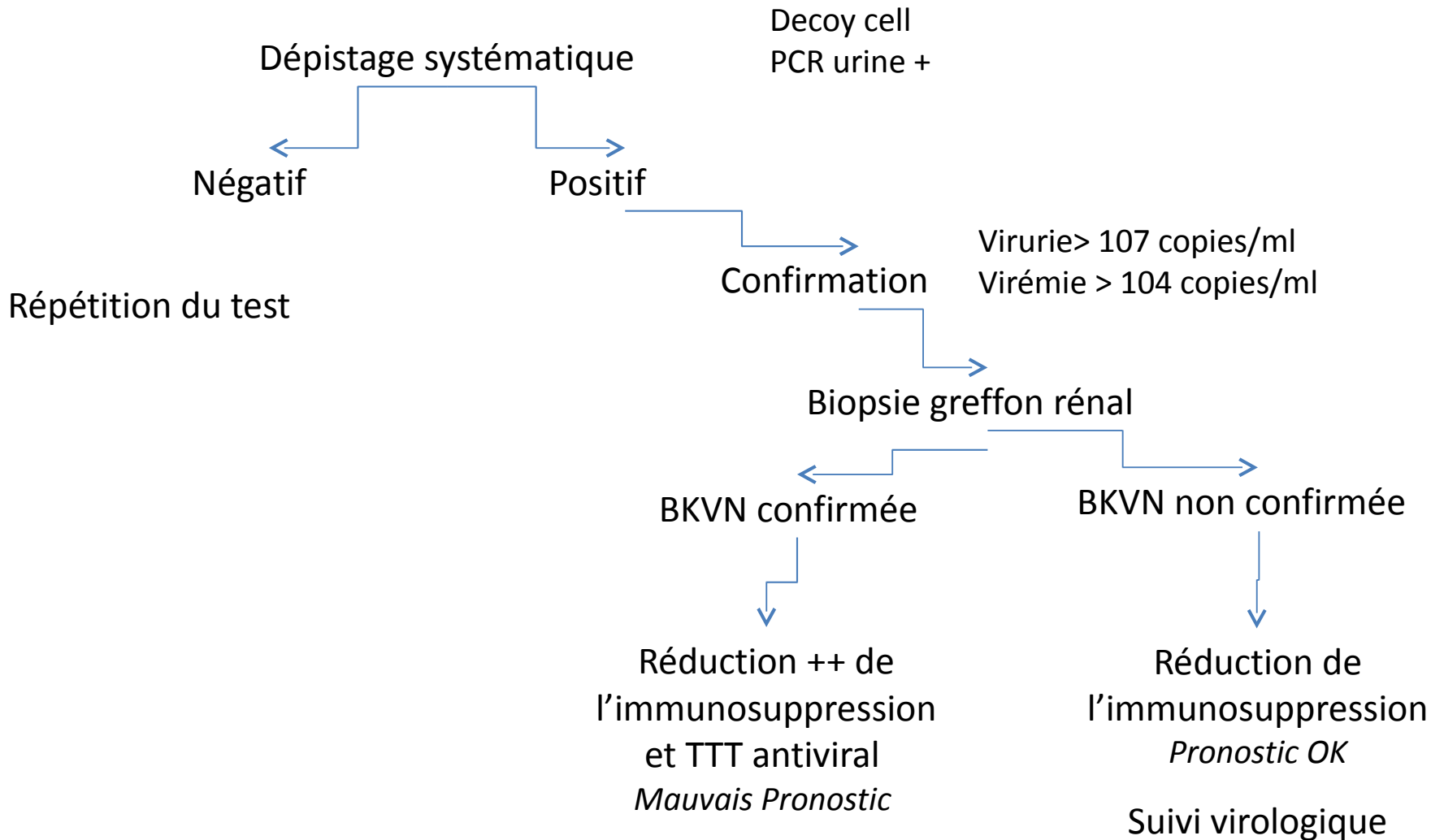
- Absence d'étude randomisée vs baisse IS seule

Antiviraux

Agent	Studies	Cases	Protocols	Associated treatment	Outcome
Cidofovir	Ramos 02 Vats 03 Kadambi 03 Ginevri 03 Kuyper 05	45	0.25-1.5 mg/Kg wk or biwk for a total of 1-12 doses	• Associated treatment: ↓ IS or other pharmacologic therapy	• 5 graft losses • 8 functional decline • 15 stabilization of graft function
IVIg	Wadei 03 Wadei 06 Sener 06	25	<ul style="list-style-type: none"> • CMV-IVIg, for 1-3 doses • IVIg 2-2.5 g/Kg in 2-5 divided doses 	• Associated treatment: ↓ IS in all, cidofovir in 10 patients	<ul style="list-style-type: none"> • No single intervention (cidofovir, IVIg and CyA conversion) associated with improved outcome. • At least 2 graft losses • 8 functional decline • 15 stabilization of graft function
Leflunomide	Williams 05 Barri 05 Josephson 06	47	Starting dose of 100 mg for 3-5 days; maintenance: 40 mg, adjusted to blood levels of 50-100 µg/ml	• Associated treatment: ↓ IS in all, cidofovir in 30 patients	<ul style="list-style-type: none"> • 6 graft losses • 9 functional decline • 32 stable graft function
Quinolones	Chandraker 04	10	Gatafloxacin 500 mg/day for 10 days	• Associated treatment: ↓ IS in all prior to antibiotic therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Effect on renal function not reported • In 7/10 patients reduction of viremia

Actuellement pas de traitement antiviral efficace et non toxique....
Stratégie alternative : dépister avant la néphropathie et réduire l'IS dès que l'on observe une réactivation virale

Quelle stratégie?



Messages clefs.

- Maladie émergente, complication de l'immunosuppression « moderne », spécifique des transplantés rénaux.
- Mauvais pronostic, pas de traitement curatif efficace.
- Stratégie de détection la plus précoce possible de la réactivation virale et réduction de l'immunosuppression.