

# INFECTION À POLYOMAVIRUS BK APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE

C. BONVOISIN (1), J.M. KRZESINSKI (2)

**RÉSUMÉ :** A côté du rejet aigu et de la toxicité des immunosuppresseurs, les infections constituent une cause d'insuffisance rénale en transplantation rénale. Parmi celles-ci, le polyomavirus BK est devenu un facteur important de l'altération fonctionnelle du greffon. Ce virus existe fréquemment à l'état latent au niveau des voies urinaires chez le sujet immunocompétent. La réplication virale dans le tractus urinaire, favorisée par l'immunosuppression, est chez plus de la moitié des patients après greffe rénale signalée par la présence de «decoy cells» ou par celle de l'ADN viral en PCR. La néphropathie à polyomavirus BK ne se développe seulement que chez 5% des receveurs de greffon rénal. La dysfonction du greffon est habituellement le seul signe d'appel. Les facteurs de risque les plus courants sont les nouveaux immunosuppresseurs et les rejets. L'examen de référence pour le diagnostic de la néphropathie à polyomavirus BK est l'immuno-histochimie réalisée sur biopsie rénale. La cytologie urinaire et la recherche du génome viral par PCR au niveau urinaire et sanguin sont utilisées pour le dépistage. Le pronostic est pauvre et la perte du greffon rénal malheureusement fréquente. La réduction du traitement immunosuppresseur peut améliorer le pronostic rénal si le diagnostic est posé précocement. Il pourrait en être de même après traitement par cidofovir (Vistide®) ou éventuellement par léflunomide (Arava®).

**MOTS-CLÉS :** *Polyomavirus BK - Transplantation rénale - Néphropathie - «Decoy cells» - Cidofovir - Léflunomide*

## INTRODUCTION

L'incidence du polyomavirus BK en transplantation rénale a littéralement explosé au cours de ces cinq dernières années. Ce virus induit dans 1 à 5 % de la population greffée rénale une néphropathie tubulo-interstitielle chronique aboutissant à la perte du greffon rénal chez plus de 45 % des patients infectés. Cette recrudescence de la néphropathie à polyomavirus BK correspond à l'utilisation de nouveaux immunosuppresseurs tels que le tacrolimus (Prograf®), le sirolimus (Rapamune®) et le mycophénolate mofétil (Cell Cept®) en transplantation rénale.

Le polyomavirus BK a été isolé pour la première fois en 1971 chez un patient ayant bénéficié d'une greffe rénale et présentant une sténose urétérale. Ce virus a été baptisé des initiales de ce patient source (1).

La primo-infection à polyomavirus BK est généralement asymptomatique. Sa réactivation résulte d'une immunodéficience touchant essentiellement les lymphocytes T, par exemple, après transplantation rénale, mais aussi à la suite

**POLYOMAVIRUS BK INFECTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS SUMMARY :** Beside acute rejection or immunosuppressive therapy toxicity, infection by Polyomavirus BK, usually not aggressive in immunoactive patients, has emerged as an important factor affecting graft function in renal transplant recipients. Indeed, one of the most important complications of BK infection is nephropathy. Viral replication in the urinary tract as assessed by the presence of "decoy cells", or by a positive PCR for BK virus has been detected in up to half of the recipients but only 5 % will present nephropathy which is usually the only sign. The most common risk factors for this emerging new cause are new immunosuppressive drugs and rejection episodes. The gold standard to diagnose BK nephropathy is immunohistochemical staining for large T antigen in graft biopsy specimens. Urine cytology examination and DNA BK PCR are used as a screening test. The prognosis in BK nephropathy has been considered to be poor. The early reduction of immunosuppression can improve the prognosis and perhaps also cidofovir or leflunomide use.

**KEYWORDS :** *BK Polyomavirus - Kidney transplantation - Nephropathy - Decoy cell - Cidofovir - Leflunomide*

d'une chimiothérapie, d'une infection liée au virus du SIDA, d'un diabète non contrôlé ou même d'une grossesse.

## CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un homme de 39 ans présentant une insuffisance rénale d'étiologie indéterminée traité par hémodialyse depuis 1993. Le patient bénéficie d'une greffe rénale en juin 2003 dans de bonnes conditions d'histocompatibilité. Le protocole d'immunosuppression comporte une induction par un anticorps monoclonal ou basiliximab (Simulect®), du tacrolimus introduit au jour 2, du mycophénolate mofétil et une corticothérapie à dose dégressive. Les suites de la transplantation se compliquent d'un rejet tubulo-interstitiel et glomérulaire au jour 7 traité par 3 bolus de méthylprednisolone (Solumédrol®). Le taux de créatinine plasmatique à 1 mois post-greffe est de 13,7 mg/l avec une clairance de créatinine mesurée de 80 ml/min sur la base d'une récolte de 24 h des urines.

En novembre 2003, le patient décrit à deux reprises une hématurie macroscopique isolée. Le sédiment urinaire confirme une hématurie microscopique d'origine non glomérulaire. Une cytologie urinaire montre la présence de cellules urothéliales à larges noyaux hyper-chromatiques associées à des polynucléaires. La cystoscopie objective une muqueuse vésicale hyperhémée. La biopsie vésicale plaide pour une cystite inter-

(1) Résident spécialiste, (2) Chef de Service, Néphrologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, ULg

stitielle aspécifique. La recherche par PCR de l'ADN viral pour le polyomavirus BK est cependant positive tant au niveau urinaire qu'au niveau sanguin. Le patient, à la suite de la cystoscopie, développe un épisode de rétention urinaire justifiant un sondage urinaire transitoire et la mise sous alpha-bloquant. Une scintigraphie rénale DMSA est réalisée en décembre 2003 et met en évidence de multiples défauts corticaux sans que l'anamnèse ne révèle de signes cliniques de pyélonéphrites à répétition. Un CT scanner abdominal avec temps urologique n'objective aucune lésion des voies urinaires pouvant être à l'origine de l'hématurie. Une biopsie rénale est dès lors pratiquée en janvier 2004. On note une souffrance tubulaire, avec de nombreuses calcifications et cylindres intraluminaux, associée à un infiltrat lympho-monocytaire discret. Malheureusement, la recherche du polyomavirus BK sur biopsie rénale soit par immuno-histochimie, soit par microscopie électronique n'a pu être réalisée. Au vu de la forte suspicion d'infection due à ce polyomavirus au niveau urinaire et probablement au niveau rénal, le traitement immunosuppresseur est réduit tant pour le tacrolimus que pour le mycophénolate mofétil. A ce jour, la fonction rénale du patient est stable et plus aucun épisode d'hématurie (macroscopique ou microscopique) n'a été relevé. La recherche par PCR de l'ADN viral au niveau urinaire et sanguin est restée positive, mais les taux d'ADN retrouvés ont nettement diminué.

## RAPPELS VIROLOGIQUES

Le polyomavirus BK fait partie, avec le virus JC et le virus simian SV40, de la famille des *polyoma viridae*. Cette famille de virus sans enveloppe est caractérisée par un génome à ADN bicaténaire, circulaire et super enroulé de 5300 paires de bases. La capsid est icosaédrale et mesure de 30 à 45 nm de diamètre. Le génome viral se subdivise en trois régions: la région régulatrice, la région codant pour l'antigène mineur et majeur T à transcription préalable à l'ADN et responsable de la mise en quiescence de la cellule hôte et la dernière région codant pour l'agnoprotéine ainsi que pour les protéines de la capsid VP1, VP2 et VP3 à transcription tardive (2).

Pour se répliquer, le *polyoma viridae* se fixe à la membrane cellulaire par la protéine VP1 de la capsid et migre jusqu'au noyau. La réplication du virus peut dès lors commencer en utilisant le système enzymatique de la cellule hôte. Au sein des *polyoma viridae*, l'homologie entre les 3

virus est de 70%. Ces virus ont un pouvoir cytopathogène bien décrit, mais semblent également posséder un effet oncogène *in vitro* et chez l'animal (2). Ainsi le virus JC, dont l'organe cible est le cerveau, provoque-t-il des leucoencéphalites multifocales progressives chez le patient immunocompromis.

Le polyomavirus BK a, lui, pour cible le rein et les voies urinaires. Quatre géotypes du polyomavirus BK, à expression clinique identique, ont été actuellement identifiés. Le pouvoir oncogène soupçonné pour le polyomavirus BK doit être confirmé, mais différents cas cliniques le font fortement suspecter. Entre autre, un cas d'adénocarcinome vésical a été rapporté récemment par l'équipe de Geetha et coll. (3) chez un patient suivi pour greffe combinée rein-pancréas et impliquant le polyomavirus BK.

La primo-infection à virus BK est contractée durant la petite enfance par voie respiratoire ou digestive. Elle est le plus souvent asymptomatique ou se marque par une hyperthermie modérée, une infection des voies respiratoires supérieures et/ou une cystite transitoire. La séroprévalence du polyomavirus BK chez l'adulte immunocompétent est de 60 à 90 %. Ce virus, après une dissémination par voie hématogène via les lymphocytes circulants, reste latent au niveau de l'urothélium et du parenchyme rénal.

La réactivation du polyomavirus BK est fonction de l'intégrité du système immunitaire. Ainsi 10 à 40 % des patients lors d'une greffe rénale réactiveront le virus BK sous la forme d'une virurie contre 50 % des patients en greffe de moelle, 25 % des patients atteint par le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), 3 % des femmes enceintes, mais seulement 0,3 % d'une population immunocompétente (4). En greffe rénale, l'origine du polyomavirus BK se réactivant dépend du statut sérologique du donneur et du receveur (Tableau I).

La réactivation du polyomavirus BK peut donner lieu, en transplantation rénale, à trois types d'infections : la cystite hémorragique, la sténose urétérale et la néphropathie tubulo-interstitielle (5). Cette dernière complication n'affecte que 5 % de la population greffée rénale. Elle se manifeste généralement dans les trois mois suivant la transplantation bien que quelques cas aient été décrits après deux ans de greffe (6). Cette néphropathie à polyomavirus a un pronostic rénal habituellement sombre, causant la perte du greffon rénal chez 50 % des patients infectés.

TABLEAU I. ORIGINE DU POLYOMAVIRUS BK À LA BASE DE LA RÉACTIVATION VIRALE.

Sérologie du donneur	Sérologie du receveur	Origine du virus
Positive	Négative	Réactivation du virus du donneur
Positive	Positive	Double origine possible
Négative	Positive	Réactivation du virus du receveur

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une néphropathie à polyomavirus BK est extrêmement difficile et requiert invariablement une biopsie rénale pour confirmation. Quelques marqueurs non invasifs peuvent toutefois nous orienter dans le diagnostic.

La sérologie a peu d'intérêt vu la forte prévalence de l'infection par le polyomavirus BK durant l'enfance. D'autre part, l'étude des taux d'anticorps est illusoire dans un contexte d'immunodépression. La sérologie du donneur vis-à-vis du polyomavirus BK n'influence pas l'évolution virale, à l'inverse de la situation rencontrée avec le cytomégalo-virus. Dans une étude menée par Hirsch et coll. (7), l'incidence de la néphropathie à polyomavirus BK est même accrue en cas de séropositivité du receveur préalablement à la greffe rénale.

L'examen de dépistage, décrit en premier pour sa rapidité et son coût peu élevé, est la cytologie urinaire. L'examen en microscopie optique du sédiment urinaire met en évidence, en cas de réactivation du polyomavirus BK, des cellules urothéliales présentant un large noyau à inclusions basophiles granulaires et denses (Figure 1). Ces cellules ont été appelées «decoy cells» - littéralement cellule leurre - en raison de leur aspect pseudo-tumoral. La présence de «decoy cells» identifie la réactivation du polyomavirus

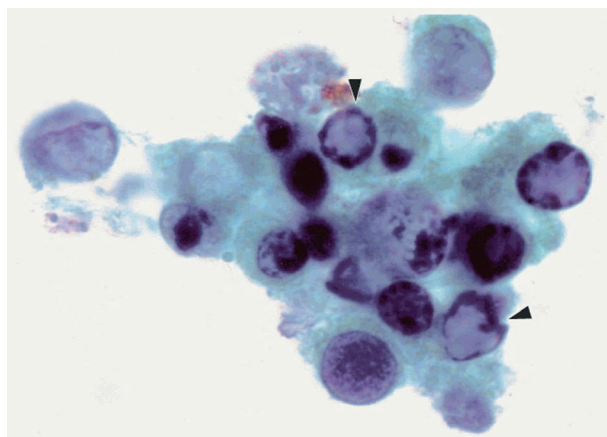


Figure 1 : «Decoy cells» ou cellules urinaires infectées par le polyomavirus BK à inclusions intranucléaires (adapté de Nickeleit V, Singh HK, Mihatsch MJ; Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12, 599-605).

BK mais ne permet pas de différencier la simple colonisation du tractus urinaire d'une néphropathie à polyomavirus BK. Ainsi Binet et coll. (8), en étudiant de manière systématique 483 patients ayant bénéficié d'une greffe rénale de 1985 à 1995, constataient que 28 patients avaient une cytologie urinaire positive pour le polyomavirus BK, soit 6 %. Parmi ces 28 patients, cinq présentaient, à la biopsie rénale, une dégradation de la fonction rénale avec des lésions de néphropathie tubulo-interstitielle liée au polyomavirus BK. Les 23 autres patients à cytologie urinaire positive pour la recherche de «decoy cells» ne présentaient, à la biopsie rénale, aucune lésion liée au virus BK. La recherche de «decoy cells» a une valeur prédictive négative de 100 % mais a seulement une valeur prédictive positive de 18 %. Outre une sensibilité suboptimale, la détection de «decoy cells» ne permet pas de distinguer une infection à polyomavirus BK, JC et SV40, ni à d'autres virus à tropisme urinaire tels que le cytomégalo-virus et l'adénovirus.

La recherche du génome viral par PCR au niveau urinaire n'apporte pas de spécificité supérieure pour le diagnostic de la néphropathie à virus BK (9). Par contre, cette technique pratiquée avec quantification permet un suivi de l'évolution de l'infection à polyomavirus BK après réduction de l'immunosuppression ou traitement antiviral (10).

La recherche du génome viral par PCR au niveau sanguin apporterait des informations supérieures quant aux patients présentant un risque de développer une néphropathie à polyomavirus BK. Ainsi dans une étude menée par Nickeleit et coll. (11), la recherche par PCR de l'ADN du virus BK est positive dans le plasma de tous les patients souffrant d'une néphropathie à polyomavirus BK et seulement positive chez 8 % de la population transplantée exempte de cette atteinte. En outre, dans cette même étude, la présence de l'ADN viral précède de 16 à 33 semaines les manifestations cliniques. De plus, dans 33 % des cas de patients infectés par le polyomavirus BK, la réduction du traitement immunosuppresseur a permis la disparition du génome viral au niveau sanguin et la résolution de l'atteinte rénale. La recherche par PCR de l'ADN viral au niveau sanguin a une sensibilité excellente de 100% et une bonne spécificité de 88 %. Pour ce test, la valeur prédictive positive est de 82 % et la valeur prédictive négative de 100 %, la biopsie rénale restant l'examen de référence.

Un autre test controversé est la recherche également par PCR de l'ARN messager codant pour

la protéine de capsid VP1 au niveau urinaire (12). Pour rappel, la protéine VP1 est la protéine principale de la capsid et est, entre autres, responsable de la forme icosaédrale du virus et de sa capacité de pénétration au sein des cellules urothéliales. Cet ARN messager est uniquement détecté en cas de répllication virale. Cette séquence nucléotidique est, d'autre part, présente dans la majorité des sous-types de polyomavirus. Ce test prédit la néphropathie à virus BK avec une sensibilité de 93,8 % et une spécificité de 93,9 % en utilisant la valeur seuil de  $6,5 \times 10^5$  copies de mARN codant pour le VP1 par nanogramme d'ARN total. La controverse vient de la difficulté d'extraction de l'ARN messager des cellules urinaires et du coût lié à cette technique.

L'association de deux de ces trois techniques précitées (par exemple «decoy cells» et recherche de l'ADN par PCR au niveau sanguin ou recherche de l'ADN par PCR au niveau urinaire et sanguin) permet d'accroître leur pouvoir diagnostique ainsi que leur intérêt dans le suivi de l'évolution de la néphropathie à polyomavirus BK.

En complément aux tests de diagnostic précédemment décrits, la biopsie du greffon rénal est indispensable. Ce geste invasif est associé à des risques de complication incluant l'infection, le saignement et l'hématurie. Les lésions histologiques signant l'atteinte rénale par le polyomavirus BK touchent essentiellement la médullaire et particulièrement les tubes collecteurs et distaux (Figure 2).

Ces lésions se caractérisent au niveau tubulaire par des cellules à grand noyau avec inclusions intranucléaires. Le noyau des cellules tubulaires infectées peut prendre trois aspects : soit la forme d'un gros noyau homogène en verre dépoli, soit la forme d'un noyau à inclusion centrale entourée d'un halo clair, soit,

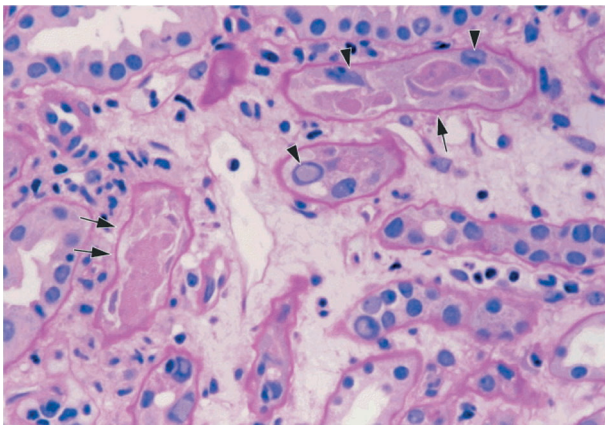


Figure 2 : Biopsie d'un greffon rénal atteint d'une néphropathie à polyomavirus BK présentant des cellules tubulaires à inclusions virales et une nécrose tubulaire (adapté de Nickenleit V, Singh HK, Mihatsch MJ; Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12, 599-605).

enfin, la forme d'un noyau à aspect finement granulaire. Cette atteinte tubulaire, de modérée à sévère, aboutit parfois à la dénudation complète de la membrane basale et à la précipitation des débris cellulaires dans la lumière des tubes avec phénomène obstructif potentiel (13).

L'atteinte du tissu interstitiel, elle, est marquée par une réaction inflammatoire à prédominance lympho-mononucléée. Cette atteinte est fort variable, de négligeable à diffuse, sans être toujours en relation avec la tubulopathie. Le degré d'inflammation, le degré de fibrose et le nombre de croissants glomérulaires détermineront l'avenir de la greffe rénale: récupération complète ou partielle, néphropathie chronique du transplant ou perte du greffon rénal (14). Un diagnostic précoce de la néphropathie à polyomavirus BK à un stade où les lésions tubulaires et interstitielles sont modérées, est le gage d'une évolution favorable de la greffe rénale (15-16).

Le diagnostic histologique peut toutefois se compliquer en raison soit de l'existence concomitante d'un rejet cellulaire, soit de l'aspect histologique de rejet pris par l'atteinte virale. Le tableau II résume les anomalies histologiques caractérisant infection à polyomavirus BK et néphropathie du rejet immunologique.

La confirmation de l'infection virale à polyomavirus BK est obtenue uniquement par immuno-histochimie (17) ou par microscopie électronique. En immuno-histochimie, un anticorps dirigé contre l'antigène majeur T du polyomavirus BK est utilisé (Figure 3). En microscopie électronique, les particules virales intranucléaires à aspect granuleux et de diamètre de 30 à 45 nm sont visualisées au sein des cellules tubulaires infectées par le virus. La dimension de la

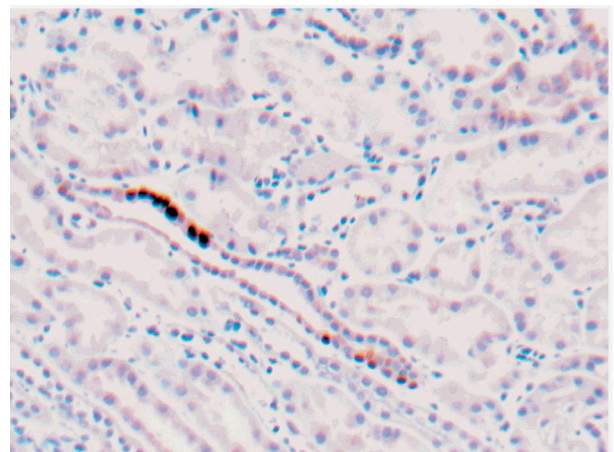


Figure 3 : Polymavirus détectés par immuno-histochimie (Antigène T du virus simian) sur biopsie d'un greffon rénal présentant une néphropathie tubulo-interstitielle (adapté de Nickenleit V, Singh HK, Mihatsch MJ; Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12, 599-605).

capside permet de différencier le polyomavirus BK d'autres virus à inclusion nucléaire tels que l'adénovirus ou le cytomégalovirus.

## FACTEURS DE RISQUE

Durant ces dix dernières années, la transplantation rénale est devenue le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale et cela, grâce à la commercialisation de nouveaux immunosuppresseurs comme le tacrolimus ou le mycophénolate mofétil. Ces nouvelles molécules plus puissantes réduisent significativement l'incidence des rejets aigus. A contrario, une augmentation de l'incidence des infections opportunistes liée soit au polyomavirus BK, soit au cytomégalovirus, est notée. Bien que le polyomavirus BK ait été mis en évidence pour la première fois en 1971, le premier cas de néphropathie liée à ce virus est seulement rapporté en 1995. Suspecté par Nিকেleit et coll. (8), Mengel et coll. (18) ont récemment signalé un risque multiplié par 13 de développer une néphropathie à polyomavirus BK chez les patients traités par l'association tacrolimus, mycophénolate mofétil et méthylprednisolone. L'exposition au tacrolimus et non la dose journalière prescrite modifierait le risque d'infection virale. Ainsi, un taux sérique en tacrolimus supérieur à 8 ng/ml favoriserait la survenue de néphropathie à polyomavirus.

Mengell et coll. (10) incriminent également l'apparition d'un épisode de rejet durant le premier mois post-transplantation dans ce risque accru de développer une infection à virus BK. Les anticorps anti-lymphocytaires et les bolus de corticostéroïdes, utilisés classiquement dans le traitement des rejets aigus, favorisent d'ailleurs le développement de la néphropathie à polyomavirus BK (19). Ainsi, les rejets aigus récurrents, par leurs lésions tubulaires et l'augmentation de

l'immunosuppression réalisée, sont également le lit d'une infection à polyomavirus BK.

D'autres facteurs de risque ont été évoqués tels que le nombre d'incompatibilités entre le donneur et le receveur (7), l'âge du receveur, la race caucasienne, le sexe masculin, le temps d'ischémie du greffon rénal ou l'état de mort cérébrale du donneur (20), mais restent controversés.

En conclusion, il semble qu'une combinaison de facteurs de risque soit nécessaire au développement de la néphropathie à polyomavirus BK.

## TRAITEMENT

Actuellement, seule la diminution du traitement immunosuppresseur permet d'améliorer ou de stabiliser la fonction rénale. Cette adaptation de traitement revient soit à diminuer les doses quotidiennes administrées au patient, soit à remplacer le tacrolimus par la cyclosporine (Neoral®) et/ou le mycophénolate mofétil par l'azathioprine (Imuran®), soit à combiner les deux premières attitudes.

Dans une étude de Randhawa et coll. (21), une série de vingt-deux patients atteints d'une néphropathie à polyomavirus BK est analysée. Douze patients auront une majoration du traitement immunosuppresseur occasionnant la perte du greffon dans un délai de 2 à 25 mois pour huit d'entre eux. Par contre, on ne dénombre aucune perte de greffon pour les patients ayant bénéficié d'une réduction de l'immunosuppression (Tableau III).

Cette attitude de réduction de l'immunosuppression rend toutefois plus aisée la survenue d'un rejet aigu. Une option éventuelle est l'arrêt des inhibiteurs de la calcineurine ainsi que celui du mycophénolate mofétil au profit d'une association sirolimus et corticostéroïdes. Wali et coll. (22) ont traité trois patients présentant une néphropathie à polyomavirus BK par cette association avec un bénéfice tant sur la fonction rénale que sur la virémie et la présence de «decoy cells» et cela sans occasionner d'épisode de rejet. Attendons cependant de plus grosses séries de patients.

En cas de co-existence d'une infection à polyomavirus BK et d'un rejet cellulaire, le recours à un traitement antiviral serait l'idéal. Malheureusement, aucun médicament de ce type n'a démontré son efficacité dans de grandes études menées *in vivo*. Les antiviraux classiques tels que l'acyclovir (Zovirax®), le gancyclovir (Cymevene®), la ribavirine (Rebetol®) et le foscarnet (Foscavir®) se sont révélés inefficaces. Les immunoglobulines polyvalentes (Sandoglo-

TABLEAU II. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE REJET CELLULAIRE ET NÉPHROPATHIE À POLYOMAVIRUS BK.

	<i>Néphropathie à polyomavirus</i>	<i>Rejet cellulaire aigu</i>
Dégénérescence tubulaire	= / -	= / -
Tubulite	peut être présent	++
Néphrite interstitielle	inégal mais +	±
Oedème	-	+
Vascularite	-	parfois présente
Infiltrat à neutrophiles	parfois présent	jamais présent
Glomérulonéphrite	rare	présente
Antigène T	+	-

TABLEAU III. EVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE SELON LA STRATÉGIE IMMUNOSUPPRESSIVE CHOISIE.

	Nombre de cas	Expression clinique	Immunosuppression	Evolution
Randhawa et al (21)	20	Rejet aigu: 19 Toxicité liée à l'inhibiteur de la calcineurine: 1	Majoration du traitement 12 patients Créatinine: 1,9 à 7 mg/dl Moyenne: 4,5 mg/dl	- Perte du greffon: 8/12 - Guérison virale définitive: 1/12 - Guérison virale transitoire: 3/12
			Diminution du traitement 8 patients  Créatinine: 1,7 à 6 mg/dl Moyenne: 2,4 mg/dl	Perte du greffon : 0/8 Guérison virale définitive: 3/8 Néphropathie chronique du transplant: 8/8
	2	Transplantectomie pour insuffisance rénale terminale	Traitement non modifié	

buline®) administrées empiriquement sont également sans effet (23). *In vitro*, l'acide rétinoïque, les inhibiteurs de l'ADNgyrase et le 5-bromo-2'-deoxyuridine semblent inhiber la réplication virale du polyomavirus BK, mais n'ont pas encore été testés chez l'homme. Le cidofovir (Vistide®), inhibant la réplication virale *in vitro*, commence à être utilisé *in vivo* avec un certain succès. Cet analogue nucléotidique de la cytosine est déjà utilisé chez l'homme pour le traitement de la rétinopathie à cytomégalovirus dans le SIDA. Cet antiviral a été testé en transplantation rénale sur 21 patients présentant une néphropathie à polyomavirus BK démontrée par histologie et par la présence d'ARN messager codant pour VP1 au niveau urinaire. En 2 à 12 semaines, quatre patients ont négativé leur virurie (24). Un autre cas de néphropathie à polyomavirus BK, traité par cidofovir et rapporté par Bjorng et coll. (25), ne permet pas de démontrer l'action antivirale du cidofovir en raison de la réduction concomitante de l'immunosuppression. Toutefois, l'utilisation du cidofovir (particulièrement sa néphrotoxicité) pose problème en pratique clinique courante.

Chez quatre patients atteints de néphropathie à polyomavirus BK, une étude récente menée à nouveau par Vats et coll. (26) a ainsi utilisé des doses de cidofovir réduite de 80 à 95 % par rapport à la dose habituellement recommandée. Outre une réduction de la posologie, les auteurs n'ont pas administré de probénécid dans le but d'obtenir des concentrations maximales de cidofovir au niveau du parenchyme rénal. Le traitement antiviral a été réalisé toutes les 2 à 3 semaines. La virurie a disparu en 4 à 12 semaines chez les quatre patients traités, soit après 1 à 4 doses de cidofovir. La fonction rénale s'est améliorée également bien que 2 patients aient récidivé une virurie à virus BK. Dans cette

étude, aucune complication liée à la néphrotoxicité du cidofovir n'est apparue.

Un autre antiviral potentiellement efficace contre le polyomavirus BK est la léflunomide (Arava®). Cette molécule immunosuppressive est utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Williams et coll. (27) ont traité 17 patients souffrant d'une néphropathie à polyomavirus BK entre juillet 2001 et avril 2004. L'association léflunomide - tacrolimus à faible dose y est comparée au traitement classique comprenant la triple association immunosuppressive : tacrolimus - mycophénolate mofétil - corticostéroïdes. De ces 17 patients traités, sept ont vu disparaître leur virémie et cinq même leur virurie. Cette molécule pourrait dès lors être utilisée dans le traitement de la néphropathie à polyomavirus BK avec toutefois un suivi rapproché des tests hépatiques vu son hépatotoxicité.

## EVOLUTION DE L'INFECTION

L'évolution de la néphropathie à polyomavirus BK est malheureusement le plus souvent défavorable, aboutissant à la perte du greffon rénal, soit par non contrôle de l'infection virale soit par rejet aigu apparu dans les suites de la réduction de l'immunosuppression. Les taux de perte de la greffe rénale vont de 45 % (23) à 67 % (21). Le problème se complique en plus par l'absence actuellement d'un traitement antiviral efficace et non néphrotoxique.

Envisager une retransplantation rénale après perte du premier greffon par néphropathie à polyomavirus représente un problème auquel est confrontée l'équipe de transplantation. Quelques cas de deuxième transplantation rénale ont, en effet, été rapportés dans ces conditions difficiles. Les conclusions sont contradictoires. Pour certains auteurs (28), la récurrence de la néphropa-

thie à polyomavirus BK est indiscutable et dans un délai relativement court. Pour d'autres (29), réaliser une retransplantation sans récurrence est possible à condition de regreffer après disparition urinaire des «decoy cells» et dans des conditions de charge virale en polyomavirus BK basse, voire nulle au niveau sanguin. Ces situations sont décrites encore trop rarement pour pouvoir affirmer la possibilité ou non de réaliser avec succès une deuxième transplantation rénale chez un patient ayant perdu la première greffe des suites d'une néphropathie à polyomavirus BK ainsi que pour déterminer les précautions à prendre.

## CONCLUSIONS

La néphropathie à polyomavirus BK est une cause de morbidité devenue importante en transplantation rénale. Cette infection ne semble pas spécifique à la greffe rénale. Des cas sont actuellement rapportés dans toute transplantation demandant une immunosuppression lourde (30). Son diagnostic bien que pouvant être suggéré par la présence des «decoy cells» ou par mise en évidence du génome viral au niveau urinaire ou sanguin n'est acquis avec certitude qu'après biopsie rénale. L'explosion de cette pathologie au cours de ces dix dernières années et l'absence de stratégie thérapeutique optimale laissent le clinicien face à un dilemme : réduire l'immunosuppression au risque de voir apparaître un rejet aigu, utiliser un traitement antiviral possédant une néphrotoxicité ou, pire, s'abstenir de tout changement thérapeutique avec poursuite inexorable de la destruction du parenchyme rénal par le polyomavirus BK. Actuellement, seul un diagnostic précoce de la néphropathie à polyomavirus BK permet l'adaptation du traitement immunosuppresseur en vue de protéger au mieux la fonction rénale du greffon. Une surveillance étroite du patient et de sa fonction rénale est bien sûr de mise.

## BIBLIOGRAPHIE

- Gardner SD, Field AM, Coleman DV.— New Human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*, 1971, **1**, 1253-1257.
- Moret H, Ingrand D.— Les polyomavirus humains. *Médecine thérapeutique*, 1997, **6**, 473-479.
- Geetha D, Tong BC, Racusen L.— Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation*, 2002, **73**, 1933-1936.
- Boubenider S, Hiesse C, Marchand S.— Post transplantation polyomavirus infection. *J Nephrol*, 1999, **12**, 24-29.
- Colvin RB, Mauiyyedi S.— Differential diagnosis between infection and rejection in renal allografts. *Transplant Proc*, 2001, **33**, 1778-1779.
- Gardner SD, Mackenzie EF, Smith C.— Prospective study of the human polyomavirus BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol*, 1984, **37**, 578.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M.— Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 488-496.
- Binet I, Nicleleit V, Hirsch HH.— Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation*, 1999, **67**, 918-922.
- Holman CJ, Van Burik JA, Hinrichs SH.— Specific detection of human BK polyomavirus in urine samples of immunocompromised patients. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, **10**, 66-69.
- Merlino C, Bergallo M, Gribaudo G.— Polyomavirus BK DNA quantification assay to evaluate viral load in renal transplant recipients. *J Clin Virol*, 2003, **28**, 265-274.
- Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF.— Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1309-1315.
- Ding R, Medeiros M, Dadhania D.— Non invasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK VP1 in urine. *Transplantation*, 2002, **74**, 987-994.
- Nicleleit V, Hirsch HH, Binet IF.— Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 1080-1089.
- Barri YM, Ahmadi I, Bonsb SM.— Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant*, 2001, **15**, 240-246.
- Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD.— Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int*, 2003, **64**, 665-673.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R.— Improved outcome of polyoma virus allograft nephropathy with early biopsy. *Transplant Proc*, 2004, **36**, 758-759.
- Hirsch HH.— Polyomavirus BK nephropathy: a (re)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant*, 2002, **2**, 25-30.
- Mengel M, Marwedel M, Radermacher J.— Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 1190.
- Moens V, Subramaniam N, Johansen B.— A steroid hormone response unit in the late leader of the noncoding control region of the human polyomavirus BK confers enhanced host cell permissivity. *J Virol*, 1994, **68**, 2393.
- Rocha PN, Plumb TJ, Miller SE.— Risk factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Clin Transplant*, 2004, **18**, 456-462.
- Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V.— Human polyoma-virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation*, 1999, **67**, 103-109.

22. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH.— BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation*, 2004, **78**, 1069-1073.
23. Nicleleit V, Hirsch HH, Zeiler M.— BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 324-332.
24. Vats AM, Saxena M, Randhawa P.— Role of quantitative viral load and cidofovir therapy in the management of BK virus nephropathy (abstract). *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 950.
25. Bjorang O, Tveitan H, Midtvedt K.— Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 2023-2025.
26. Vats A, Shapiro R, Randhawa PS.— Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*, 2003, **75**, 105-112.
27. Williams JW, Javaid B, Kadambi PV.— Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1157-1158.
28. Trofe J, Gaber LW, Stratta RJ.— Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Infect Dis*, 2003, **5**, 21-28.
29. Ramos E, Vincenti F, Lu WX.— Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation*, 2004, **77**, 131-133.
30. Limaye AP, Smith KD, Cook L.— Polyomavirus nephropathy in native kidneys of non-renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2005, **5**, 614-620.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège