

Polyomavirus et néphropathie tubulo-interstitielle

C. Antoine, G. Hill, D. Glotz, B. Fontanière¹, E. Tabone et D. Nochy²

¹Service d'anatomo-pathologie, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon ;

²Service de néphrologie et d'anatomo-pathologie, INSERM U 430, Hôpital Broussais, Paris

JC et BK virus sont les deux seules espèces virales humaines du genre polyomavirus, le simian virus 40 (SV40) appartenant lui au genre polyomavirus simien. Avec les papillomavirus, les polyomavirus constituent la famille des *Papovaviridae*.

Les premières particules virales proches des *Papovaviridae* ont été détectées en 1965 dans des coupes de cerveaux de deux patients décédés de leucoencéphalite multifocale progressive. En 1971, le JC virus est définitivement identifié à partir de la mise en culture d'un broyat de cerveau d'un homme décédé de cette même maladie. La même année, le second polyomavirus ou BK virus est isolé en culture cellulaire, à partir des urines d'un patient transplanté rénal présentant une sténose urétérale.¹ Dans les deux cas, les virus ont été baptisés avec les initiales des patients sources.

■ Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un homme de 55 ans, transplanté en décembre 1996 pour une glomérulopathie à dépôts d'IgG, C1q et C3. Le protocole d'immunosuppression comportait une induction par Thymoglobuline®, du Néoral® introduit à J7, du Cellcept® et une corticothérapie dégressive. Les suites de la transplantation se compliqueront d'une primo-infection invasive et d'une récurrence à cytomegalovirus, de deux infections urinaires, de deux pancœsophagites à candida, d'un diabète insulino-requérant et enfin d'un rejet tubulo-interstitiel à J100 (t2 t3 selon la classification de Banff) cortico-sensible. Alors que la fonction rénale est stable, définie par une créatininémie à 170 µmol/l, une biopsie rénale est effectuée à titre systématique à un an. L'examen en microscopie optique montre la persistance des lésions tubulo-interstitielles avec tubulite et nécrose tubulaire, motivant l'arrêt du Néoral® et son remplacement par du Prograf® dans le cadre d'un renforcement de l'immunosuppression. Six mois plus tard, à l'occasion d'une élévation isolée de la créatinine, passée de 180 à 300 µmol/l, une troisième biopsie rénale (PBR) révèle une néphrite tubulo-interstitielle « spécifique » par la présence dans la médullaire de lésions viro-induites prédominant au niveau des tubes collecteurs et distaux. Les noyaux des cellules épithéliales sont volumineux, hyperchromatiques et marqués par la présence d'inclusions. La réaction inflammatoire s'accompagne de polynucléaires. La cytologie urinaire montre la présence de « decoy cells » associée à une leucocyturie abondante. La présence du BK virus intrarénal est confirmée par immuno-histochimie et hybridation in situ dans toutes les PBR depuis J100. Malgré la baisse de l'immunosuppression, les suites ont été marquées par l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale en quatre mois et le retour en hémodialyse. C'est seulement trois mois après l'arrêt du

traitement immunosuppresseur, que nous avons observé la disparition des « decoy cells » dans les urines. La pièce de transplantectomie, obtenue huit mois après le retour en hémodialyse, ne retrouvait aucune trace du virus ou des lésions rénales susdécrites. Ce cas illustre l'émergence d'une nouvelle infection opportuniste pauci-symptomatique, réactivée à l'occasion d'une forte immunosuppression et responsable d'une néphrite tubulo-interstitielle à prédominance médullaire, difficile à différencier d'un rejet tubulo-interstitiel.

■ Rappels virologiques

Le polyomavirus est un virus sans enveloppe, dont le génome est un ADN bicaténaire, circulaire, super-enroulé. Pour chacun de ces virus, plusieurs génotypes ont été identifiés dont quatre pour le BK virus. Le génotype est a priori sans relation avec la virulence ou l'expression clinique chez l'immunodéprimé.¹

Ces virus ont un effet cytopathogène propre et possiblement un effet oncogène. L'effet cytopathogène se manifeste différemment selon le virus en cause et l'organe concerné. Le JC virus est l'agent pathogène responsable de la leucoencéphalite multifocale progressive, le plus souvent dans un contexte d'immunodéficience acquise ou congénitale sévère. Cette maladie se caractérise par des foyers de démyélinisation disséminés dans la substance blanche. Le BK virus se distingue par un tropisme urinaire et rénal. Il est associé à des sténoses urétérales, des cystites hémorragiques et à des néphrites tubulo-interstitielles, survenant de façon privilégiée chez les patients immunodéprimés, en particulier en transplantation rénale et en greffe de moelle.

En ce qui concerne un potentiel effet oncogène, il a été mis en évidence un pouvoir transformateur des polyomavirus in vitro avec induction de tumeurs chez les animaux de laboratoire.¹ Du génome d'un variant du BK virus a été retrouvé au niveau d'adénocarcinome pancréatique, de tumeurs cérébrales de différentes origines (glioblastome, astrocytome, méningiome), dans des sarcomes de Kaposi et même dans des carcinomes du rein. Des études similaires n'ont pas retrouvé d'ADN de BK virus au sein de tumeurs humaines de même type et le rôle oncogène du BK virus en pathologie tumorale humaine reste donc très discuté.¹

L'infection à BK virus est contractée surtout durant la petite enfance avec une séroprévalence de l'ordre de 60 à 80% parmi les adultes immunocompétents. Après primo-infection, le BK virus diffuse par voie hématogène grâce aux lymphocytes B circulants, jusqu'à un ou plusieurs organes cibles, en sachant que l'urothélium et/ou le rein sont des sites de latence privilégiés.

Les chercheurs se sont interrogés sur la virulence inconstante de ces virus et ont proposé certaines hypothèses. Après plusieurs

cycles de multiplication virale dans l'organisme infecté, il y aurait accumulation de variations géniques, qui entraînerait l'émergence de souches plus virulentes, et qui dans certaines circonstances favorissantes, seraient responsables de l'apparition de la maladie. D'ailleurs des isolats de BK virus possédant une région de régulation modifiée ont été caractérisés *in vivo* dans les urines de patients immunodéprimés et *in vitro*, après plusieurs passages en culture cellulaire.¹

Les circonstances de réactivation sont très bien illustrées par la prévalence de la virurie en fonction de la population étudiée et en particulier en situation d'immunosuppression :

- population générale : 0,3-6% ;
- patients infectés par le VIH : 25% ;
- greffe de moelle : 50% ;
- transplantation rénale : 30-40% .

Dans une étude récente, Boubenider retrouve une réactivation du BK virus dans 55% des greffes de moelle et 22,2% des transplantations rénales.² En 1980, Hogan observait dans une étude prospective menée sur 61 transplantés rénaux suivis pendant 42 mois, 41% de séroconversion ou de réactivation contre 6% dans une population contrôlée de sujets non immunodéprimés.³

■ Histologie

Au niveau histologique, la néphrite tubulo-interstitielle à BK virus se distingue par des lésions sévères diffuses non focales prédominantes au niveau des tubes collecteurs et distaux donc surtout **au niveau de la médullaire**. Ces lésions se caractérisent par :

- des inclusions intra-nucléaires virales au sein de noyaux volumineux. Ces inclusions réalisent trois types morphologiques : 1) gros noyaux homogènes avec un aspect dépoli, diffus ; 2) une inclusion centrale avec rétraction du noyau et la présence d'un halo clair périphérique correspondant à un renforcement en anneau de la chromatine des cellules tubulaires et 3) un aspect finement granulaire de tout le noyau ;
- une réaction inflammatoire agressive définie par : 1) un infiltrat interstitiel, diffus, composé de cellules mononucléées à prédominance lymphocytaire et de quelques polynucléaires ; 2) une nécrose des tubes infectés, souvent importante, avec décollement des cellules et dénudement de la membrane basale tubulaire.

La confirmation de l'origine virale est obtenue par immuno-histochimie sur la cytologie urinaire et sur la biopsie rénale, en utilisant l'anticorps anti-SV40. L'étude en hybridation *in situ* est menée grâce à deux sondes spécifiques anti-JC ou anti-BK virus sur des prélèvements inclus dans la paraffine. Cette méthode permet de relier toutes les biopsies et donc de poser un diagnostic rétrospectif. Il est possible de recourir à des techniques de PCR, permettant la détection du génome des polyomavirus virus (JC et BK virus).

En microscopie électronique, les particules virales intra-nucléaires ont un aspect granuleux, parfois pseudo-cristalloïdes. Leur diamètre est caractéristique des polyomavirus (30-45 nm), ce qui les différencie des adéno- et cytomégalovirus.

La recherche des particules virales en immuno-histochimie et en microscopie électronique s'avère négative sur les cellules résidentes rénales non épithéliales et sur les podocytes.⁴

L'examen de dépistage de référence est la cytologie urinaire. En effet, la sérologie a peu d'intérêt étant donné la forte prévalence de la primo-infection dans l'enfance et les variations des taux d'anticorps sont peu spécifiques dans un contexte d'immuno-déficience acquise. L'examen en microscopie optique du sédiment urinaire révèle la présence de « decoy cells », correspondant à des cellules de l'urothélium et éventuellement à des cellules tubulaires, « desquamées », avec inclusions intra-nucléaires. Ces cellules épithéliales évoquent un aspect pseudo-cancéreux, d'où la désignation de « decoy cells », traduction quasi littérale de « cellules trompeuses ». L'infection par le BK virus peut être confirmée par les mêmes méthodes d'immunohistochimie et si nécessaire par hybridation *in situ*. La présence de « decoy cells » identifie l'activation et la réplication du polyomavirus.

Binet et coll.⁵ ont rapporté récemment une étude rétrospective sur la prévalence de la réplication active à BK virus, identifiée par la présence de « decoy cells » dans les urines, dans une population de transplantés rénaux. En effet, dans leur centre, une cytologie urinaire annuelle est réalisée systématiquement pour tout patient transplanté rénal. Entre janvier 1985 et janvier 1995, les auteurs disposaient de résultats interprétables pour 483 patients. Parmi eux, la présence de « decoy cells » a été détectée sur au moins un examen de cytologie urinaire, à un seuil significatif dans 6% des cas (28 patients), à un seuil non significatif pour 15% des patients (72/483 patients) et jamais pour 79% des cas (383/483 patients). Parmi les vingt-huit patients avec cytologies urinaires positives, cinq présentaient une dégradation de la fonction rénale et des lésions de néphrite tubulo-interstitielle liée à une infection active à BK virus (NI-BKV) sur l'histologie du greffon. Les vingt-trois autres patients ont tous été biopsiés du fait de la présence de « decoy cells » et aucun ne présentait d'infection active à polyomavirus. Enfin, il faut souligner que la présence de « decoy cells » précédait la dégradation de la fonction rénale pour deux patients. Pour cette étude, la valeur prédictive positive était calculée à 18%, pour une valeur prédictive négative de 100%. Dans un article récent, Drachenberger⁶ retrouve des résultats similaires avec dix-huit biopsies de greffon et cytologies urinaires positives pour le BK virus sur cent patients transplantés rénaux et biopsés devant une dégradation aiguë ou chronique de la fonction rénale. Pour huit de ces patients, les cytologies urinaires présentaient un très grand nombre de « decoy cells » et de cellules inflammatoires et sept de ces huit biopsies du greffon révélaient une néphrite interstitielle à BK virus.

La découverte de « decoy cells » dans les urines constitue un signe d'alerte et impose la ponction biopsie du greffon en présence d'une dégradation de la fonction rénale.

■ Facteurs de risque

Deux études récentes ont comparé le profil clinique des patients ayant développé une néphrite interstitielle à BK virus et les patients avec⁵ ou sans⁷ présence de « decoy cells » dans les urines sans infection active intra-rénale. Différents critères ont été analysés tels que l'intensité de l'immunosuppression et les antécédents de rejet aigu. A la lecture du tableau I, on constate que la majorité des patients avait des antécédents de rejets

Tableau I: Impact du traitement immunosuppresseur et des antécédents de rejet aigu sur la survenue d'une néphrite tubulo-interstitielle à BK virus.

	Nombre de cas	Délai-moyen Dg-Tx	ATG OKT3	FK506	CyA	MMF	ATCD rejet aigu
Guardia ⁹ ASN 99	8	36	?	4	4	4	?
Ahmad ¹⁰ ASN 99	8	?	6	6	?	8	?
Randhawa ⁷ Transplantation 1999; 67: 103	22 (2 SPK)*	11,5 ± 13 m	2	20	2	0	14
Binet ⁵ Transplantation 1999; 67: 918	5	9 ± 2 m	5	5 « rescue »	0	4 « rescue »	5

* SPK = double greffe rein-pancréas

aigus, parfois récurrents, imposant le recours aux traitements par anticorps poly- ou monoclonaux, puis l'arrêt du Néoral® et son remplacement par du Prograf® dans le cadre d'un renforcement de l'immunosuppression. Le Prograf® est un agent immunosuppresseur très largement prescrit en première intention pour la prophylaxie du rejet de greffe et il n'a pas été décrit pour autant « d'explosion épidémique » du nombre de cas d'infection active du greffon à BK virus. Toutefois, en dehors de quelques rares cas isolés décrits dans la littérature, la grande majorité des cas publiés sont survenus depuis ces cinq dernières années, suggérant fortement une association avec les nouveaux traitements immunosuppresseurs. Pour les cas survenus après l'introduction en « rescue » du Prograf®, le délai moyen entre le diagnostic de néphrite interstitielle aiguë et le changement thérapeutique était de cinq mois ± 3.⁴ En fait, il s'agit vraisemblablement d'une combinaison de plusieurs facteurs: rejets aigus récurrents responsables de lésions de tubulite et/ou une sur-immunosuppression marquée plus particulièrement par l'utilisation concomitante d'anticorps poly- ou monoclonaux, de Prograf® à fortes doses et plus rarement de Mycophénolate mofétil®. Le diabète a été cité comme facteur de risque de façon plus marginale.

Traitement et évolution

Aucun traitement n'a démontré son efficacité, que ce soient le ganciclovir, les immunoglobulines polyvalentes ou encore les corticoïdes. Certaines molécules, telles que l'acide rétinoïque, les inhibiteurs de l'ADN gyrase, le cidovofir et le 5-bromo-2'-déoxyuridine semblent inhiber la réplication virale in vitro mais n'ont pas été testées in vivo.⁷ Un seul cas de succès est rapporté avec la vidarabine en greffe de moelle chez un patient présentant une cystite hémorragique.⁸

L'évolution clinique et histologique est très influencée par la conduite adoptée vis-à-vis de l'immunosuppression. Le pronostic des néphrites tubulo-interstitielles à BK virus est sombre avec la perte fonctionnelle du greffon et la persistance de l'effet cytopathogène (nécrose tubulaire et inclusions) dans 70-100% des cas en situation de majoration du traitement immunosuppresseur. A la lecture du tableau II, on remarque l'évolution défavorable avec

Tableau II: Evolution de la fonction du greffon selon la stratégie immunosuppressive adoptée.

	Nombre de cas	Immuno-suppression	Evolution
Guardia ⁹ ASN 99	8	Diminution	Perte du greffon: 1 patient Rejet aigu: 1 patient
Ahmad ¹⁰ ASN 99	8	Majoration	Perte du greffon: 3 patients Insuffisance rénale: 5 patients
Randhawa ⁷ Transplantation 1999; 67: 103	22	Majoration 12 patients	Perte du greffon: 8 patients Clairance virus: 1 patient Clairance transit: 3 patients
		Diminution 8 patients	Perte du greffon: aucune Clairance virus: 3/6 PBR Néphropathie chronique du transplant: 8 patients
Binet ⁵ Transplantation 1999; 67: 918	5	Diminution (FK506->CyA pour 3 pts)	Perte du greffon: 4 patients 8 ± 7 mois après le diagnostic
Drachenberger ⁶ Hum Pathol 1999, 30: 970	7	Diminution (majoration initiale 5 patients)	Perte du greffon: aucune ØØ pente 1/créat après recul moyen de 11 mois

perte du greffon dans plus de 50% des cas dans un délai moyen de 13 ± 9 mois ou la dégradation persistante de la fonction rénale avec une créatininémie en moyenne de 400 µmol/l dans un délai de 12 ± 18 mois après l'intensification du traitement.⁷ Pour la plupart de ces patients, le diagnostic d'infection à BK virus avait été méconnu et les lésions histologiques avaient été interprétées comme étant liées à un rejet aigu.

Certains patients ont présenté des rémissions partielles ou complètes après la baisse de l'immunosuppression et en particulier à l'arrêt du Prograf® (tableau II). Dans la série de Pittsburgh,⁷ cette stratégie a été tentée pour huit patients sur vingt-deux. Les auteurs ne dénotent aucune perte de greffon, une fonction rénale stable (créatininémie moyenne de 280 µmol/l à 6,4 ± 6,3 mois) et une disparition des inclusions virales sur des biopsies rénales de contrôle pour trois patients. Cette observation est confortée par la disparition complète des « decoy cells » sur la cytologie urinaire et des inclusions virales sur la pièce de transplantectomie, à distance

de l'arrêt des immunosuppresseurs après la perte fonctionnelle du greffon (notre cas, ^{4,7}). Toutefois cette amélioration de la fonction rénale ne permet pas le retour aux valeurs antérieures de créatinémie et surtout semble transitoire. En effet, Drachenberg observe une dégradation plus rapide de la fonction rénale avec une baisse très significative de la pente 1/créatinine dans le groupe avec NI-BKV comparé à un groupe contrôle. Dans le cadre de ces trois récentes études, ^{4,6,7} les auteurs rapportent les résultats de biopsies du greffon réalisées à une ou plusieurs reprises après la baisse de l'immunosuppression. La constatation d'une détérioration histologique de type néphropathie chronique du transplant avec fibrose interstitielle et intimale marquée pour certains patients ou la réapparition de lésions légères à modérées de rejet aigu pour d'autres, illustrent bien les difficultés rencontrées pour le management optimal du traitement immunosuppresseur chez ces patients et les résultats que l'on peut en espérer.

■ Conclusion

L'infection à BK virus apparaît comme une nouvelle infection opportuniste à tropisme rénal. Elle s'avère le reflet d'une sur-immunosuppression, marquée par l'apparition récente de nouveaux agents immunosuppresseurs tels que le Prograf® et plus rarement le Cellcept® en association avec les anticorps mono- ou polyclonaux. On observe une intrication forte avec le rejet, les deux événements étant souvent liés dans le temps et du fait, initialement, d'un diagnostic différentiel difficile. Il faut souligner la localisation principalement médullaire des lésions de néphrite tubulo-interstitielle à BK virus, l'intensité de la nécrose tubulaire et l'agressivité de l'infiltrat interstitiel. Le diagnostic est exclusivement histologique et il existe vraisemblablement une sous-estimation du nombre de cas, d'où l'importance de la cytologie urinaire. La découverte de « decoy cells » dans les urines constitue un signe d'alerte et impose la ponction-biopsie du greffon en présence d'une dégradation de la fonction rénale.

La seule stratégie thérapeutique ayant démontré une efficacité partielle est la baisse de l'immunosuppression, dont les bénéfices attendus sont atténués par l'apparition de lésions de néphropathie chronique du transplant séquentaire et le risque non négligeable de récurrence du rejet. Quid de la retransplantation ? Pour l'instant, il n'existe pas de données de la littérature sur la fréquence de la récurrence de l'infection virale sur un deuxième greffon.

Adresse de correspondance :

Dr Corinne Antoine
Service de néphrologie
Hôpital Broussais
96, Rue Didot
F-75014 Paris
E-mail : corinne.antoine@brs.ap-hop-paris.fr



Références

1. Moret H, Ingrand D. Les polyomavirus humains. *Médecine Thérapeutique* 1997; 6:473-9.
2. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafi A, Kriaa F, Charpentier B. Post-transplantation polyomavirus infection. *J Nephrol* 1999; 12: 24-9.
3. Hogan TF, Borden EC, McBain JA, Padgett BL, Walker DL. Human Polyomavirus Infections with JC Virus and BK virus in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 1980; 92: 373-8.
4. Nickleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, Thiel G, Mibatsch MJ. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: From latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1080-9.
5. Binet IF, Nickleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, Mihatsch MJ, Thiel G. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs. *Transplantation* 1999; 67: 918-22.
6. Drachenberg CB, Beskox CO, Cangro CB, Bourquin PM, Simsir A, Fink J, Weir M, Klassen DK, Bartlett ST, Papadimitriou JC. Human polyomavirus in renal allograft biopsies: Morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol* 1999; 30: 970-7.
7. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Pickon MM, Demetris AJ. Human polyomavirus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67: 103-9.
8. Chapman C, Flower AJ, Durrant ST. The use of Vidarabine in the treatment of human polyomavirus associated acute haemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 481.
9. Guardia OE, Re L, Argento JA, Goldberg JC, Greco GF, Rial MC, Casadei DH. Polyomavirus: A new cause of renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 757A.
10. Ahmad I, Bonsib SM, Walker PD, Ellis EN, Ketel BL, Thomas CP, Abul-Ezz SR. Polyomavirus induced renal allograft dysfunction: Risk factors and outcome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 718A.