

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
FACULTÉS DE MÉDECINE**

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1565

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Thomas SIMON**

le 14/09/2018

**Virémie à BK Virus post transplantation rénale pédiatrique  
Etude de la cohorte française de 2007 à 2017**

Directeur de thèse : Dr Julie PHARAMIN

**JURY**

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER	Président
Monsieur le Professeur Nassim KAMAR	Assesseur
Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER	Assesseur
Madame le Professeur Anne-Muriel GOMEZ-BROUCHET	Assesseur
Monsieur le Docteur Arnaud DEL BELLO	Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALVAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
<b>P.U. Médecine générale</b>		<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		<b>P.A Médecine générale</b>	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	<b>P.U. Médecine générale</b>	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale  
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.  
Pr WOISARD Virginie

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOI Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLBEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONC A Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emile	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA ML	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Cécile	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Arme-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Ladislav	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jili	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Cécile	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Dalphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr ABITTEBOL Yves  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan  
Dr LATROUS Léila

## **Serment d'Hippocrate**

*Sur ma conscience, en présence de mes maitres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale, de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.*



# Remerciements

## Merci à tous les médecins ayant participé à ma formation:

Tout d'abord, merci à toi **Stéphane**, qui m'a donné le goût dès mon externat à la fois de la néphrologie et surtout de la pédiatrie; pour tout ton enseignement qui je n'en doute pas me servira toujours dans les prochaines années. Merci pour les innombrables connaissances que tu m'as fait partager, et pour la qualité de ta pédagogie.

Et merci encore d'avoir accepté d'être le président de ce jury. Merci pour tout.

Merci au **Professeur Kamar**, pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse et pour la lecture de ce travail qui, je l'espère, vous aura plu.

Merci au **Professeur Pasquier**, pour votre présence dans ce jury, ainsi que pour votre expertise dans le domaine de la virologie dans la lecture de cette étude.

Merci au **Professeur Gomez-Brouchet**, pour avoir finalement pu être présente au sein de ce jury. Avec mes remerciements les plus sincères.

Merci au **Docteur Del Bello**, que je n'ai pas eu la chance de côtoyer, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Avec toute ma gratitude.

Merci à **toute l'équipe de la néphrologie pédiatrique de Toulouse**, Stephanie, Karine, Arnaud, Flavio pour votre accompagnement et tout ce que vous m'avez appris.

Merci à toi **Julie**, première co-interne et maintenant ma directrice de thèse, pour m'avoir encadré; une bonne façon de boucler la boucle. Merci pour ton aide et pour ton soutien, pour tes relectures nombreuses et toutes les améliorations que tu as pu fournir à ce travail.

Merci à **tous les services par lesquels je suis passé**; les équipes d'hématologie et de neurologie pédiatrique, l'équipe des urgences, de Néonatalogie et enfin de Réanimation pédiatrique, pour tout votre enseignement, et l'accompagnement envers les internes dont vous faites preuve au quotidien.

Merci au **service de pédiatrie du CH de Cahors**, Natalie, Hélène, Delphine et Thierry, avec qui j'ai énormément appris pendant ces deux semestres, et qui m'a permis de découvrir une autre pratique que celle très spécialisée du CHU.

Merci au **service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Necker**, de m'avoir permis de venir travailler au sein de cet hôpital et de parfaire mes connaissances en néphrologie pédiatrique.

Merci à **tous les autres services de néphrologie pédiatrique** qui ont bien voulu participer à ce travail, les services des CHU de Lille, Lyon, Bordeaux, Marseille, Nantes, Paris Trousseau, ainsi que du CHU Felix Guyon à St Denis Réunion.

Merci au **Docteur Mericq**, pour son aide en études statistiques.

Et merci à **tout le personnel para-médical**, infirmières, auxiliaires de puéricultrices, psychologues, diététiciennes pour votre travail au quotidien, pour votre dévouement envers les enfants et les familles. La pratique hospitalière ne serait rien sans vous.

Merci à tous mes co-internes de pédiatrie:

Caroline, que je vais retrouver bientôt, pour ton aide dans un premier semestre au CHU où l'adaptation n'est pas toujours facile; Elise, que j'espère revoir un jour à un congrès de néphro-pédiatrie.

Claire, Estelle, Lucie, Manon, avec qui j'aurai passé un semestre de Néonatal enrichissant.

Adéla, Ariane et Julie qui ont eu le mérite d'arriver à me supporter deux semestres complets.

Et merci à mes co-internes parisiens, Gladys, Iona, Léa, Margaux et Maud pour votre accueil et les bons moments passés ensemble.

Et enfin, merci à ma famille et mes amis :

Merci à mes parents, et à ma sœur, qui m'ont toujours soutenu depuis la première année de médecine et qui ont toujours été là .

Merci à mes deux meilleurs amis, Fabien et Victor, sans qui la vie serait probablement beaucoup moins drôle.

Mes amis de l'internat de Cahors, Sara, Gauthier, Nico, Arnaud, Simon, avec qui j'ai passé 6 mois inoubliables.

A tous mes amis que je ne cite pas, car il m'aurait fallu des dizaines de pages, mais qui se reconnaîtront évidemment.

Et enfin merci à toi, **Claire**, pour avoir toujours été là pour moi.

Et une pensée pour les enfants malades.



# Plan

I-Introduction.....	12
II-Généralités sur l'infection à BK.....	13
1.Epidémiologie.....	13
2.Rappels virologiques et pathogénie.....	13
a-Caractéristiques virologiques .....	13
b-Cycle de réplication du virus.....	14
c-Histoire naturelle de l'infection.....	15
3.Facteurs de risque.....	16
4.Diagnostic de l'infection à BK Virus chez les transplantés rénaux .....	17
5.Prise en charge.....	21
a-Levée de l'immunosuppression.....	21
b-Thérapeutiques adjuvantes.....	22
6.Evolution .....	23
a-Perte de fonction du greffon par la néphropathie à BK. Virus.....	23
b-Rejet .....	23
c)-Greffé ultérieure.....	24
7.Situation en pédiatrie.....	24
III-Matériels et méthodes .....	25
1.Objectifs de l'étude.....	25
2.Critères d'inclusion .....	25
3.Critères d'exclusion.....	25
4.Mode de recueil de données .....	25
5.Analyse des données .....	26
IV-Résultats .....	27
1.Etude descriptive.....	27
a-Caractéristiques des patients.....	27
b-Données thérapeutiques d'immunosuppression lors de la greffe.....	30
c-Délai de survenue, mode de diagnostic lors de la découverte de la virémie à BK Virus.....	30
d-Données thérapeutiques d'immunosuppression au diagnostic.....	32
e-Prise en charge thérapeutique et modification de l'immunosuppression.....	33
f-Traitements adjuvants.....	34
g-Evolution après traitement.....	34
h-Survenue du critère de jugement principal.....	37
2.Etude analytique.....	39
a-Analyse univariée.....	39
b-Analyse multivariée.....	46
V-Discussion .....	46

<u>1.Population concernée.....</u>	<u>46</u>
<u>2.Caractéristiques de l'infection.....</u>	<u>47</u>
<u>3.Traitement immunosuppresseur avant le diagnostic de virémie à BK Virus.....</u>	<u>47</u>
<u>4.Modifications du traitement immunosuppresseur après le diagnostic de virémie à BK Virus.....</u>	<u>47</u>
<u>5.Place du traitement adjuvant.....</u>	<u>48</u>
<u>6.Evolution de la fonction du greffon à distance de l'infection.....</u>	<u>48</u>
<u>7.Facteurs de risque d'évolution péjorative après une infection à BK Virus.....</u>	<u>49</u>
<u>VI-Forces et limites de l'étude.....</u>	<u>50</u>
<u>VII-Conclusion.....</u>	<u>51</u>

## **Liste des abréviations**

Ac : Anticorps

ADN : Acide Desoxyribo Nucléique

ARN : Acide Ribo Nucléique

BKV: BK Virus

BKVN : Néphropathie à BK Virus

CAKUT : Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cytomegalovirus

CNI : Inhibiteurs de la Calcineurine (Tacrolimus et Ciclosporine)

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DSA : Donor specific antigen

EBV : Epstein-Barr Virus

MMF : Mycophénolate Mofétil

PBR : Ponction-Biopsie rénale

PCR : Polymerase Chain Reaction

# I- INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique de l'enfant est rare mais sa prévalence est en augmentation depuis 20 ans, particulièrement avant 4 ans. Son incidence varie de 6 à 22 par millions d'habitants par an, selon les données. Elle est plus fréquente chez le garçon que chez la fille (sex-ratio 1,5 à 3 selon les études). Ses étiologies sont multiples et dominées par les malformations congénitales de l'arbre urinaire (CAKUT pour *Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract*) pour environ la moitié des cas, puis viennent les glomérulopathies pour environ 25% des cas.

En France, environ 120 enfants par an arrivent au stade d'insuffisance rénale terminale. A ce niveau, un traitement de suppléance, dialyse ou transplantation rénale, est nécessaire. On dénombre environ 100 greffes rénales pédiatriques par an.

La transplantation rénale est préférable à la dialyse, quelqu'en soit la technique (hémodialyse ou dialyse péritonéale). En effet, les patients transplantés présentent une espérance de vie plus longue, moins de complications, moins de contraintes sociales. Les complications cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité chez l'adulte dialysé. Les enfants transplantés ont une amélioration de leur espérance de vie d'environ 30 ans par rapport aux enfants dialysés, dans la tranche d'âge 0-14 ans, et de 25 ans pour la tranche d'âge de 15 à 19 ans. La transplantation est également avantageuse en terme de couts.

La durée moyenne d'une greffe rénale chez l'enfant est de 20 ans; ce qui sous-entend qu'une deuxième transplantation sera nécessaire pour la majorité des patients transplantés à l'âge pédiatrique. Une deuxième greffe est alors souvent plus difficile, d'une part en raison de la sortie du patient de la liste de greffe réservée aux enfants, et également à cause d'une possible immunisation lors de la première greffe.

Etre transplanté n'est toutefois pas sans contraintes; cela implique la prise quotidienne et à heures strictes d'un traitement immunosuppresseur, potentiellement responsable d'effets indésirables, ainsi que le suivi de règles hygiéno-diététiques et de néphroprotection. Le suivi sera également rapproché et au long cours.

En outre, la transplantation rénale expose à des complications, qui peuvent être d'ordre vasculaires (notamment thromboses artérielle ou veineuse à la phase aigüe pouvant conduire à la perte du greffon), immunologiques (rejet aigu ou chronique), carcinologiques (risque lié à l'immunosuppression) et infectieuses (infections bactériennes liées à l'immunosuppression, mais également virales avec infections à CMV et EBV).

Parmi ces complications, la néphropathie à BK virus est rare mais grave, pouvant conduire à la perte du greffon. Sa prise en charge n'est pas encore clairement codifiée, et son traitement

ne fait pas l'objet d'un consensus. La grande majorité des études sur le sujet sont réalisées chez l'adulte, et les données pédiatriques sont rares.

Nous souhaitons faire une description épidémiologique de cette complication en pédiatrie afin de mieux connaître la population touchée et évaluer le devenir des greffons rénaux.

## **II- Généralités sur l'infection à BK virus**

### **1. Epidémiologie**

Le BK Virus est un virus de la famille des Polyomavirus, famille comprenant également le JC Virus et le Simian Virus 40 (Sv40). Sa prévalence est importante dans la population générale, de l'ordre de 80%, et l'infection survient le plus souvent initialement dans l'enfance ou l'adolescence, par voie aérienne principalement (1). La primo-infection est généralement asymptomatique, ou prend la forme d'une infection respiratoire haute, mais il se réactive principalement dans un contexte d'immunodépression sévère; son potentiel pathogène s'exprime particulièrement chez le transplanté rénal, et il est responsable de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques lié à la spécificité du virus vis-à-vis des cellules tubulaires rénales, pouvant conduire dans un nombre important de cas à la perte du greffon.

Il a été isolé la première fois en 1971 à partir de l'urine d'un homme de 39 ans suivi pour une insuffisance rénale terminale dans un contexte de greffe rénale, et dont les initiales étaient BK. Il peut être divisé en 4 sous types, de I à IV, le sous type I étant le plus fréquent et le plus répandu dans le monde. Sa transmission se fait de façon aérienne, mais également de façon féco-orale, ainsi que par le sperme, la transfusion ou la transplantation d'organes (2).

### **2. Rappels virologiques et pathogénie**

#### a- Caractéristiques virologiques

Comme les autres polyomavirus, le BK Virus est constitué d'un ADN bicaténaire d'environ 5000 paires de bases, entouré d'une capsule icosaédrique (2,3). Son génome comporte 3 régions (Image 1):

- la région précoce qui comporte la portion de génome transcrite, avec deux protéines de régulation, l'antigène T et l'antigène t.
- la région tardive, cette dernière codant notamment pour les protéines de capsid VP1 ( la protéine principale), VP2 et VP3, ainsi que la protéine non structurale Agno.

- la région régulatrice non codante ( NCCR pour *non coding control region*), entre la région précoce et la région tardive.

Il ne possède pas dans sa machinerie d'ADN polymérase, ce qui implique qu'il utilise les cellules infectées pour la réplication de son ADN.

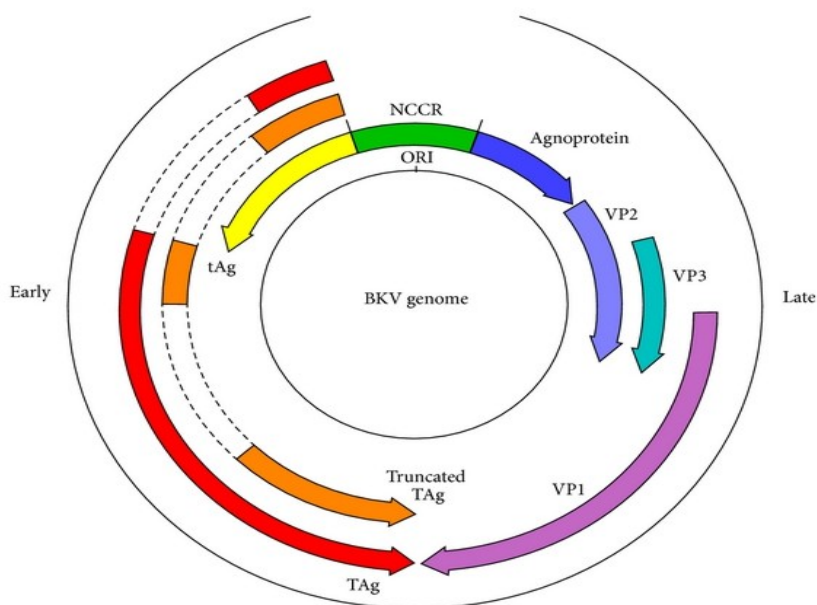


Image 1-Génome du BK Virus

## b- Cycle de réplication du virus

La première étape de l'infection correspond à l'attachement de VP1 aux récepteurs de la cellule infectée, au niveau de gangliosides polysialylés sur la surface membranaire. S'ensuit alors une phase d'internalisation par endocytose, puis un transport jusqu'au cytosol via le reticulum endoplasmique, probablement par la voie des microtubules (4). Puis le génome viral est transporté dans le noyau pour être répliqué, via l'utilisation de VP2 et VP3 et de la voie d'importation utilisant des pores nucléaires importine  $\alpha$  (5). Le génome viral est alors transcrit dans le noyau à l'aide de la machinerie cellulaire de la cellule hôte. Les protéines virales VP1, VP2 et VP3 sont traduites dans le cytoplasme, puis importées dans le noyau, et de nouvelles particules virales sont alors formées. On estime que les nouveaux virions apparaissent dans le noyau de la cellule hôte environ 48h après l'infection (6). Le mode de transfert de ces nouvelles particules virales en dehors de la cellule est toutefois encore mal compris.

### c- Histoire naturelle de l'infection

Après la primo-infection, le virus persiste à l'état latent dans les lymphocytes B, les cellules tubulaires rénales et les cellules urothéliales.

Sa réactivation se manifeste dans un premier temps par une virurie, secondaire à une nécrose et une inflammation locale au niveau de la cellule tubulaire, généralement asymptomatique, mais qui évolue vers une destruction de la membrane basale tubulaire, avec une propagation dans l'espace péri-tubulaire jusqu'aux capillaires et donc un passage du virus dans le sang, avec une virémie (7). Le risque à plus long terme est alors une néphropathie tubulo-interstitielle. Cette dernière survient principalement dans les 6 mois post-transplantation (8). Le pouvoir pathogène de ce virus s'exprime alors essentiellement chez le transplanté rénal.

Sur le plan immunologique, il semblerait que la réponse vis-à-vis du BK virus et l'évolution vers une néphropathie soit guidée par l'immunité cellulaire et non humorale; en effet, les taux d'anticorps anti-BKV chez les personnes développant une néphropathie ne sont pas différents. A contrario, la réponse immunitaire cellulaire, et notamment via les lymphocytes T productrices d'interféron gamma, semble essentielle dans la réponse contre le BK Virus, et un taux faible de ces cellules est corrélé avec une évolution vers la néphropathie (9). Le taux de ces cellules peut être mesuré, et notamment les lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre le grand antigène T du BK Virus (10). L'intérêt dans la prise en charge des infections à BK Virus en pratique courant est encore à démontrer.

Mais certaines études montrent effectivement un taux abaissé de cellules T productrices d'interféron anti-BK Virus lors de la virémie, alors que ce taux atteint un niveau comparable à celui des volontaires sains après la diminution de l'immunosuppression et la clairance de la virémie (11). Leur activité lytique mesurée in vitro est également présente, alors qu'elle n'est pas détectable dans les cellules avant le traitement.

Des réponses cellulaires émergentes vis-à-vis spécifiques à la protéine VP1 reflètent également la dynamique de la virémie BK Virus; en effet, la sécrétion d'interféron gamma dirigée contre cette protéine devient détectable quand la charge virale est en décroissance (11,12). Il en est de même pour la réponse immunitaire cellulaire contre le grand antigène T. Cette réponse immunitaire cellulaire semble prédominer via les lymphocytes T CD4+ plutôt que CD8+. Monitorer ce type de réponse en fonction de la charge virale pourrait à terme permettre d'évaluer l'équilibre de l'immunosuppression et ainsi pouvoir guider sa diminution.



### 3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont peu identifiés, à fortiori chez l'enfant; la séronégativité du receveur vis-à-vis du BK Virus avec un greffon de receveur séropositif semble toutefois être un facteur de risque de développer une néphropathie à BK Virus (13,14). Mais selon les centres, le statut donneur/receveur vis à vis du BK Virus n'est pas toujours évalué en pré-greffe.

La probabilité de développer une virurie chez le receveur augmente également de façon parallèle au taux d'anticorps anti-BK Virus du donneur en pré-greffe (14); elle survient également de façon plus précoce si le donneur est séropositif vis à vis du BK Virus. En effet, un taux élevé de ces anticorps accroît le risque de développer la maladie chez le receveur.

La néphropathie à BK Virus semble également plus fréquente chez les receveurs de sexe masculin, ou les greffes à partir de donneurs vivants (15).

En ce qui concerne l'immunosuppression, un traitement d'induction par thymoglobuline paraît associé à un risque plus important de survenue de néphropathie à BK Virus, même si son utilisation est maintenant beaucoup moins habituelle et principalement limitée aux sujets immunisés (9,15). Un traitement d'entretien par Tacrolimus, à fortiori si il est associé à un traitement par MMF, majore également ce risque, et surtout lorsque son taux résiduel est supérieur à 20 ng/ml (15,16,17). Il n'y a en revanche pas à priori de différence significative entre l'utilisation du Tacrolimus ou de la Ciclosporine (17), et ni entre le MMF par rapport à l'Azathioprine. Le Tacrolimus semble toutefois favoriser une virémie plus prolongée que la Ciclosporine.

Une incompatibilité HLA donneur-receveur est également un facteur de risque de néphropathie à BK virus, lié plutôt au fait que cela favorise un rejet du greffon et une libération de facteurs inflammatoires qui font le lit du développement du BK Virus (16).

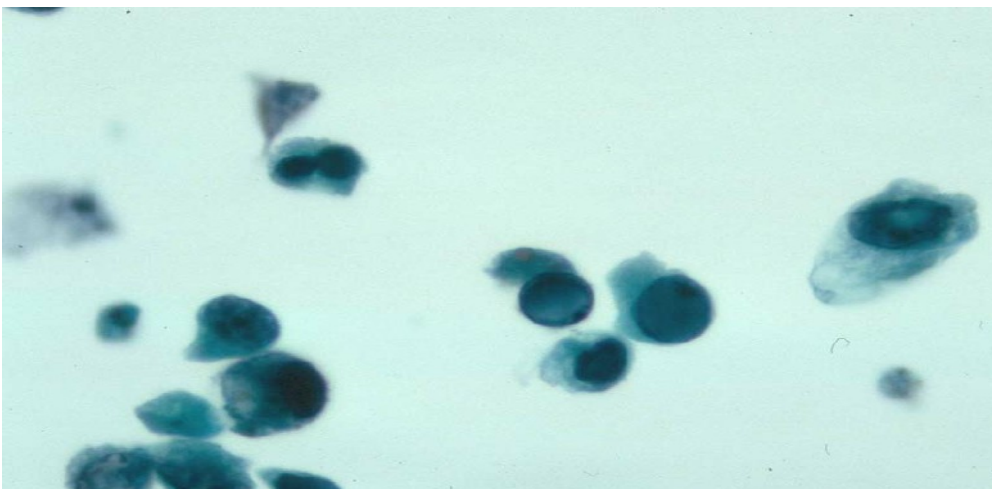
Une étude a montré que l'absence de HLA C7 était un facteur de risque de virémie prolongée, rendant possible le fait que cet allèle joue un rôle dans la défense immunitaire cellulaire contre le BK Virus (14), par présentation d'antigène ou activation des cellules Natural Killers. Cette étude reste à confirmer sur d'autres échantillons, mais ce genre de résultat pourrait permettre de stratifier le risque en fonction du statut HLA des receveurs et ainsi accroître la surveillance chez ces patients et instaurer des mesures thérapeutiques plus précocement.

Enfin, un antécédent de rejet aigu est également un facteur de risque de néphropathie à BK Virus (8).

Sa survenue est dans la majorité des cas le fruit de facteurs surajoutés complémentaires.

#### 4. Diagnostic de l'infection à BK virus chez les transplantés rénaux

La réactivation virale est caractérisée dans un premier temps par l'émission dans les urines du patient infecté de cellules dites leurres (*decoy cells*), portant des inclusions du virus (18). Cette excrétion n'est pas spécifique du transplanté rénal mais peut se voir également chez la femme enceinte ou les patients porteurs d'un cancer ou d'un diabète. Elle est généralement asymptomatique et ne s'accompagne pas d'une dégradation de la fonction rénale. Elles sont classiquement retrouvées sur une cytologie urinaire avec une coloration de Papanicolaou, et elles sont, en cas de plus de 10 cellules par lame, constamment présentes dans les cas de néphropathie à BK Virus. Elles ont un noyau très arrondi, avec une margination de la chromatine et des inclusions virales en verre dépoli (Image 2). Elles peuvent mimer des cellules malignes (d'où leur nom de cellules leurres).



*Image 2-Cellules leurres en microscopie optique*

L'étape suivante correspond à la virurie, diagnostiquée par la PCR urinaire, significative au-delà de  $10^7$  copies/ml pour la détection de l'ADN viral, certaines études utilisant également une limite de  $10^{10}$  copies/ml. La mesure de l'ARN messenger de la protéine VP1 peut également être réalisée pour prédire le risque de néphrite à BK Virus, avec une valeur seuil de  $6,5 \times 10$  VP1 ARN par nanogramme d'ARN total, et permettrait de diagnostiquer une réplication active (19). Enfin, la microscopie électronique peut permettre de détecter le virus dans des échantillons d'urines. Cette étape est également asymptomatique, et peut se voir également dans la population générale, chez le diabétique, le VIH ou certaines chimiothérapies. Elle

concerne 20 à 40% des transplantés rénaux. Elle peut être intermittente, mais dans les cas de néphropathies à BK virus elle tend à perdurer.

La réplication virale intense conduit alors à une virémie, objectivée par une PCR BKV sanguine supérieure à  $10^4$  copies/ml. Elle fait suite à une virurie ayant persisté des semaines ou des mois, et son augmentation progressive au cours du temps suggère la survenue d'une détérioration de la fonction rénale (20). La virurie précède en général la virémie d'une durée moyenne de 4 semaines (21).

La virémie est également un indicateur de la dynamique de la maladie; en effet, elle se positive avant les lésions histologiques (en moyenne 2 à 6 semaines), et elle se négative une fois la néphropathie résolue après diminution de l'immunosuppression (22). Elle permet de guider le diagnostic et la réponse au traitement. Elle diminue également dans les néphropathies à BK virus en phase terminale, avant la perte définitive du greffon (20); parallèlement, une néphrectomie dans un contexte de néphropathie à BK Virus entraîne également une diminution de la virémie (23), ce qui montre que la virémie est liée à la réplication dans le greffon rénal.

Une virémie significative ( $> 10\ 000$  copies/ml), croissante et persistante (en général plus de 3 semaines) permet de définir une néphropathie à BK Virus présomptive (8,24).

Le diagnostic de certitude repose sur la ponction-biopsie rénale. L'histologie recherche un effet cytopathologique du virus, et retrouve des lésions prédominant au niveau de la médullaire, au niveau des tubes collecteurs et des tubes contournés distaux (25), avec un infiltrat inflammatoire interstitiel diffus, composé principalement de cellules lymphocytaires, avec une nécrose au niveau des tubes infectés (tubulite). L'examen est complété par une étude immunohistochimique, en utilisant l'anticorps antiSV40, qui met en évidence des cellules tubulaires infectées, et qui peut également être utilisé sur la cytologie urinaire. Les lésions histologiques d'inflammation tubulaire sont parfois difficiles à différencier d'un rejet aigu médié par les lymphocytes T. Une immunocoloration montrant une prédominance de lymphocytes CD20, associé à une diminution des lymphocytes T cytotoxiques oriente vers une néphropathie à BK Virus (26). Il paraît crucial de faire la différence car la prise en charge agressive vis-à-vis d'un rejet aigu peut précipiter une néphropathie à BK Virus. L'atrophie tubulaire prédomine dans la néphropathie à BK Virus par rapport au rejet aigu.

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic, les lésions étant focales, surtout au début de la maladie (24); il est alors important d'interpréter les résultats histologiques en fonction des autres marqueurs viraux (cellules leurres, virurie, virémie).

De même, la clairance de la maladie permettra la régression histologique des changements cytopathologiques viraux (24).

Plusieurs études ont permis d'énoncer une classification histologique des néphropathies à BK Virus; la conférence de Banff de 2009 a notamment classé la maladie en 3 stades : A (changements précoces, sans nécrose des cellules tubulaires épithéliales), B (néphropathie active avec nécrose tubulaire induite par voie virale) et C (modifications sclérosantes tardives) (27). Elle utilise la classification de Banff pour décrire les lésions associées (Image 3). Elle met toutefois peu l'accent sur le degré d'inflammation à l'étude anatomo-pathologique et n'est pas tou-

jours reproductible (28). Elle faite elle-même suite à une première classification de 2004 (24) qui séparait la néphropathie à BK Virus en 3 profils également : a (changements viraux cytopathiques avec une inflammation nulle ou négligeable ou une atrophie tubulaire), b (changements cytopathologiques viraux avec une inflammation interstitielle significative et une atrophie des tubules rénaux) et c (rares changements cytopathologiques viraux dans les tubules atrophiques, dans un contexte d'atrophie / fibrose tubulaire étendue et d'inflammation chronique, néphropathie étendue) ; le profil b est lui même séparé en 3 catégories selon l'étendue des lésions (inférieure à 25%, entre 25 et 50% ou supérieure à 50%). Dans cette étude, l'inflammation tubulaire présente au moment du diagnostic était associé à un risque accru de perte de greffon.

Stage A (early)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Viral replication with intranuclear inclusion bodies and/or positive SV40 T antigen immunohistochemistry or in situ hybridization signals</li> <li>▪ No or minimal tubular epithelial cell lysis</li> <li>▪ No denudation of tubular basement membranes (no viral ATN)</li> <li>▪ Banff chronicity scores &lt; ci3 and ct3</li> </ul>
Stage B (florid changes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marked viral replication in cortex and/or in medulla</li> <li>▪ Marked tubular epithelial cell lysis</li> <li>▪ Marked denudation of tubular basement membranes (virally induced ATN in one or more tubular cross sections)</li> <li>▪ Banff chronicity scores &lt; ci3 and ct3</li> </ul>
Stage C (late sclerosing changes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Minimal to marked viral replication in cortex and/or medulla</li> <li>▪ Banff chronicity scores = ci3 and ct3</li> </ul>

*Image 3-Banff Working Proposal 2009. Classification en 3 stades A,B et C de la néphropathie à BK Virus*

De façon plus récente, une large étude de cohorte a permis d'établir une nouvelle classification en 3 stades, en fonction de deux paramètres impliqués de façon significative dans la dégradation de la fonction rénale et la perte de greffon dans les deux années qui suivent le diagnostic, que sont le niveau de répllication virale intra-tubulaire (présence d'inclusions virales intratubulaires ou positivité du marqueur SV40, gradée en 3 stades, selon le pourcentage de tubules at-

teints, inférieur à 1%, entre 1 et 10%, supérieur à 10%) et le score ci de Banff (lésions chroniques de fibrose interstitielle). Cette classification permet d'évaluer le devenir des greffons, la survie de la greffe étant plus importante dans le groupe 1 (29). Elle est reportée dans l'image 4.

Biopsy-Proven PVN <sup>a</sup> Class 1		Biopsy-Proven PVN <sup>a</sup> Class 2		Biopsy-Proven PVN <sup>a</sup> Class 3	
pvl	Banff ci Score	pvl	Banff ci Score	pvl	Banff ci Score
1	0-1	1	2-3	—	—
—	—	2	0-3	—	—
—	—	3	0-1	3	2-3

*Image 4-Nickeleit et al. Journal of the American Society of Nephrology, n° 2 (février 2018): 680-93. Classification en 3 stades 1,2 et 3 de la néphropathie à BK Virus.*

L'évolution naturelle est représentée sur l'image 5. L'aggravation de la fonction rénale survient en moyenne 12 mois après la transplantation (20).

Des analyses moléculaires sur les biopsies d'allogreffe peuvent aider à faire la distinction entre néphropathie du BK Virus et rejet aigu; en effet, des analyses par PCR sur les transcrits de gènes responsables de la formation de fibrose montrent un taux supérieur de ces gènes dans le cadre d'une néphropathie à BK Virus par rapport aux biopsies de rejet aigu. De plus, les marqueurs mésenchymateux sont également plus élevés dans les biopsies de néphropathie à BK Virus, alors que la transformation épithélio-mésenchymateuse est de plus en plus considérée comme un processus qui intervient dans la dégradation progressive de la fonction rénale post-transplantation (30). Ceci suggère donc un lien entre cette transformation épithélio-mésenchymateuse et la perte de la greffe chez ces patients. L'essentiel des méthodes diagnostiques et ainsi que leur intérêt ont été étudiés et sont rapportés dans le tableau 1 (31).

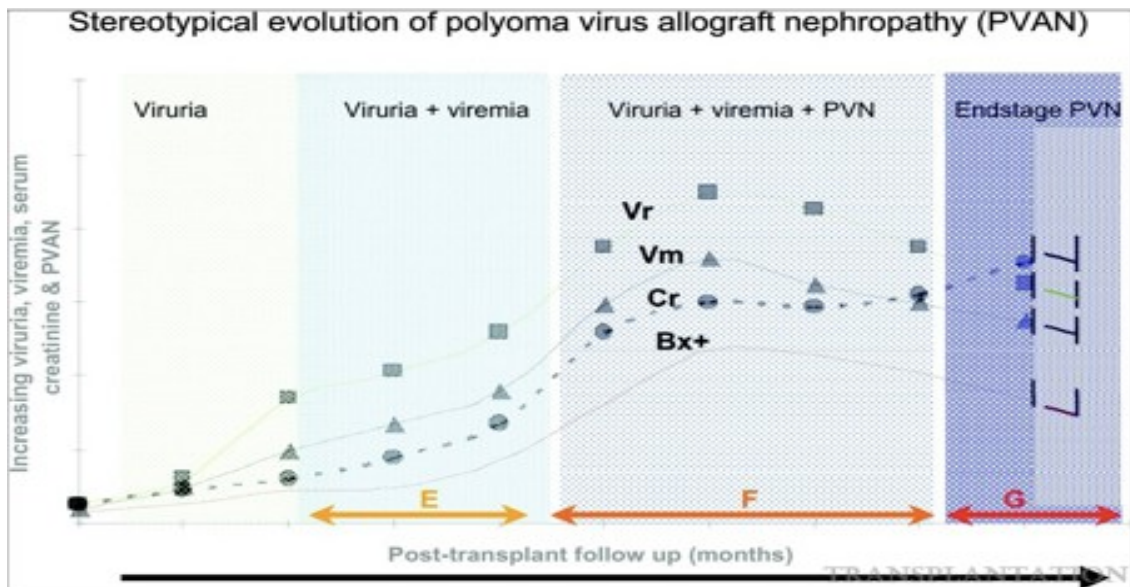


Image 5-Ramos and al. *Transplantation* 87, n° 5 .2009: 621–630. Evolution naturelle de la néphropathie à BK Virus.

	Valeurs	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	Sensibilité	Spécificité
Recherche de cellules leurres (decoy cells)	> 10 cellules par lame	16%	100%	100%	81%
Virurie BK virus	> 10 <sup>7</sup> /ml	27%	100%	100%	92%
Virémie BK virus	> 10 <sup>4</sup> copies/ml	55%	100%	100%	97%
ARNm de la protéine VP1	6,5 x 10 VP1 ARN/ ng d'ARN total	Encore à l'étude			

Tableau 1-Valeurs statistiques des différentes méthodes diagnostiques de la BKVN

## 5. Prise en charge

### a- Levée de l'immunosuppression

La prise en charge se traduit constamment par une balance entre le traitement du BK Virus, le maintien de la fonction rénale et la crainte du rejet aigu.

Pour rappel, le niveau d'immunosuppression peut s'estimer avec les dosages médicamenteux; le taux résiduel de Tacrolimus désiré est en général de 10 à 15  $\mu\text{mol/l}$  le premier mois post-greffe, aux alentours de 10  $\mu\text{mol/l}$  le deuxième mois post-greffe et de 5 à 10  $\mu\text{mol/l}$  après 2 mois de greffe. L'objectif de l'AUC du MMF est entre 30 et 60  $\text{mg.l/h}$ . Le résiduel de Ciclosporine, qui se dose 2h après la prise (T2) doit être compris entre 1400 et 1500  $\text{ng/ml}$  jusqu'à J30 post-greffe, entre 1000 et 1200  $\text{ng/ml}$  de J30 à J90 et entre 700 et 900  $\text{ng/ml}$  après J90 post-greffe. Enfin, les taux d'inhibiteurs de mTOR visés se situent entre 5 et 15  $\mu\text{g/l}$  pour le Sirolimus et de 3 à 8  $\mu\text{g/l}$  pour l'Everolimus. Bien sur, ces équilibres sont à mettre en balance avec le risque de rejet, les signes de toxicité médicamenteuse et également les PCR virales contrôlées régulièrement.

Le traitement est essentiellement basé sur une diminution de l'immunosuppression, sans qu'aucun schéma de décroissance n'ait été clairement établi, le risque étant toujours de favoriser un rejet aigu.

Malheureusement, actuellement, la prise en charge consiste principalement en un traitement d'une néphropathie déjà établie, dont l'évolution est péjorative dans un grand nombre de cas.

Une surveillance très rapprochée de la virémie BK associée à une diminution très précoce de l'immunosuppression de façon pré-emptive, dès l'apparition de la virémie, peut permettre une résolution de cette virémie chez la majorité des patients (17,11), et ainsi permettre d'éviter la néphropathie à BK Virus. A contrario, la clairance de la virémie devient difficile dès lors qu'elle devient prolongée.

Les inhibiteurs des calcineurines (Tacrolimus) sont les principaux responsables de l'inhibition de la réponse cellulaire des lymphocytes T spécifiques du BK Virus; en effet, au delà d'un taux résiduel de 6  $\text{ng/ml}$ , plus de 50% de cette réponse est inhibée *in vitro*, alors que pour des taux inférieurs à 3  $\text{ng/ml}$ , cette inhibition diminue à un niveau inférieur à 30% (32). La stratégie souvent adoptée est alors de diminuer les inhibiteurs des calcineurines en priorité (8).

Plusieurs schémas de modification de l'immunosuppression ont été évalués; l'arrêt complet des anticalcineurines avec un switch pour un inhibiteur des mTor (Sirolimus) a semblé montrer une meilleure efficacité dans la prise en charge de la néphropathie à BK Virus que la diminution de posologie de plusieurs immunosuppresseurs (Tacrolimus et MMF) (33).

A contrario, une étude montre une élimination de la virémie BK avec des diminutions du Tacrolimus et du Mycophénolate Mofétil de 41% et 44%, respectivement (34). Dans une autre étude, il a été choisi d'arrêter en priorité les anti-métabolites (MMF) avant de diminuer secondairement les anticalcineurines en cas de persistance de la virémie (31).

D'une façon générale, il semble que la prise en charge doit consister en une diminution de l'immunosuppression de façon globale et non un arrêt d'un médicament de façon spécifique (8). L'identification rapide et la prise en charge précoce sont la clef de la réussite du traitement.



## b- Thérapeutiques adjuvantes

Des thérapeutiques antivirales ont pu être essayés, mais toujours conjointement à une diminution de l'immunosuppression.

Le Leflunomide, initialement un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique, a été utilisé dans le traitement de la néphrite à BK Virus, via son métabolite actif, le A77 1726 (35). Il semble avoir montré son efficacité en cas de dosage sanguin à un taux supérieur à 40µg/ml, mais il a été utilisé conjointement à une diminution des posologies des immunosuppresseurs, ce qui rend difficilement interprétable la part d'effet direct du médicament.

Le Cidofovir, un antiviral utilisé dans la rétinite à Cytomegalovirus, a pu être utilisé avec des résultats favorables, mais également conjointement à une baisse de l'immunosuppression (36). Il est toutefois néphrotoxique. Sa prodrogue, le brincidofovir, semble moins toxique.

Les fluoroquinolones, antibiotiques connus pour posséder des propriétés antivirales in vitro, ont également été étudiées pour diminuer la virémie BK (37). Chez 39 patients transplantés rénaux randomisés en deux groupes Levofloxacin versus placebo, avec une baisse de l'immunosuppression identique dans les deux groupes, aucune efficacité de ce traitement n'a pu être démontrée.

Les immunoglobulines intraveineuses semblent également permettre une clairance virale et une amélioration de la fonction rénale, mais également toujours en association avec une diminution des traitements immunosuppresseurs (38).

Aucun essai randomisé et prospectif n'a été réalisé pour l'ensemble de ces thérapeutiques.

## 6. Evolution

### a- Perte d'allogreffe

La prévalence de la néphropathie à BK Virus varie selon les études mais se retrouve aux alentours de 8% (4 à 10%), alors que cette prévalence est respectivement de 13% et de 30% pour la virémie et la virurie (39). L'évolution montre que 40 à 60% de ces néphropathies évoluent vers une perte progressive du greffon (39,40). Avant la possibilité de réaliser des tests diagnostiques non invasifs, l'atteinte liée au BK Virus était systématiquement découverte tardivement et conduisait à l'échec de l'allogreffe dans 90% des cas (31).

La réduction de l'immunosuppression seule semble être la prise en charge idéale, et l'étape clé est la détection précoce d'une virémie BK soutenue, car le diagnostic au stade de néphropathie d'allogreffe établie rend la prise en charge thérapeutique moins efficace. De plus, une clai-

rance de la charge virale après réduction de l'immunosuppression peut ne pas être suffisante pour améliorer la fonction rénale; en effet, plus de 50% des patients continuent à voir la créatininémie augmenter (41), malgré la diminution de la charge virale.

Le diagnostic précoce et une prise en charge pré-emptive, dès le stade de virémie prolongée, permet une clairance virale chez plus de 80% des patients et représente l'enjeu principal dans cette pathologie (20).

#### b- Rejet

La baisse de l'immunosuppression a de fait pour effet de favoriser le rejet aigu; selon les études, le taux de rejet aigu peut augmenter jusqu'à 18% (42,43,20). Il répond en général de façon favorable à des bolus de corticothérapie.

#### c- Greffe ultérieure

Bien que les études réalisées concernent des petits effectifs, il semblerait que la retransplantation dans les cas de pertes de greffon secondaires à une néphropathie à BK Virus soit possible et efficace, sous réserve d'avoir une cytologie urinaire du BK Virus négative avant sa réalisation (44). Le taux de récurrence sur une greffe ultérieure n'est pas plus important que la normale, avec un traitement immunosuppresseur standard.

### 7- Situation en pédiatrie

Chez l'enfant, le nombre d'études consacrées à la néphropathie à BK Virus est faible, et les études concernent de petits effectifs (11,45-48).

La prévalence de la maladie est similaire aux études adultes, entre 3 et 6% (48). Le diagnostic de cette pathologie semble se faire de façon similaire, avec dépistage régulier de la virémie lors de la surveillance des transplantés. La réalisation d'une ponction-biopsie rénale semble être plus fréquente que chez l'adulte. La prise en charge est également comparable, avec de façon systématique une diminution de l'immunosuppression. Toutefois, les éventuels traitements

adjuvants ont été évalués chez l'adulte, et très peu de données sur ce sujet existent chez l'enfant. Le Cidofovir a été utilisé dans trois études (45, 47, 49), à faible dose.

L'étude des facteurs de risque d'infection à BK Virus chez l'enfant a pu être réalisée; les deux seuls retrouvés sont l'utilisation de MMF comme traitement immunosuppresseur et la séronégativité vis à vis du BK virus chez le receveur (45), ce dernier facteur étant relevé également dans une autre étude (48). Comme relevé précédemment, l'étude sérologique du BK Virus chez le donneur et le receveur n'est pas toujours réalisée en routine. Les autres données de greffe (âge à la transplantation, sexe, néphropathie initiale, nombre de greffes antérieures, statut HLA ou utilisation des autres traitements immunosuppresseurs ) n'ont pas été corrélées avec une majoration du risque.

### **III- Matériels et méthodes**

#### **1- Objectif de l'étude**

Notre travail est une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, portant sur les enfants transplantés rénaux en France ayant présenté une virémie à BK Virus entre 2007 et 2017.

L'objectif principal est de décrire l'épidémiologie, le type de prise en charge et l'évolution de l'infection à BK Virus en transplantation rénale pédiatrique.

Les objectifs secondaires sont de déterminer les facteurs pronostiques exposant à une perte de fonction du greffon dans ce contexte.

#### **2- Critères d'inclusion**

Nous avons inclus les enfants de moins de 18 ans transplantés rénaux entre 2007 et 2017, ayant présenté une infection à BK Virus objectivée par une virémie positive et supérieure à  $10^4$  copies/ml.

### 3- Critères d'exclusion

Les sujets présentant un nombre important de données manquantes ont été exclus de l'étude.

### 4- Mode de recueil des données

Les dossiers des patients ont été obtenus à partir de la base de données de l'agence de la bio-médecine, à partir de la liste des complications post-transplantation rénale chez l'enfant et l'item 105 « infections du greffon »; les patients ayant présenté une néphropathie à BK Virus ont alors été isolés à partir de l'étude des dossiers ou à partir de la base de données CRISTAL.

Les données épidémiologiques comprenaient le sexe et l'âge de l'enfant, la néphropathie initiale ayant conduit à la transplantation, ainsi que les données morphologiques au diagnostic (poids, taille). Le type de donneur (vivant/cadavérique) ainsi que la notion de mise en dialyse préalable à la greffe étaient relevés.

Sur le plan immunologique, les compatibilités et incompatibilités HLA étaient étudiées ainsi que l'éventuelle présence d'anticorps antiHLA préalables à la transplantation. Les notions de reprise retardée de fonction de greffe, de primo-infection EBV ou CMV ainsi que d'un rejet avant l'apparition de la virémie BK étaient relevées.

Le traitement immunosuppresseur lors de l'induction et au long cours était évalué, et l'équilibre de ces traitements avant le déclenchement de la néphropathie était noté à l'aide de taux résiduels ou d'aire sous la courbe selon le type de traitements.

Les données au moment du diagnostic (circonstances du diagnostic, fonction rénale et charge virale) étaient relevées, avec les évaluations anatomo-pathologiques. L'effet cytopathologique est défini par la présence d'inclusions virales intracellulaires.

La prise en charge thérapeutique initiale ainsi que ses modalités étaient décrites; et enfin, le suivi avec l'évolution étaient rapportés sur une période de 2 ans maximum (Débit de filtration glomérulaire, charge virale et protéinurie à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans) et notamment l'éventuelle perte du greffon (mise en dialyse), l'apparition de DSA, ou la survenue d'un rejet de greffe, ainsi que leurs délais respectifs. Le taux de survie du greffon à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans était relevé.

L'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

### 5- Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel StatiS et du logiciel pvalue.

Les données descriptives sont analysées avec des valeurs de médiane, moyenne, écart-types, extrêmes. Les données de survie sont analysées en analyse univariée par des tests de Fisher, t

Student ou de Mann-Whitney en fonction des cas. Les courbes de survie sont réalisées avec le modèle de Kaplan-Meier.

Le critère de jugement principal est un critère de survie du greffon défini par la perte du greffon (mise en dialyse) ou une diminution du débit de filtration glomérulaire de plus de 30%.

## **IV- Résultats**

### 1- Etude descriptive

Au total, 26 enfants des centres des CHU de Lille, Lyon, Bordeaux, Marseille, Nantes, Paris Trousseau et Paris Necker, Toulouse ainsi que du CHU Felix Guyon à St Denis Réunion et ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre 2007 et 2017 ont été inclus dans l'étude.

1 enfant a été exclu de l'étude pour manque de données. Les dossiers de 25 enfants ont alors été étudiés.

#### a- Caractéristiques des patients

L'âge moyen au moment de la greffe était de 10,3 ans (2-18 ans); il y avait 9 filles (36%) et 16 garçons (64%). Le suivi moyen a été de 16,6 mois (1-24 mois).

L'essentiel des caractéristiques des enfants est représenté dans le tableau 2.

<b>Age au moment de la transplantation (années)</b>	10,3	(2-18)
<b>Sexe (F/G)</b>	9/16	
<b>Ère greffe</b>	23 (92%)	
<b>Type de donneur décédé /vivant</b>	19/6	
<b>Dialyse avant la greffe</b>	20 (80%)	
<b>Présence d'anticorps antiHLA avant greffe</b>	8 (32%)	
<b>Mismatches HLA</b>		
- A, 0/1/2/3/4	0/3/11/7/4	
- B, 0/1/2/3/4	3/5/13/3/1	
<b>Immunosuppression à l'induction</b>		
- Thymoglobulines	3 (12%)	

<b>- Anti-récepteur de l'IL2</b>	22 (88%)
<b>Immunosuppression initiale</b>	17 (71%)
<b>- Tacrolimus/MMF/CTC</b>	4 (16,7%)
<b>- Ciclosporine/MMF/CTC</b>	3 (12,5%)
<b>- Tacrolimus/Azathioprine/CTC</b>	
<b>Rejet aigu avant BKVN</b>	8 (32%)
<b>PCR EBV + avant BKVN</b>	3 (12%)
<b>PCR CMV+ avant BKVN</b>	3 (12%)
<b>Reprise retardée de greffon</b>	1 (4%)

Tableau 2- Caractéristiques des enfants (MMF=Mycophénolate Mofétil, CTC = Corticoïdes)

Les différentes néphropathies initiales à l'origine de l'insuffisance rénale terminale et de la transplantation sont résumées sur la figure 1.



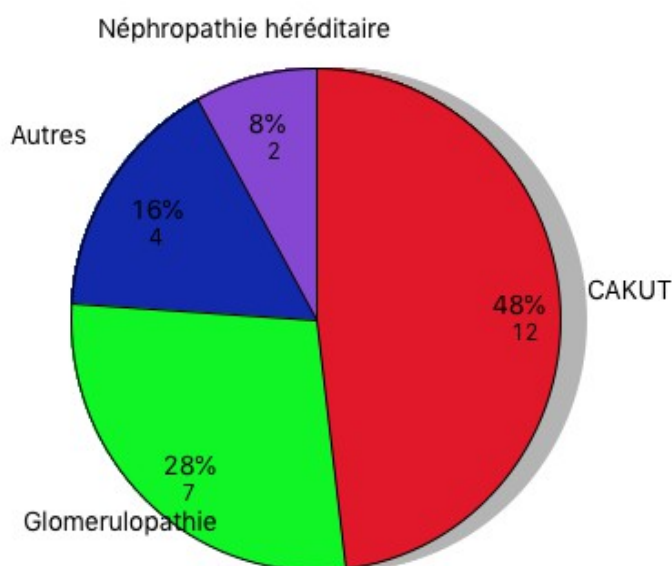


Figure 1. Types de néphropathies initiales à l'origine de l'IRC

Il s'agissait d'une première transplantation pour 23 enfants (92 % des patients). Le greffon provenait d'un donneur cadavérique chez 19 enfants (76% des patients). La greffe était pré-emptive chez 5 enfants (20% des patients).

En ce qui concerne les données immunologiques, le nombre moyen de compatibilités HLA de type I (A/B) était de 1,4 (0-3) , de type II de 2,04 (0-4) ; le nombre moyen de mismatch dans le groupe I était de 2,48 (1-4) et dans le groupe II de 1,76 (0-4) .

Des anticorps antiHLA étaient présents de façon préalable à la greffe chez 8 enfants (32 % des cas), avec aucun DSA. Un seul enfant avait une reprise retardée de greffon. 8 enfants (32%) ont eu un rejet préalable à l'infection à BK Virus, ayant répondu favorablement aux thérapeutiques usuelles.

#### b- Données thérapeutiques d'immunosuppression lors de la greffe

Le traitement à l'induction de la greffe était représenté par l'association de Basiliximab (Simulect ®, antirécepteur de l'IL2), Tacrolimus, Corticoïdes et Mycophénolate Mofétil chez 14 enfants (58,3% des patients), alors que chez 4 enfants (16,7% des cas), le Tacrolimus est rempla-

cé par de la Ciclosporine, le reste du traitement étant inchangé. Des thymoglobulines ont été utilisées chez 3 enfants (12,5%), associé à du Tacrolimus, du MMF et des corticoïdes. Enfin, l'Azathioprine a été utilisé chez 3 enfants (12,5% des cas), associé à du Basiliximab, du Tacrolimus et des corticoïdes. L'ensemble des traitements est rappelé dans la figure 2.

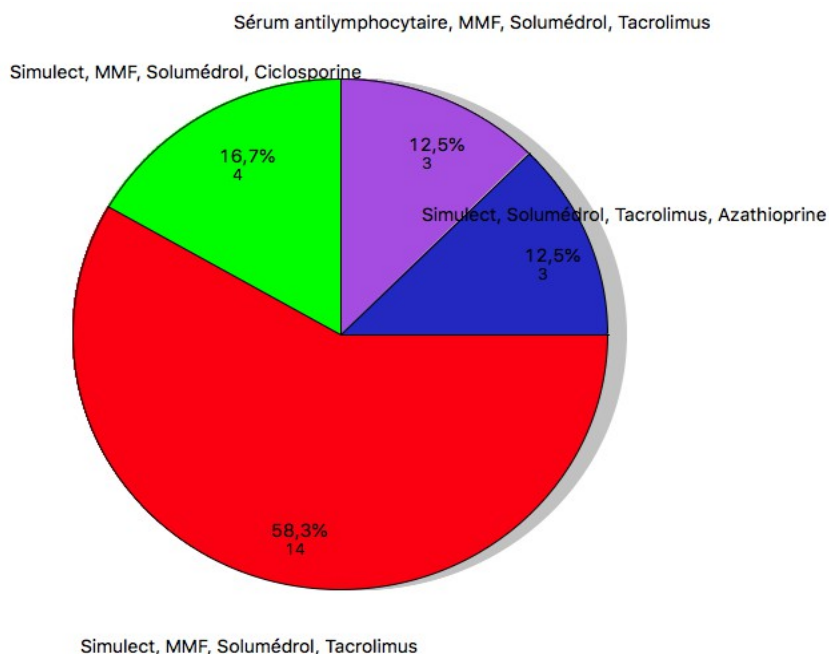
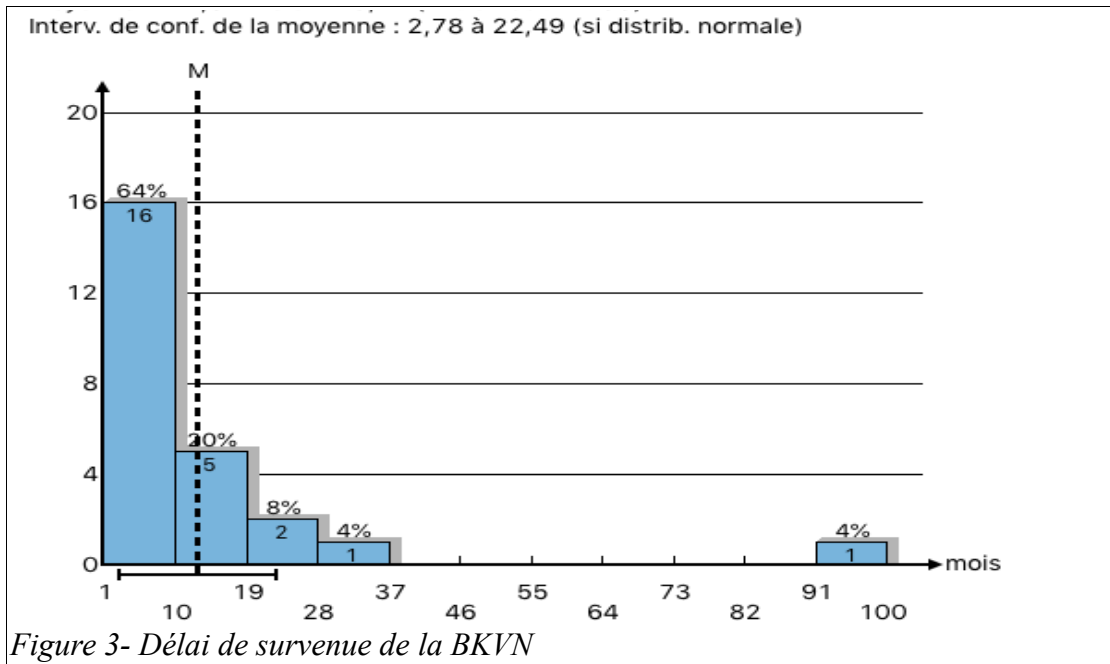


Figure 2- Traitement immunosuppresseur à l'induction

c- Délai de survenue, mode de diagnostic et données lors de la découverte de la virémie BK Virus

Le taux de créatinine moyen le plus bas dans l'année précédant la néphropathie à BK Virus était de 63,4  $\mu\text{mol/l}$  (17-218  $\mu\text{mol/l}$ ), soit un débit de filtration glomérulaire estimé moyen le plus haut de 100,5  $\text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$  (40-178  $\text{ml/mn}/1,73\text{m}^2$ ).

Le délai moyen de survenue de la virémie à BK Virus était de 12,6 mois (1-99 mois) (figure 3).



Chez 19 enfants (76% des cas), le diagnostic était posé suite à une surveillance de la PCR sanguine systématique, alors que chez 6 enfants (24% des cas), il l'était suite à une majoration progressive du taux de créatininémie. Aucun sujet n'a été diagnostiqué au décours de la réalisation d'une PBR systématique.

Au moment du diagnostic, le débit de filtration glomérulaire estimé moyen selon la formule de Schwartz était de 62,1ml/mn/1,73m<sup>2</sup> (25-121 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>) et la charge virale du BK Virus de 3,1 x 10<sup>8</sup> copies/ml (36-7,7 x 10<sup>9</sup> copies/ml).

Une analyse anatomo-pathologique après ponction-biopsie rénale a été réalisée chez 21 enfants (84% des patients).

Les signes en faveur d'une atteinte histologique du BK Virus ont été analysés, un effet cytopathologique et un marquage Sv40 positif a été retrouvé chez 42,9 % des biopsies (9 biopsies sur les 21 analysées). Aucune anomalie n'a été trouvée sur le reste des biopsies.

Sur les 25 enfants, 16 ont donc une néphropathie à BK Virus présomptive ( PCR BK Virus > 10 000 copies/ml ou 4 log-copies/ml) et 9 patients ont une néphropathie à BK Virus prouvée histologiquement.

Trois enfants ont eu une PCR EBV positive avant la BKVN et trois autres enfants ont eu une PCR CMV positive avant la BKVN.

#### d- Données thérapeutiques d'immunosuppression au diagnostic

Dans le mois précédent la néphropathie, 60% des enfants étaient sous l'association Tacrolimus, Mycophénolate Mofétil et corticoïdes, alors que 16% des patients étaient traités seulement par Tacrolimus et MMF.

3 enfants (12%) suivaient un traitement par Ciclosporine, MMF et corticoïdes. 1 enfant était traité par inhibiteur des mTor ( Everolimus), associé à du Tacrolimus et des corticoïdes; et 1 enfant l'était par Everolimus , Ciclosporine, Azathioprine et des corticoïdes. 1 seul enfant était traité par Tacrolimus, Azathioprine et corticoïdes. L'ensemble des traitements est rappelé dans la figure 4.

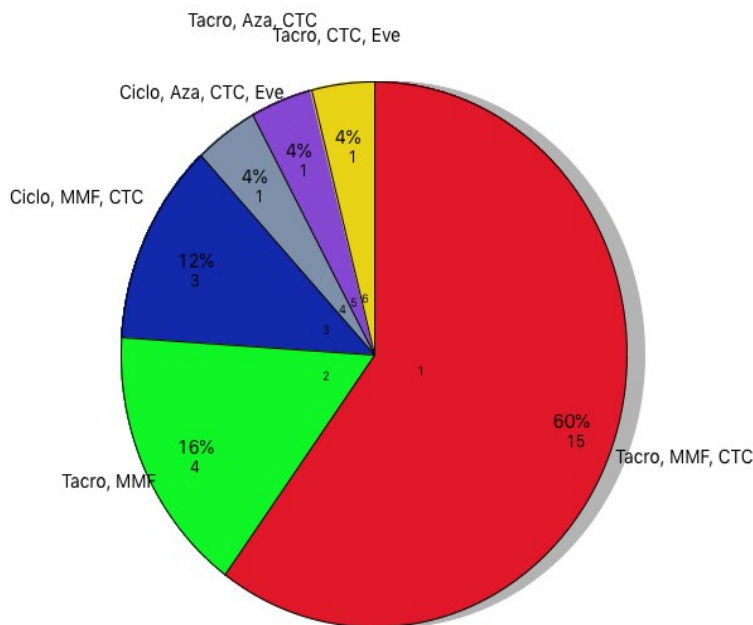


Figure 4- Traitement au long cours avant l'infection à BKV

Le taux moyen résiduel de Tacrolimus avant l'infection à BK Virus était de 7,3  $\mu\text{mol/l}$  (3,2-11,4  $\mu\text{mol/l}$ ), alors que la dernière aire sous la courbe (AUC) de Mycophénolate Mofétil était de 60,4 mg/L.h (16-137 mg/L.h). La posologie de corticothérapie moyenne était de 0,35 mg/kg/jr (0-2 mg/kg/jr). Pour les enfants traités par Ciclosporine, le taux moyen était de 302,5  $\mu\text{g/l}$  (127-620  $\mu\text{g/l}$ ). Enfin, chez les deux enfants traités par Everolimus, le taux résiduel moyen était de 6  $\mu\text{g/l}$  (2-10  $\mu\text{g/l}$ ).

#### e- Prise en charge thérapeutique et modification de l'immunosuppression

Chez 6 enfants (24% des cas), les doses des anticalcineurines et des antimétabolites ont été diminuées de façon conjointe. Le Tacrolimus a été diminué de façon isolée chez 7 enfants (28% des cas), dont 1 cas où il a été associé à du Leflunomide, et 2 cas où les inhibiteurs des mTor ont remplacé les antimétabolites. Seul le MMF a été diminué chez 3 enfants (12%). Un arrêt complet des antimétabolites a été réalisé également chez 6 enfants (24% des cas) avec poursuite d'une monothérapie par Tacrolimus chez 4 d'entre eux (dont 1 associé à du Leflunomide), et poursuite d'une monothérapie par Ciclosporine chez les 2 autres. L'arrêt complet des anticalcineurines a été réalisé chez 2 enfants (8% des cas), associé à un remplacement des antimétabolites par des inhibiteurs des mTor dans les deux cas. Dans un seul cas (4% des enfants), on constate un switch Tacrolimus/Ciclosporine et un switch Antimétabolites/Inhibiteurs des mTor (associés à des immunoglobulines IV et du Cidofovir).

Le taux de diminution moyen de la dose des anticalcineurines était de 39,2% (8-100%), celui des antimétabolites de 72,2% (20-100%).

L'ensemble des modifications thérapeutiques est représentée dans la figure 5.

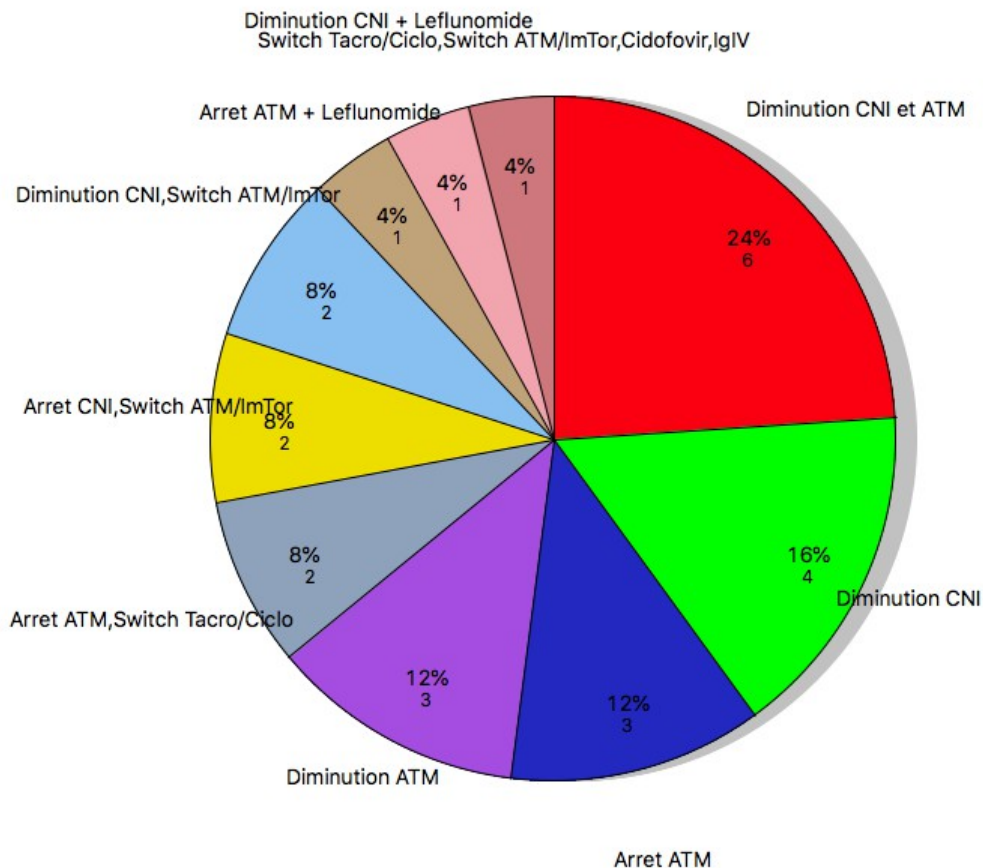


Figure 5- Répartition des différentes prises en charge thérapeutiques (ATM = antimétabolites ; CNI = inhibiteur des calcineurines ; Tacro= Tacrolimus, Ciclo = Ciclosporine, ImTor = Inhibiteurs des mTor)

## f- Traitements adjuvants

Le Leflunomide a été utilisé chez 2 enfants (8%), alors que le Cidofovir ainsi que les immunoglobulines intra-veineuses l'ont été chez un autre enfant (4%).

## g- Evolution

### 1. Evolution du débit de filtration glomérulaire estimé

Le débit de filtration glomérulaire estimé était en moyenne de 60,1 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> à 1 mois après le diagnostic de néphropathie (14-114 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>), de 63,5 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> à 3 mois (8-143 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>), de 63,1 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> à 6mois (9-111 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>), de 67 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> à 1 an (21-124 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>) et de 58,3 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> 2 ans après le diagnostic (12-101 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>) (figure 6).

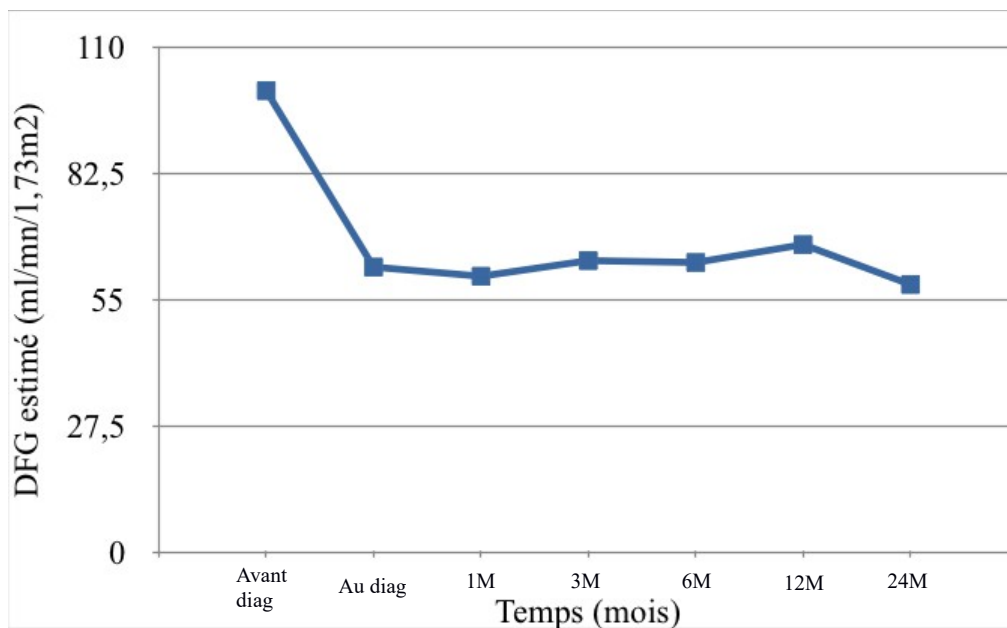


Figure 6- Evolution du DFG avant l'infection (année précédente) et jusqu'a 2 ans après le diagnostic

### 2. Evolution de la protéinurie

La protéinurie moyenne était de 0,24 g/g à 1 mois (0-2,54 g/g), de 0,16 g/g à 3 mois (0-1,35 g/g), de 0,29 g/g à 6 mois (0-2,6 g/g), de 0,23 g/g à 1 an (0-2,4 g/g) et de 0,49 g/g à 2ans (0-5,5 g/g) (figure 7).

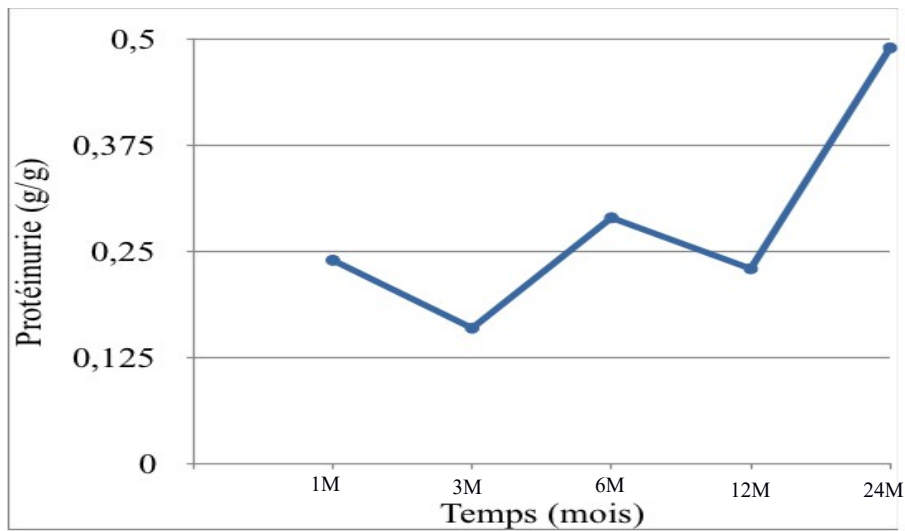


Figure 7- Evolution de la protéinurie en fonction du temps

### 3. Evolution de la charge virale

La charge virale était en moyenne de  $6,2 \times 10^6$  copies/ml ( $36-9,1 \times 10^7$  copies/ml) 1 mois après le diagnostic de néphropathie à BK Virus , de  $1,2 \times 10^7$  copies/ml à 3 mois ( $0-2,5 \times 10^8$  copies/ml), de 282 000 copies/ml à 6 mois ( $0- 2,8 \times 10^6$  copies/ml), de 96 000 copies/ml à 1 an ( $0-1,1 \times 10^6$  copies/ml), et de 583 copies/ml ( $0-3600$  copies/ml) 2 ans après le diagnostic (figure 8).

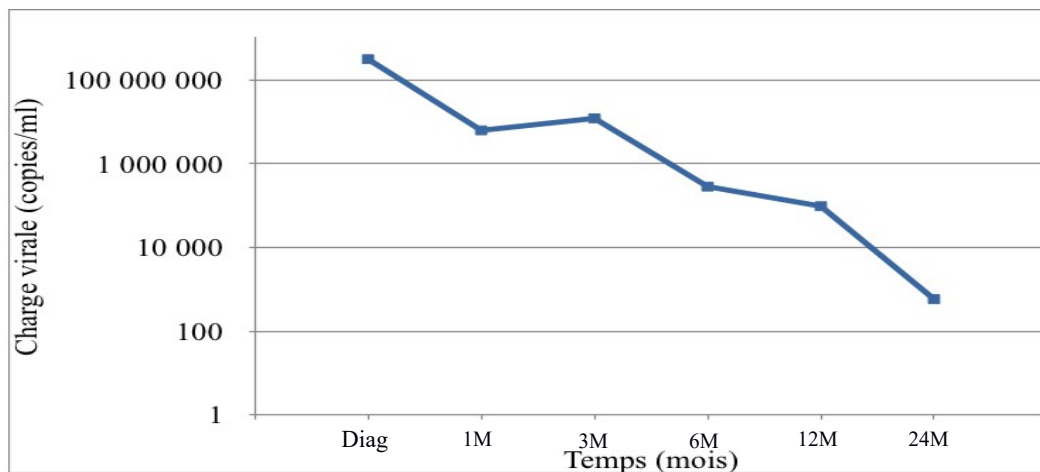


Figure 8- Evolution de la charge virale entre le diagnostic et jusqu'à 2 ans après

Le délai moyen pour obtenir une charge virale < 10 000 copies/ml était de 204 jours (30-720 jours). La charge virale reste supérieure à ce seuil chez 4 patients à l'issue du suivi.

L'évolution conjointe de la charge virale et du DFG estimé est représentée dans la figure 9.

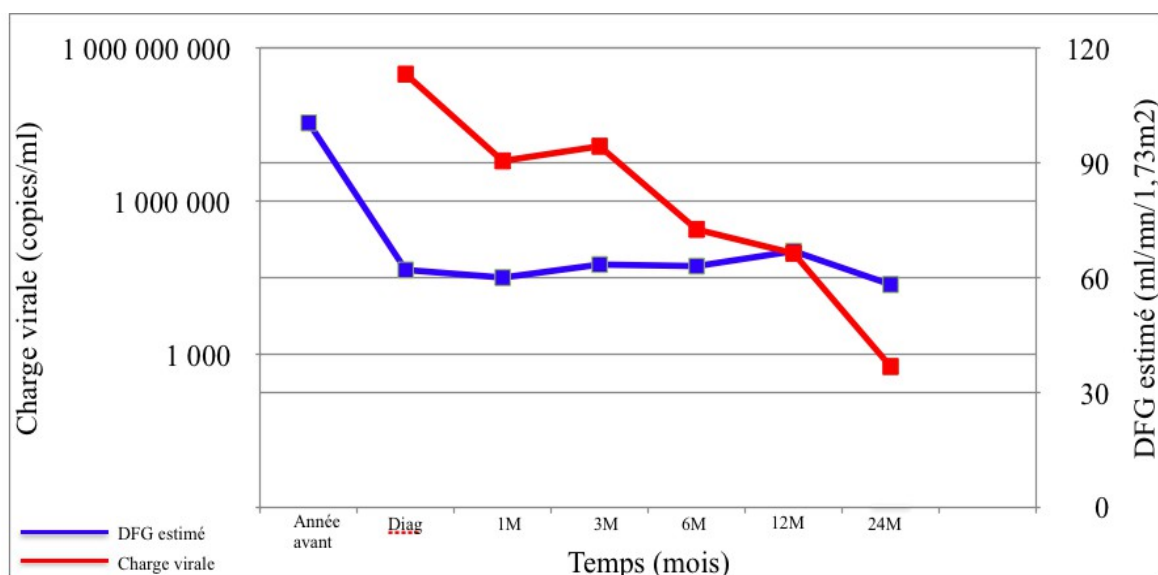


Figure 9- Evolution conjointe de la charge virale et du DFG estimé entre l'année précédant le diagnostic et jusqu'à 2 ans après

Les données d'évolution de la fonction rénale, de la protéinurie et de la charge virale sont représentées dans le tableau 3. Il n'y a pas de corrélation nette entre l'évolution de la charge virale, le DFG estimé et la protéinurie.

Temps après le diagnostic	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
DFG estimé (ml/mn/1,73m <sup>2</sup> )	60,1 (14-114)	63,5 (8-143)	63,1 (9-111)	67 (21-124)	58,3 (12-101)
Protéinurie (g/g)	0,24 (0-2,54)	0,16 (0-1,35)	0,29 (0-2,6)	0,23 (0-2,4)	0,49 (0-5,5)
Charge virale (copies/ml)	6,2 x 10 <sup>6</sup> (36-9,1 x 10 <sup>7</sup> )	1,2 x 10 <sup>7</sup> (0-2,5 x 10 <sup>8</sup> )	282 000 (0-2,8 x 10 <sup>6</sup> )	96 000 (0-1,1 x 10 <sup>6</sup> )	583 (0-3600)

Tableau 3- Evolution de la fonction rénale, de la protéinurie et de la charge virale à 1mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois après l'infection à BK Virus

#### 4. Apparition de DSA et risque de rejet

On constatait l'apparition d'anticorps antiHLA dirigés contre le donneur (*Donor Specific Antigen DSA*) dans 20% des cas (5 enfants), dans un délai moyen de 60 jours (30-180 jours). Ces DSA sont tous apparus après la néphropathie à BK Virus. L'apparition de DSA n'était pas liée à une baisse d'immunosuppression plus importante dans ce groupe là.



Un rejet est survenu chez 32% des enfants concernés (8 au total), d'allure cellulaire dans 71,4% des cas, humoral dans 14,3% et mixte (part humorale et part cellulaire) également dans 14,3% des cas . Il a été résolutif après une prise en charge classique dans la quasi-totalité des cas, un seul enfant n'ayant pas répondu aux traitements. Sur les 8 enfants concernés, 4 avaient développé des DSA.

#### h- Survenue d'une diminution de 30% du DFG estimé ou de la perte de fonction du greffon

Chez 11 enfants (44% des cas), le débit de filtration glomérulaire estimé a diminué de 30% ou plus après l'infection à BK Virus. Parmi eux, 5 enfants (20% des patients) ont subi une perte de fonction totale du greffon impliquant un retour en dialyse. Le délai moyen de diminution du DFG estimé de 30% était de 376 jours (30-720 jours), alors que le délai moyen de perte de greffon était de 354 jours (90-720 jours) après le diagnostic de néphropathie à BK Virus. Sur les 5 enfants ayant perdu le greffon, 3 avaient subi un rejet après la prise en charge thérapeutique.

Le taux de survie global du greffon était de 100% à 1 mois après le diagnostic de virémie, de 95,8% à 3 mois, de 91,7% à 6 mois, de 87,5% à 1an et de 80% à 2 ans.

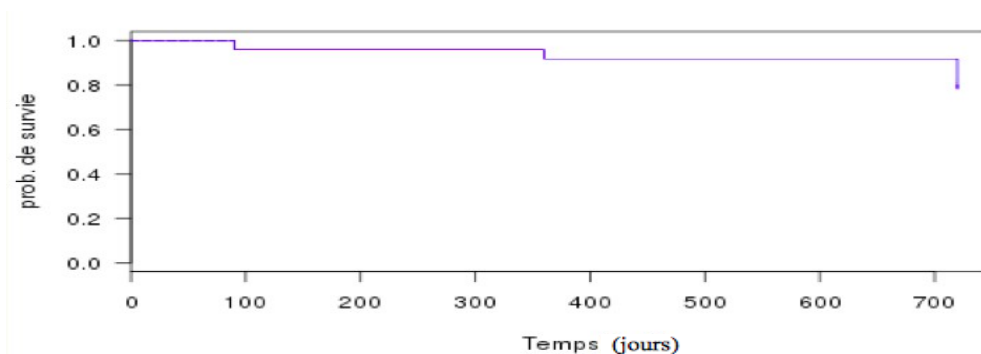


Figure 10- Courbe de survie représentant la survie globale du greffon

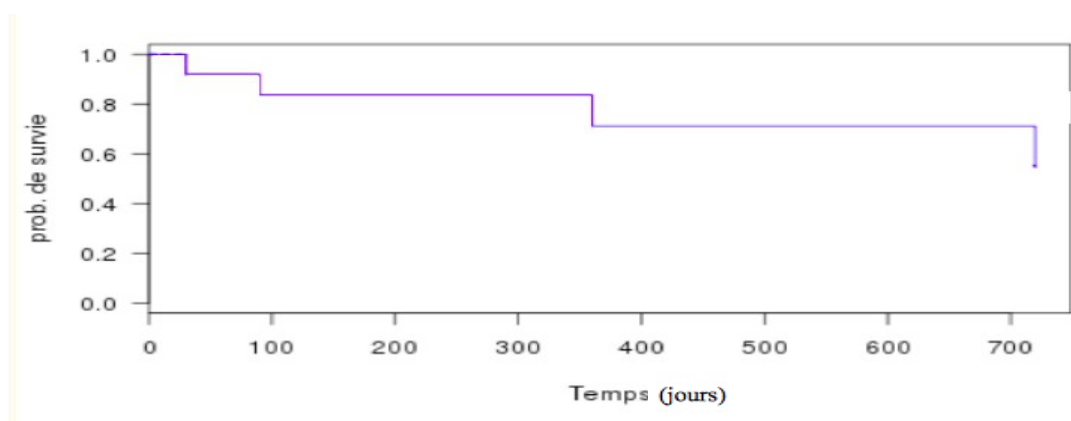


Figure 11- Courbe de survie représentant le taux de diminution du DFG de 30% jusqu'à 2ans post-greffe

Pour résumer, l'ensemble des données au diagnostic, de la prise en charge et l'évolution sont rapportées dans le tableau 4.

<b>Créatininémie dans l'année précédent la néphropathie à BK Virus (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	63,4	(17-218)
<b>DFG dans l'année précédent la néphropathie à BK Virus (<math>\text{ml/mn/1,73m}^2</math>)</b>	100,5	(40-178)
<b>Délai de survenue de la néphropathie à BK Virus (mois)</b>	12,6	
<b>Circonstances diagnostiques</b>		
- Surveillance PCR BK Virus	19 (76%)	
- Augmentation de la <u>créatininémie</u>	6 (24%)	
- Diagnostic sur PBR systématique	0	
<b>DFG au diagnostic (<math>\text{ml/mn/1,73m}^2</math>)</b>	62,1	(25-121)
<b>Charge virale au diagnostic (copies/ml)</b>	$3,1 \times 10^8$	$(36-7,7 \times 10^8)$
<b>Réalisation PBR</b>	21 (84%)	
- Effet cytopathologique du virus oui/non	9/12	
- Marqueur Sv 40 positif oui/non	9/12	
<b>Prise en charge thérapeutique</b>		
- Diminution CNI et <u>antimétabolites</u>	6 (24%)	
- Diminution CNI seuls	4 (16%)	
- Diminution <u>antimétabolites</u> seuls	3 (12%)	
- Diminution CNI + Switch	2 (8%)	
<u>antimétabolites/Inhibiteurs des mTor</u>		
- Arrêt <u>antimétabolites</u>	3 (12%)	
- Arrêt CNI + Switch	2 (8%)	
<u>antimétabolites/Inhibiteurs des mTor</u>		
- Arrêt <u>antimétabolites</u> + Switch	2 (8%)	
<u>Tacrolimus/Ciclosporine</u>		
- Diminution CNI + <u>Leflunomide</u>	1 (4%)	
- Arrêt <u>antimétabolites</u> + <u>Leflunomide</u>	1 (4%)	
- Switch <u>Tacrolimus/Ciclosporine</u> , Switch <u>antimétabolites/Inhibiteur des mTor</u> , <u>Cidofovir</u> et IgIV	1 (4%)	
<b>Evolution</b>		
- Diminution du DFG estimé de 30% ou plus	11 (44%)	
- Perte de greffon	5 (20%)	
- Apparition de DSA	5 (20%)	
- Rejet	8 (32%)	

Tableau 4- Données au diagnostic, de prise en charge thérapeutique et d'évolution

## 2- Etude analytique

### a- Analyse univariée

Tous les facteurs de risque présentant une association avec un  $p < 0,20$  ont été considérés comme significatifs, afin de limiter les facteurs de confusion ou d'interaction. Nous avons alors analysé de façon univariée les facteurs de risque influençant le facteur principal composite ou un des deux facteurs le composant de façon indépendante.

Les facteurs préalables à la greffe, comme l'âge au moment de la greffe, le type de néphropathie initiale, le fait d'être confronté à une première ou une deuxième greffe, le type de donneur, le nombre de compatibilités HLA de groupe I ou II, le nombre de mismatch HLA de groupe I ou II, la mise en dialyse avant la greffe, une reprise retardée de fonction du greffon, une PCR CMV ou EBV positive, ou un rejet avant l'infection à BK Virus n'ont pas été retrouvés comme reliés de façon statistiquement significative à la perte du greffon ou à la diminution du DFG d'au moins 30%.

De même, les données liées à la greffe ou lors de son évolution, que sont le traitement immunosuppresseur à l'induction, le traitement immunosuppresseur au long cours précédant l'infection à BK Virus, l'équilibre thérapeutique (évalué par les taux résiduels), l'apparition secondaire de DSA ou l'apparition d'un rejet ne sont pas statistiquement associées à la survenue d'une diminution de DFG d'au moins 30% ou de la perte de greffon dans cette étude.

#### 1 . Facteurs préalables à la greffe

Parmi les facteurs préalables à la greffe, on peut voir que **le sexe féminin** semble être un facteur protecteur vis à vis de la perte de greffon secondaire à une infection à BK Virus , avec une significativité toutefois faible ( $p= 0,12$ ) (Figure 12).

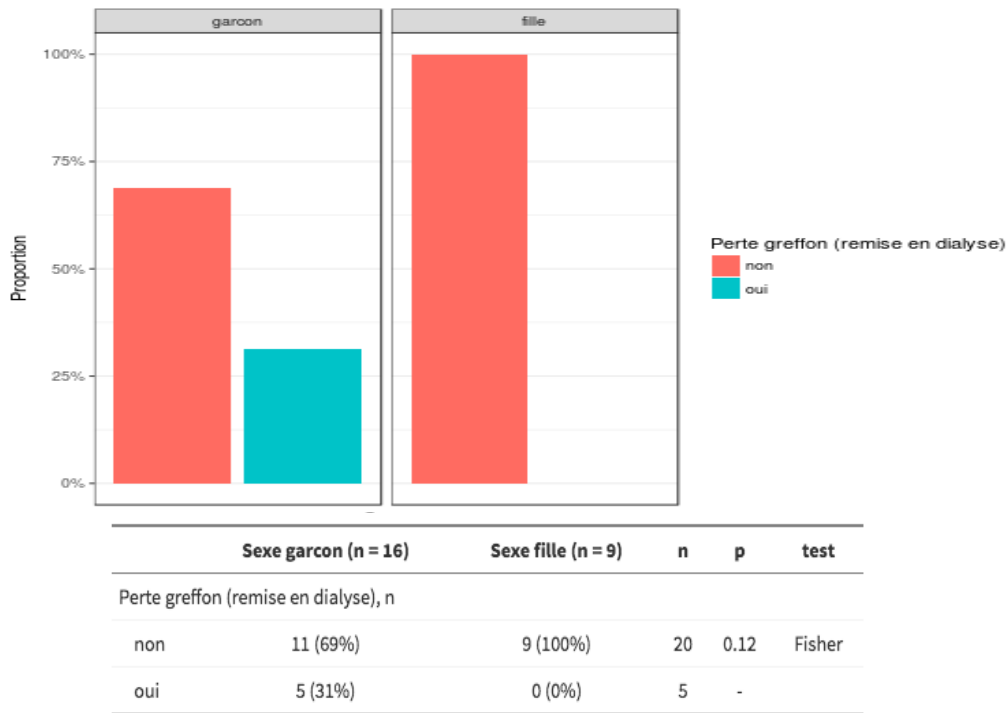


Figure 12- Relation entre la perte de greffon et le sexe de l'enfant ( $p=0,12$ )

**La présence d'anticorps antiHLA préalable à la transplantation** semble jouer un rôle dans la dégradation du DFG > 30% après l'infection à BK Virus, mais ce résultat est également à la limite de la significativité avec  $p=0,18$  (figure 13).

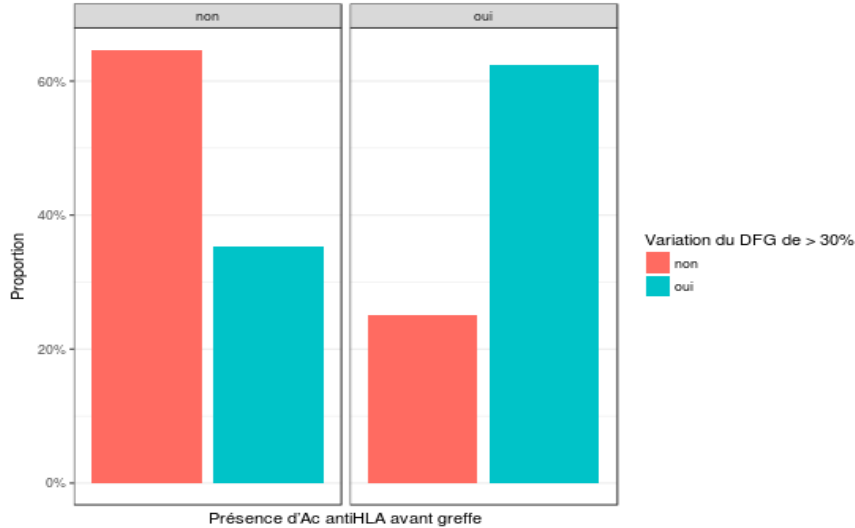


Figure 13- Relation entre la variation du DFG de 30% et la présence d'anticorps antiHLA préalable à la greffe ( $p=0,18$ )

## 2 . Facteurs secondaires à la greffe

**Les circonstances diagnostiques** (Surveillance PCR BK Virus systématique ou au décours d'une augmentation de la créatininémie) semblent également jouer un rôle dans la perte de greffon ultérieure à l'infection à BK Virus ( $p=0,07$ ), avec une majoration du risque en cas de diagnostic secondaire à une dégradation de la fonction rénale (figures 14 et 15). Il n'y avait pas de lien avec la diminution du DFG estimé de 30% ou plus ( $p=0,36$ ).

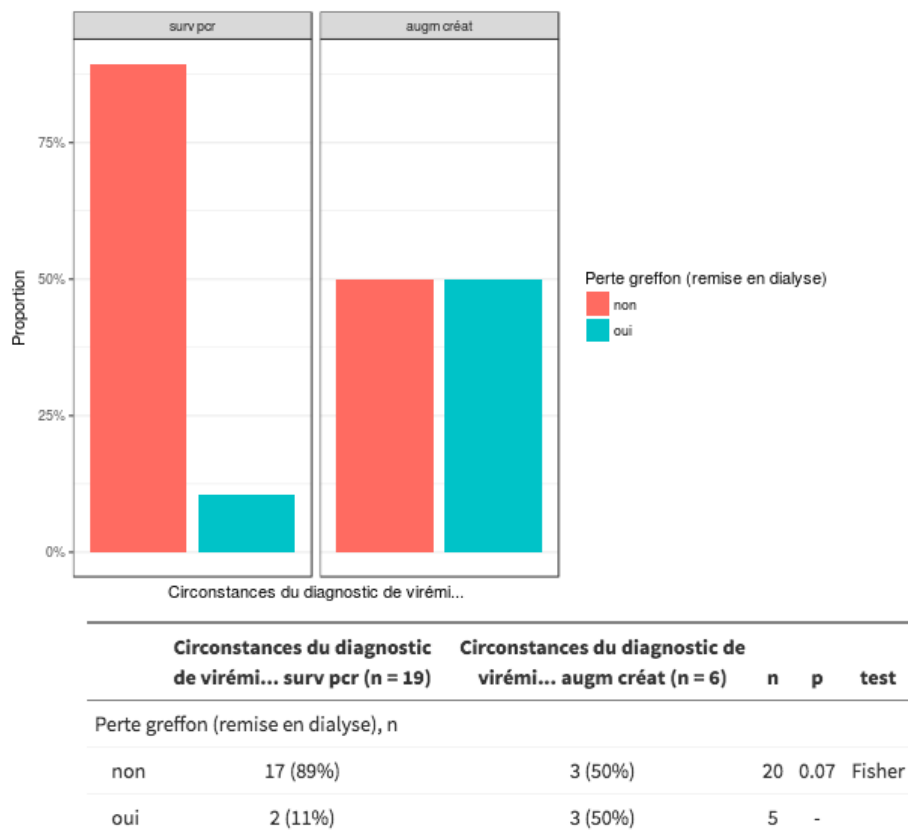


Figure 14- Relation entre la perte de greffon et les circonstances diagnostiques ( $p=0,07$ )

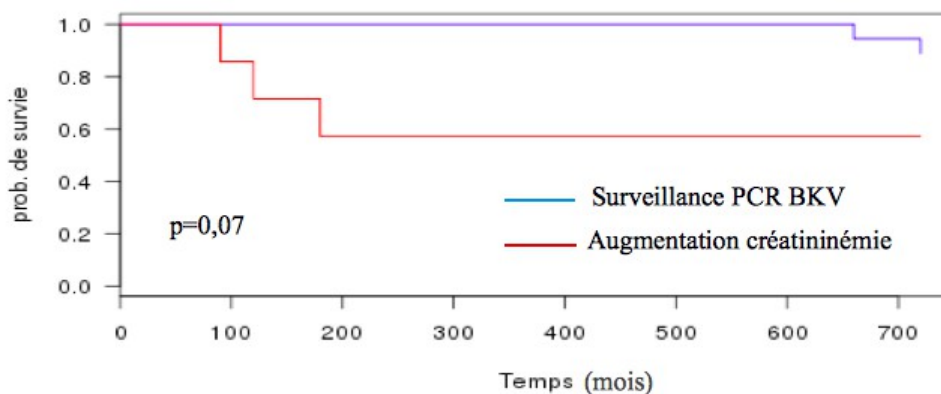
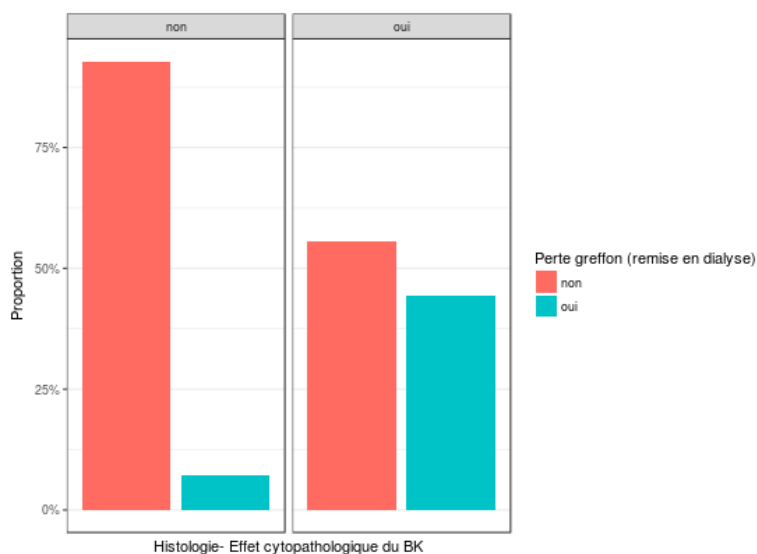


Figure 15- Courbe de survie représentant la perte de greffon en fonction des circonstances diagnostiques ( $p=0,07$ )

**La présence de lésions histologiques au diagnostic** (effet cytopathologique et/ou marqueur Sv40 positif) représente une tendance à la perte de greffon ( $p=0,056$ ) (figures 16 et 17). Elle n'est pas associée à la diminution du DFG estimé de 30%.



	Histologie- Effet cytopathologique du BK non (n = 14)	Histologie- Effet cytopathologique du BK oui (n = 9)	n	p	test
Perte greffon (remise en dialyse), n					
non	13 (92.9%)	5 (56%)	18	0.056	Fisher
oui	1 (7.1%)	4 (44%)	5	-	

Figure 16- Relation entre la perte de greffon et l'histologie au diagnostic ( $p=0,056$ )

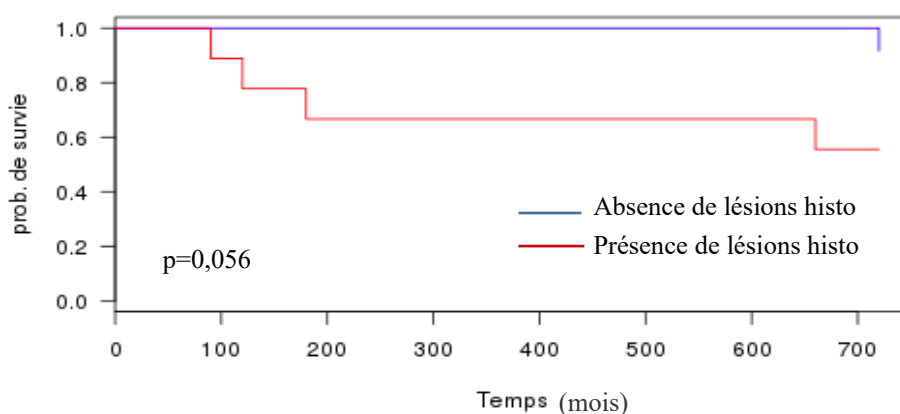
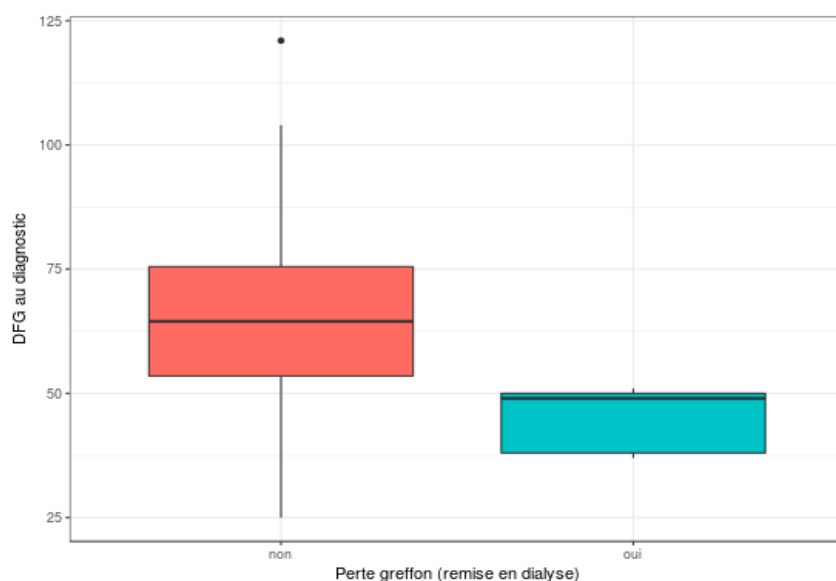


Figure 17- Courbe de survie représentant la perte de greffon en fonction de la présence de lésions histologiques au diagnostic

Parmi les facteurs secondaires à la greffe, **le débit de filtration glomérulaire au diagnostic d'infection à BK Virus** est celui qui est le plus significativement associé à la perte de greffon ( $p=0,016$ ), avec un cutt-off de DFG à 50ml/mn, et à la diminution du débit de filtration glomérulaire secondaire à l'infection à BK Virus ( $p= 0,16$ ) (Figures 18 et 19).



	moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n	p	test
Perte greffon (remise en dialyse)							
non	66.3 (±22.2)	64.5 [53.5 - 75.5]	25.0	121	20	<b>0.016</b>	Mann-Whitney
oui	45.0 (±6.89)	49.0 [38.0 - 50.0]	37.0	51.0	5	-	

Figure 18- Relation entre la perte de greffon et le DFG estimé au diagnostic ( $p=0,016$ )

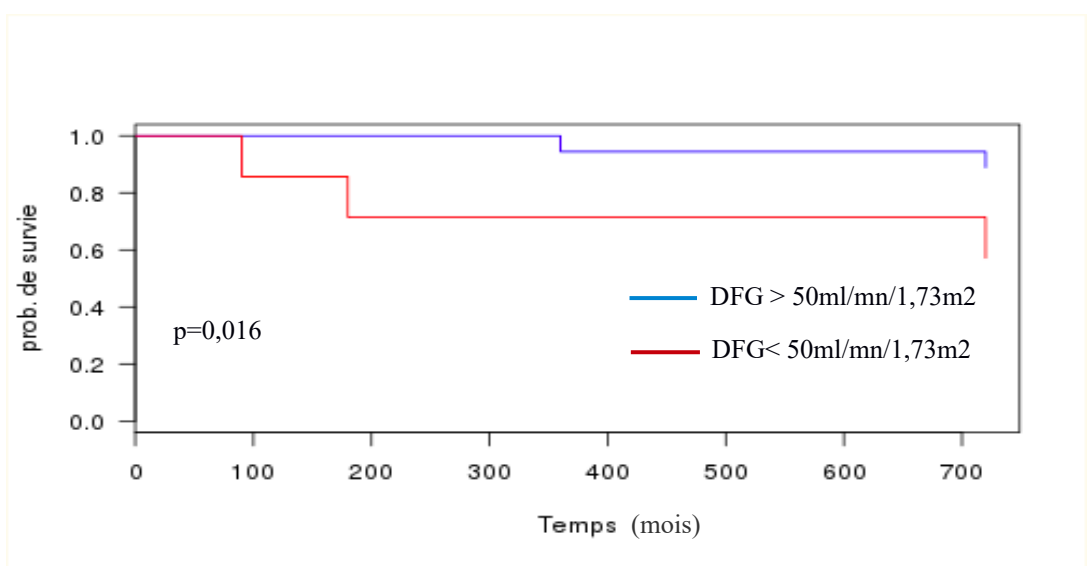
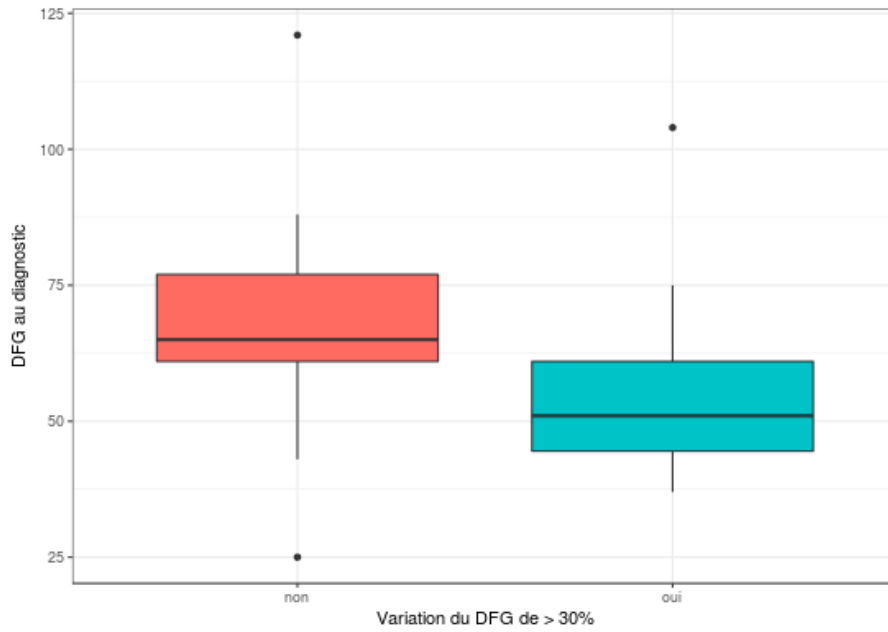


Figure 19- Courbe de survie évaluant le taux de survie du greffon après l'infection à BK Virus en fonction du DFG estimé au diagnostic



	moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n	p	test
Variation du DFG de > 30%							
non	67.5 (±23.7)	65.0 [61.0 - 77.0]	25.0	121	13	0.16	Mann-Whitney
oui	56.2 (±19.7)	51.0 [44.5 - 61.0]	37.0	104	11	-	

Figure 20- Relation entre la variation du DFG de 30% et le DFG estimé au diagnostic ( $p=0,16$ )

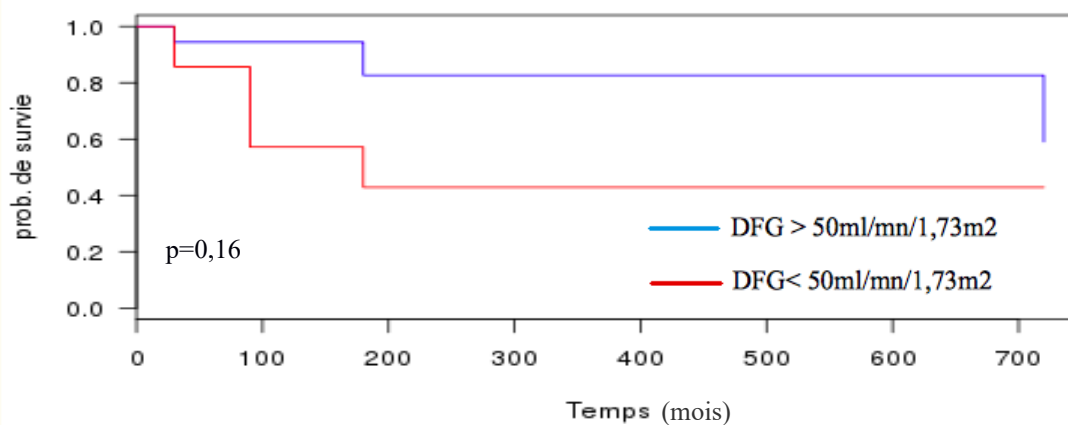


Figure 21- Courbe de survie représentant la diminution du DFG estimé de 30% en fonction du DFG estimé au diagnostic ( $p=0,16$ )



Les différentes prises en charges thérapeutiques n'avaient pas d'influence statistiquement significative sur l'évolution du greffon, et notamment l'utilisation de traitements adjuvants comme le Leflunomide, le Cidofovir et les immunoglobulines intra-veineuses (pour rappel seuls deux patients ont bénéficié de ces traitements dans l'étude). La perte de greffe en fonction de la prise en charge thérapeutique est représenté sur la figure suivant ( $p=0,24$ ).

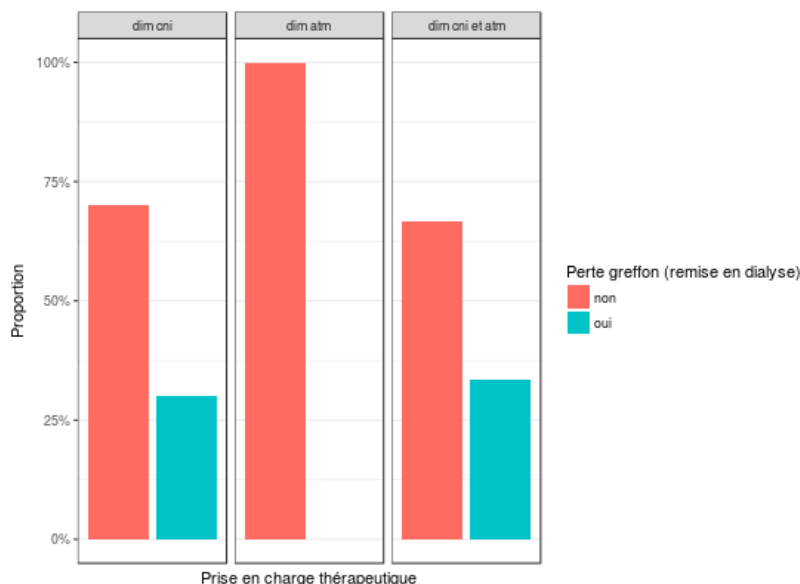


Figure 22- Relation entre la perte de greffon et les modalités de prise en charge thérapeutique (diminution anticalcineurines (CNI), diminution antimétabolites (ATM) ou diminution des deux conjointement)( $p=0,24$ )

L'évolution du DFG avant et après l'infection à BK Virus selon la prise en charge thérapeutique est représentée dans la figure 23.

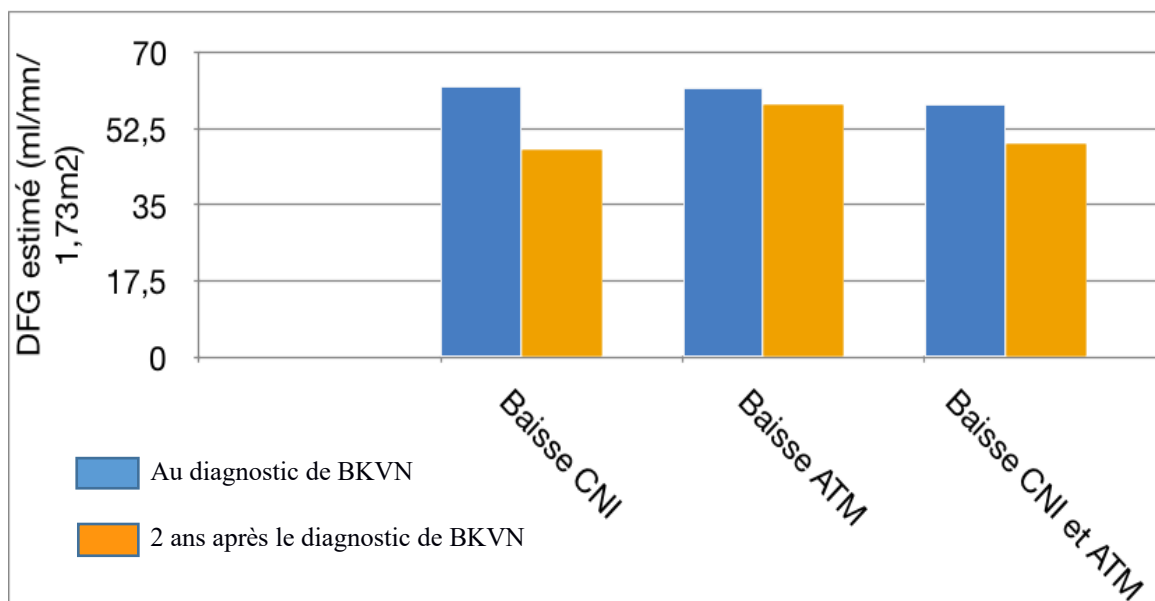


Figure 23- Evolution du DFG entre le diagnostic de BKVN et jusqu'à 2 ans après selon la prise en charge thérapeutique

Bien que cette analyse ne soit pas statistiquement significative, il semblerait que la diminution des antimétabolites en priorité soit plus favorable au maintien du DFG estimé que la diminution des anticalcineurines.

## b- Analyse multivariée

Le nombre trop peu important de patients dans l'étude n'a malheureusement pas permis de réaliser d'analyse multivariée et d'effacer les critères de confusion.

# **V- Discussion**

## **1. Population concernée par l'infection à BK Virus**

Les données pédiatriques sur les infections à BK Virus après transplantation rénale sont en faible nombre.

Sur le total des enfants transplantés entre 2007 et 2017 dans les centres participants à l'étude, l'infection à BK Virus (objectivée par une PCR BK Virus > 10 000 copies/ml, pendant au moins 3 semaines, ou atteinte histologique), est survenue dans 4,1% des cas . L'incidence de cette infection dans les autres études est similaire , variant de 3,5% à 11% (45,46,48). On retrouve des taux équivalents dans les études concernant des adultes, de 3,3% à 8% (10,15,33,39,40,50).

Les néphropathies à l'origine de l'insuffisance rénale sont superposables, en terme de proportion, à celle de notre étude, avec une majorité de CAKUT. Cela correspond à la répartition des étiologies de l'insuffisance rénale chez l'enfant de façon plus générale. Le diabète et l'hypertension artérielle sont deux grandes causes de néphropathies à l'origine de l'insuffisance rénale chez l'adulte que nous ne voyons pas chez l'enfant.

Dans les études adultes, le taux de donneur vivant est légèrement plus élevé que dans notre travail de l'ordre de un tiers jusqu'à la moitié des greffes réalisées (17,33,40). Le débit de filtration glomérulaire au diagnostic est dans l'ensemble plus faible, entre 30 et 45 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> (33,34). Ceci est lié au fait que le diagnostic est fait de façon beaucoup plus fréquente secondairement à une élévation de la créatinine que chez l'enfant (33).

## **2. Caractéristiques de l'infection**

Le délai d'infection à BK Virus varie entre 13,8 mois et 15 mois dans les autres études pédiatriques (45,48), alors qu'il est de 12,6 mois dans l'étude que nous avons réalisé. Une seule

étude retrouve un délai d'infection beaucoup plus court, d'une médiane de 3 mois (11). De tels délais sont également retrouvés chez les patients adultes, de 318 jours (40) à 15 mois (33). Le débit de filtration glomérulaire moyen dans ces études pédiatriques est, au diagnostic d'infection à BK Virus, de 60 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> environ (45,48), équivalent à celui de notre étude (62,1 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>), alors que la charge virale BK Virus au diagnostic est d'environ 25 000 copies/ml, ce qui est largement inférieur à celui que nous décrivons (3,1 x 10<sup>8</sup> copies/ml).

### 3. Traitement immunosuppresseur avant le diagnostic d'infection à BK Virus

Dans les autres études pédiatriques, l'immunosuppression à l'induction repose, comme dans notre travail, sur l'utilisation du Basiliximab en grande majorité (11). Cependant, les thymoglobulines ont été utilisées chez 1/3 des enfants dans une autre étude (48), quand ils présentaient une immunisation préalable à la greffe. Chez les adultes, le traitement d'induction est différent, avec une utilisation plus importante des thymoglobulines, jusqu'à 50% des cas (33,43), du fait d'un plus grand nombre de patients immunisés avant la greffe.

Contrairement aux données de notre étude, la grande majorité des enfants dans les autres travaux pédiatriques reçoivent un traitement immunosuppresseur au long cours à base de Ciclosporine et non de Tacrolimus (de 72% à 100% des enfants), le plus souvent associé à du Mycophénolate Mofétil et des corticoïdes. A noter que ces études ont été réalisées entre 2003 et 2007, période où la Ciclosporine était utilisée de façon plus courante.

Le traitement de maintenance classique chez l'adulte repose sur l'utilisation du Tacrolimus, associé à du MMF mais également beaucoup plus fréquemment que chez l'enfant aux inhibiteurs des mTor (33). L'utilisation de Ciclosporine est, à contrario, minoritaire.

### 4. Modifications du traitement immunosuppresseur après le diagnostic d'infection à BK Virus

Quelque soit les travaux portant sur des patients pédiatriques ou adultes, la prise en charge après le diagnostic d'infection à BK Virus repose sur une diminution de l'immunosuppression.

Les études adultes suggèrent que ces mesures doivent être initiées le plus précocement possible car l'évolution une fois les lésions histologiques installées est péjorative (29). La prise en charge doit commencer dès que la virémie devient significative et persistante (> 10 000 copies/ml), la virurie isolée et la virémie transitoire n'entraînant pas initialement de modification thérapeutique (43). Comme montré dans notre étude, il y a une tendance nette à la perte de greffon lorsque le diagnostic est réalisé secondairement à une élévation de la créatinémie et non à une surveillance systématique de la PCR BK Virus, ce qui doit pousser à surveiller cette dernière de façon rapprochée.

Dans les études pédiatriques, les anticalcineurines sont diminués en priorité, de 20% en moyenne. La baisse du MMF est réalisée en seconde intention, de 50% en moyenne. Certains

centres préconisent une diminution concomitante des deux types de molécules avec des degrés de diminution variables.

Du fait du caractère multicentrique de notre travail, notre étude rapporte une variation importante des prises en charge. Cette inhomogénéité associée à un faible effectif a rendu l'analyse de l'efficacité de ces prises en charge difficile.

Chez l'adulte, la prise en charge n'est également pas clairement codifiée. La diminution de l'immunosuppression reste la base mais les modalités peuvent varier. Le plus souvent, les inhibiteurs de la calcineurine sont diminués en premier, avec des variations de 40 à 70% (33,34,40); d'autant plus parce qu'il semble qu'ils soient le plus à même d'inhiber la réponse cellulaire T spécifique du BKV (25). Une des stratégies utilisée est d'arrêter le traitement par anticalcineurines en maintenant un traitement par inhibiteur des mTor, associé à un traitement corticoïde (33). Une diminution conjointe des deux immunosuppresseurs, Tacrolimus et MMF, de l'ordre de 40% chacun, est aussi une des stratégies avec des résultats satisfaisants (34,43).

## 5. Place des traitements adjuvants

Seuls deux enfants (8% des patients) ont reçu un traitement adjuvant dans notre étude. Ces traitements sont très peu utilisés en pédiatrie et leur efficacité a rarement été étudiée. Un travail s'est intéressé au Cidofovir sans qu'une quelconque efficacité n'ait pu être démontrée (11).

Les données sur les traitements adjuvants chez l'adulte sont plus nombreuses que chez l'enfant. Les immunoglobulines intra-veineuses sont utilisées chez plus de 50% des patients dans certaines études (33), alors que le Cidofovir et le Leflunomide le sont chez environ 20 à 25% d'entre eux. Leur utilisation n'a toutefois pas amélioré le pronostic de façon significative.

## 6. Evolution de la fonction du greffon à distance de l'infection

Nous avons vu dans notre étude qu'il n'y avait pas de corrélation nette entre l'évolution du DFG, de la charge virale et de la protéinurie au fil du temps après l'infection. Ceci peut suggérer que les lésions néphrologiques de font précocement et semblent irréversibles, comme témoigne l'absence de récupération du DFG malgré la clairance de la charge virale. Nous pouvons également penser qu'elles évoluent pour leur propre compte comme peut le montrer l'aggravation de la protéinurie à distance du diagnostic, et qu'elles contribuent alors à la majoration de l'atteinte rénale. Il est toutefois nécessaire d'avoir plus de recul afin de visualiser l'impact de ces données sur le DFG.

Dans notre travail, 11 enfants (44% des patients) ont subi une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé de 30% ou plus, dont cinq (20%) avaient une perte de fonction totale du greffon imposant une remise en dialyse.

Contrairement à notre étude, aucune perte de greffon n'est à déplorer dans les autres études pédiatriques; en effet, la clairance de la virémie a été obtenue chez 100% des enfants, dans un délai d'élimination allant de 2 à 10 mois (11,48). Pour rappel il est de 204 jours en moyenne dans notre travail. Les résultats dans notre étude sont possiblement liés à un nombre plus important de patients que dans les autres études pédiatriques. Un cas de rejet a été observé dans une autre étude après diminution de l'immunosuppression (48), avec une réponse favorable après traitement. Aucune donnée concernant l'apparition d'anticorps antiHLA n'a été relevée dans aucune de ces études.

A contrario, dans les études évaluant le retentissement des infections à BK Virus chez l'adulte, l'évolution est péjorative, avec une insuffisance rénale se déclarant dans 30 à 60% des cas (39), et avec une perte de greffon dans les mêmes standards, de 40 à 60% (39,40), cela semblant s'améliorer sur les dernières années. Le délai moyen de perte du greffon est de 11 mois (33), semblable à notre étude. Ce taux de perte de greffon est supérieur à ceux des autres complications post-transplantation classiques que sont le rejet aigu et la toxicité des anticalcineurines (43).

Toujours chez l'adulte, les taux de survie de la greffe après l'infection à BK virus sont également inférieurs à ceux de notre étude, avec notamment un taux de 72,4% à 1 an dans une étude (33), et de 58% à 2 ans dans une autre étude (40). Une prise en charge précoce permet souvent une clairance complète de la virémie chez la majorité des patients (43).

Des cas de rejet après prise en charge sont également à noter, de 1,6% jusqu'à 14% des patients (33,40,43).

## 7. Facteurs de risque d'évolution péjorative après une infection à BK Virus

Notre étude n'étant pas une étude cas-témoin ni une étude de cohorte, elle ne permet pas d'étudier les facteurs de risque de survenue des infections à BK Virus, mais seulement les facteurs de risque de perte de greffon ou de dégradation de la fonction rénale après l'infection du greffon par le virus.

Dans les autres études pédiatriques, il n'y a pas d'association entre la survenue d'une infection à BK Virus et l'âge de la transplantation, le caractère vivant ou décédé du donneur, les mismatches HLA, le type de traitement immunosuppresseur, une séroconversion EBV ou CMV ainsi qu'une éventuelle reprise de fonction de greffon retardée (11,45,48). Les principaux facteurs de risque de développer une néphropathie à BK Virus sont alors la séronégativité vis-à-vis du BK Virus chez le receveur (11,13), l'utilisation du MMF comme traitement immunosuppresseur (13), ainsi qu'un antécédent de rejet avant l'infection à BK Virus (48).

Aucune autre étude pédiatrique n'étudie les facteurs de risque de détérioration de la fonction rénale ou de la perte de la greffe une fois l'infection à BK virus survenue.

La littérature adulte a d'une part étudié les facteurs de risque de survenue d'une néphropathie à BK Virus et d'autre part ceux d'une évolution péjorative après survenue de cette complication.

Un traitement immunosuppresseur constitué de l'association Thymoglobulines, Tacrolimus et MMF, le sexe masculin du receveur ainsi qu'un antécédent de rejet sont les principaux facteurs de risque de développer une néphropathie à BK Virus (15,50).

Une créatininémie au diagnostic d'infection à BK Virus supérieure à 194  $\mu\text{mol/l}$ , l'utilisation de thymoglobulines comme traitement immunosuppresseur d'induction, et un antécédent de rejet aigu semblent être les facteurs d'évolution péjorative conduisant à la dégradation de la fonction rénale ou la perte de greffon une fois l'infection à BK Virus déclarée (33,39,40). Le retrait d'un immunosuppresseur, par opposition à la seule diminution de posologie, est le facteur protecteur le plus significatif vis-à-vis de la perte de greffon après l'infection (33).

## **VI- Forces et limites de l'étude**

Cette étude est à ce jour la plus grande étude pédiatrique française concernant les infections à BK Virus. Elle est de plus multicentrique et étendue sur dix ans, ce qui reflète dans l'ensemble les pratiques récentes en terme de transplantation rénale pédiatrique.

Malgré tout, le nombre de patients reste relativement faible, comme souvent dans les études pédiatriques à partir du moment où la pathologie étudiée est rare; cela a rendu impossible la réalisation d'analyses multivariées et l'élimination de facteurs de confusion. L'absence de groupe contrôle n'a également pas permis d'évaluer les facteurs de risque de développer une virémie à BK Virus ce qui aurait pu être pertinent sur le plan clinique. Enfin, cette étude reste une étude retrospective, avec les biais que cela implique et qui réduisent le niveau de preuve.

## VII- Conclusion

La néphropathie à BK Virus est une complication rare mais grave de la transplantation rénale pédiatrique. Sur dix ans, elle a concerné 4,1% des enfants transplantés dans les centres ayant participé à notre étude. Elle a été responsable d'une dégradation de la fonction rénale de plus de 30% chez 44% d'entre eux et d'une perte de greffon chez 20%.

Bien qu'il s'agisse de la plus grande cohorte française sur le sujet, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence des facteurs de risque de survenue de cette pathologie, faute de groupe contrôle. En outre, le seul facteur de risque statistiquement significatif a une pertinence clinique relative puisqu'il s'agit du DFG estimé au diagnostic. Néanmoins nous avons décrit clairement la population concernée et nous avons mis en évidence l'homogénéité des prises en charges diagnostiques et surtout thérapeutiques.

Comme démontré dans notre étude, le diagnostic a été fait dans 74% des cas sur une surveillance de la PCR BK Virus et dans 26% des cas secondairement à une élévation de la créatininémie. La comparaison de l'évolution de ces deux groupes montre clairement une tendance à un meilleur pronostic en cas de diagnostic avant modification de la créatininémie. Cela valide les pratiques actuelles qui consistent en un dépistage systématique de la PCR BK Virus. Les études adultes corroborent cet élément en montrant qu'un diagnostic et une prise en charge précoces améliorent le pronostic à long terme.

Par ailleurs, la chance d'avoir un diagnostic histologique quasi-systématique montre également qu'il existe une tendance à un pronostic péjoratif dès lors qu'il existe des lésions histologiques. Il y a donc un intérêt à réaliser cet examen à visée pronostique.

Sur le plan thérapeutique, la diminution de l'immunosuppression reste l'étape principale mais ses modalités varient. Le risque d'une levée trop importante de l'immunosuppression est la survenue d'un rejet qui, comme nous l'avons montré, participe à la perte de fonction du greffon. Les traitements adjuvants parfois utilisés chez l'adulte semblent inefficaces et leur utilisation reste exceptionnelle chez l'enfant.

Ce travail, ainsi que l'étude attentive de la littérature pédiatrique et adulte sur le sujet démontre la nécessité d'harmoniser les pratiques. Cela permettrait de réaliser des études puissantes, éventuellement prospectives. Ces études pourront dégager des facteurs de risque de survenue de la maladie et d'autre part de mettre en lumière les facteurs pronostiques de cette complication afin de guider la prise en charge.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

03.09.2018  
E. SERRANO



Dr. Stéphane DEGRAMONT  
Service Néphrologie  
Hôpital des Enfants  
37000 TOULOUSE



## Illustrations

Image 1. Génome du BK Virus.....	14
Image 2. Cellules leures en microscopie optique.....	17
Image 3. Classification histologique selon le <i>Banff Working 2009</i> .....	19
Image 4. Classification histologique de la néphropathie à BK Virus.....	20
Image 5. Evolution naturelle de la néphropathie à BK Virus.....	20
Tableau 1. Valeurs statistiques des différentes méthodes diagnostiques de BKVN.....	22
Tableau 2. Caractéristiques des enfants au moment de la transplantation.....	28
Figure 1. Types de néphropathies initiales.....	29
Figure 2. Traitement immunosuppresseur à l'induction.....	30
Figure 3. Délai de survenue de la BKVN.....	31
Figure 4. Traitement au long cours avant l'infection à BK Virus.....	32
Figure 5. Répartition des différentes prises en charge thérapeutiques.....	33
Figure 6. Evolution du DFG estimé avant l'infection (année précédente) et jusqu'à 2 ans après le diagnostic.....	34
Figure 7. Evolution de la protéinurie après l'infection à BK Virus.....	35
Figure 8. Evolution de la charge virale entre le diagnostic et jusqu'à 2 ans après.....	35
Figure 9. Evolution conjointe de la charge virale et du DFG estimé entre l'année précédent le diagnostic et jusqu'à 2 ans après.....	36
Tableau 3. Evolution de la fonction rénale, de la protéinurie et de la charge virale à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois après l'infection à BK Virus.....	36
Figure 10. Courbe de survie représentant le taux de survie du greffon après l'infection à BK Virus.....	37
Figure 11. Courbe de survie représentant la variation du DFG estimé de plus de 30% après l'infection à BK Virus.....	37
Tableau 4. Données au diagnostic, de prise en charge et d'évolution.....	38
Figure 12. Relation entre la perte de greffon et le sexe de l'enfant.....	40
Figure 13. Relation entre la variation de DFG de 30% et la présence d'anticorps antiHLA préalables à la greffe.....	40
Figure 14. Relation entre la perte de greffon et les circonstances diagnostiques.....	41
Figure 15. Courbes de survie en fonction des circonstances diagnostiques.....	41
Figure 16. Relation entre la perte de greffon et l'histologie au diagnostic.....	42
Figure 17. Courbes de survie en fonction de la présence de lésions histologiques au diagnostic.....	42
Figure 18. Relation entre la perte de greffon et le DFG estimé au diagnostic.....	43
Figure 19. Courbes de survie évaluant le taux de survie du greffon après l'infection à BK Virus en fonction du DFG estimé au diagnostic.....	43
Figure 20. Relation entre la variation du DFG de 30% et le DFG estimé au diagnostic.....	44
Figure 21. Courbes de survie évaluant la variation du DFG estimé de plus de 30% après l'infection à BK Virus en fonction du DFG estimé au diagnostic.....	44
Figure 22. Relation entre la perte de greffon et les modalités de prise en charge thérapeutique.....	45
Figure 23. Evolution du DFG estimé entre le diagnostic de BKVN et jusqu'à 2 ans après selon la prise en charge thérapeutique.....	45



## Références

1. Thouzoulan, Courtade-Saidi, Kamar, Bellec, Huyghe, Soulié, Plante .« Aspects urologiques de l'infection à Polyomavirus | Urofrance ».Prog Urol, 2010, 20, 1, 11-16.
2. Helle, Francois, Etienne Brochot, Lynda Handala, Elodie Martin, Sandrine Castelain, Catherine Francois, et Gilles Duverlie. « Biology of the BKPyV: An Update ». Viruses 9, n° 11 (3 novembre 2017).
3. Jiang, Mengxi, Johanna R. Abend, Billy Tsai, et Michael J. Imperiale. « Early Events during BK Virus Entry and Disassembly ». Journal of Virology 83, n° 3 (février 2009): 1350-58.
4. Bennett, Shauna M., Linbo Zhao, et Michael J. Imperiale. « Role of a Nuclear Localization Signal on the Minor Capsid Proteins VP2 and VP3 in BKPyV Nuclear Entry ». Virology 474 (1 janvier 2015): 110-16.
5. Low, Jonathan, H. David Humes, Mark Szczyпка, et Michael Imperiale. « BKV and SV40 Infection of Human Kidney Tubular Epithelial Cells in Vitro ». Virology 323, n° 2 (1 juin 2004): 182-88.
6. Corneille, Jérémie, et David Boutolleau. « Infections à virus BK après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ». Virologie 15, n° 2 (1 mai 2011): 115-25.
7. Lamarche, Caroline, Julie Orio, Suzon Collette, Lynne Senécal, Marie-Josée Hébert, Édith Renoult, Lee Anne Tibbles, et Jean-Sébastien Delisle. « BK Polyomavirus and the Transplanted Kidney: Immunopathology and Therapeutic Approaches ». Transplantation 100, n° 11 (novembre 2016): 2276–2287.
8. Schaub, S., H. H. Hirsch, M. Dickenmann, J. Steiger, M. J. Mihatsch, H. Hopfer, et M. Mayr. « Reducing Immunosuppression Preserves Allograft Function in Presumptive and Definitive Polyomavirus-Associated Nephropathy ». American Journal of Transplantation 10, n° 12 (1 décembre 2010): 2615-23.
9. Sharma, Tzetzto, Patel and al. « BK Virus in Kidnet transplant : Current concepts, Recent Advances, and Future Directions » Experimental and Clinical Transplantation (2016) 4: 377-384.
10. Prosser, Simon E., Rimas J. Orentas, Lisa Jurgens, Eric P. Cohen, et Sundaram Hariharan. « Recovery of BK Virus Large T-Antigen-Specific Cellular Immune Response Correlates with Resolution of Bk Virus Nephritis ». Transplantation 85, n° 2 (27 janvier 2008): 185-92.

11. Ginevri, F., A. Azzi, H. H. Hirsch, S. Basso, I. Fontana, M. Cioni, S. Bodaghi, et al. «Prospective Monitoring of Polyomavirus BK Replication and Impact of Pre-Emptive Intervention in Pediatric Kidney Recipients ». *American Journal of Transplantation* 7, n° 12 (1 décembre 2007): 2727-35.
12. Binggeli, S., A. Egli, S. Schaub, I. Binet, M. Mayr, J. Steiger, et H. H. Hirsch. «Polyomavirus BK-Specific Cellular Immune Response to VP1 and Large T-Antigen in Kidney Transplant Recipients ». *American Journal of Transplantation* 7, n° 5 (1 mai 2007): 1131-39.
13. Smith, Jodi M., Ruth A. McDonald, Laura S. Finn, Patrick J. Healey, Connie L. Davis, et Ajit P. Limaye. «Polyomavirus Nephropathy in Pediatric Kidney Transplant Recipients». *American Journal of Transplantation* 4, n° 12 (1 décembre 2004): 2109-17.
14. Bohl, Daniel L., Gregory A. Storch, Caroline Ryschkewitsch, Monique Gaudreault-Keeener, Mark A. Schnitzler, Eugene O. Major, et Daniel C. Brennan. « Donor Origin of BK Virus in Renal Transplantation and Role of HLA C7 in Susceptibility to Sustained BK Viremia ». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5, n° 9 (septembre 2005): 2213-21.
15. Prince, Olivier, Spasenija Savic, Michael Dickenmann, Jürg Steiger, Lukas Bubendorf, et Michael J. Mihatsch. «Risk factors for polyoma virus nephropathy». *Nephrology Dialysis Transplantation* 24, n° 3 (mars 2009): 1024-33.
16. Awadalla, Yehia, Parmjeet Randhawa, Kris Ruppert, Adriana Zeevi, et Rene J. Duquesnoy. «HLA Mismatching Increases the Risk of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients». *American Journal of Transplantation* 4, n° 10 (1 octobre 2004): 1691-96.
17. Brennan, Daniel C., Irfan Agha, Daniel L. Bohl, Mark A. Schnitzler, Karen L. Hardinger, Mark Lockwood, Stephanie Torrence, et al. «Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction». *American Journal of Transplantation* 5, n° 3 (1 mars 2005): 582-94.
18. Singh, Harsharan K., Lukas Bubendorf, Michael J. Mihatsch, Cinthia Drachenberg, et Volker Nickenleit. *Urine Cytology Findings of Polyomavirus Infections*. Landes Bioscience, 2013.
19. Ding, Ruchuang, Mara Medeiros, Darshana Dadhania, Thangamani Muthukumar, David Kracker, Jin M. Kong, Susanna R. Epstein, et al. «Noninvasive Diagnosis of BK Virus Nephritis by Measurement of Messenger RNA for BK Virus VP1 in Urine». *Transplantation* 74, n° 7 (15 octobre 2002): 987-94.

20. Ramos, Emilio, Cinthia B. Drachenberg, Ravinder Wali, et Hans H. Hirsch. «The Decade of Polyomavirus BK-Associated Nephropathy: State of Affairs». *Transplantation* 87, n° 5 (mars 2009): 621–630.

21. Nihei, Camila Hitomi, Ligia Camera Pierrotti, Elias David-Neto, Camila Hitomi Nihei, Ligia Camera Pierrotti, et Elias David-Neto. «Analysis of diagnostic methods as a screening test to detect BK virus nephropathy in kidney transplant patients». *Brazilian Journal of Nephrology* 38, n° 3 (septembre 2016): 277-79.

21. Nihei, Camila Hitomi, Ligia Camera Pierrotti, Elias David-Neto, Camila Hitomi Nihei, Ligia Camera Pierrotti, et Elias David-Neto. « Analysis of diagnostic methods as a screening test to detect BK virus nephropathy in kidney transplant patients ». *Brazilian Journal of Nephrology* 38, n° 3 (septembre 2016): 277-79.

22. Nickleit, Volker, Thomas Klimkait, Isabelle F. Binet, Peter Dalquen, Veronika Del Zenero, Gilbert Thiel, Michael J. Mihatsch, et Hans H. Hirsch. « Testing for Polyomavirus Type BK DNA in Plasma to Identify Renal-Allograft Recipients with Viral Nephropathy ». *Research-article*. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005043421802>, 20 août 2009.

23. Limaye, Ajit P., Keith R. Jerome, Christian S. Kuhr, James Ferrenberg, Meei-Li Huang, Connie L. Davis, Lawrence Corey, et Christopher L. Marsh. « Quantitation of BK Virus Load in Serum for the Diagnosis of BK Virus–Associated Nephropathy in Renal Transplant Recipients ». *The Journal of Infectious Diseases* 183, n° 11 (1 juin 2001): 1669-72.

24. Drachenberg, Cinthia B., John C. Papadimitriou, Hans H. Hirsch, Ravinder Wali, Clinton Crowder, Joseph Nogueira, Charles B. Cangro, Susan Mendley, Ayesa Mian, et Emilio Ramos. « Histological Patterns of Polyomavirus Nephropathy: Correlation with Graft Outcome and Viral Load ». *American Journal of Transplantation* 4, n° 12 (1 décembre 2004): 2082-92.

25. Antoine, C, G Hill, Denis Glotz, Bernard Fontanière, et E Tabone. « Polyomavirus et néphropathie tubulo-interstitielle », 13 janvier 2018.

26. Ahuja, M., E. P. Cohen, A. M. Dayer, B. Kampalath, C. C. Chang, B. A. Bresnahan, et S. Hariharan. « Polyoma Virus Infection after Renal Transplantation. Use of Immunostaining as a Guide to Diagnosis ». *Transplantation* 71, n° 7 (15 avril 2001): 896-99.

27. Sis, B., M. Mengel, M. Haas, R. B. Colvin, P. F. Halloran, L. C. Racusen, K. Solez, et al. « Banff '09 Meeting Report: Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups ». *American Journal of Transplantation* 10, n° 3 (1 mars 2010): 464-71.

28. Masutani, Kosuke, Ron Shapiro, Amit Basu, Henkie Tan, Martin Wijkstrom, et Parmjeet Randhawa. « The Banff 2009 Working Proposal for Polyomavirus Nephropathy: A Critical

Evaluation of its Utility as a Determinant of Clinical Outcome ». *American Journal of Transplantation* 12, n° 4 (avril 2012): 907-18.

29. Nickeleit, Volker, Harsharan K. Singh, Parmjeet Randhawa, Cinthia B. Drachenberg, Ramneesh Bhatnagar, Erika Bracamonte, Anthony Chang, et al. « The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations ». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 29, n° 2 (février 2018): 680-93.

30. Mannon, R. B., S. C. Hoffmann, R. L. Kampen, O. C. Cheng, D. E. Kleiner, C. Ryschke-witsch, B. Curfman, E. Major, D. A. Hale, et A. D. Kirk. « Molecular Evaluation of BK Polyomavirus Nephropathy ». *American Journal of Transplantation* 5, n° 12 (1 décembre 2005): 2883-93.

31. Chung, Byung Ha, Yu Ah Hong, Hyun Gyung Kim, In O. Sun, Sun Ryoung Choi, Hoon Suk Park, Sung Hak Lee, et al. « Clinical Usefulness of BK Virus Plasma Quantitative PCR to Prevent BK Virus Associated Nephropathy ». *Transplant International* 25, n° 6 (1 juin 2012): 687-95.

32. Egli, Adrian, Sabrina Köhli, Michael Dickenmann, et Hans H. Hirsch. « Inhibition of Polyomavirus BK-Specific T-Cell Responses by Immunosuppressive Drugs ». *Transplantation* 88, n° 10 (27 novembre 2009): 1161-68.

33. Weiss, Andrew S., Jane Gralla, Larry Chan, Patrick Klem, et Alexander C. Wiseman. « Aggressive Immunosuppression Minimization Reduces Graft Loss Following Diagnosis of BK Virus-Associated Nephropathy: A Comparison of Two Reduction Strategies ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 3, n° 6 (novembre 2008): 1812-19.

34. Saad, Ehab R., Barbara A. Bresnahan, Eric P. Cohen, Na Lu, Rimas J. Orentas, Brahm Vasudev, et Sundaram Hariharan. « Successful Treatment of BK Viremia Using Reduction in Immunosuppression without Antiviral Therapy ». *Transplantation* 85, n° 6 (27 mars 2008): 850-54.

35. Williams, James W., Basit Javaid, Predeep V. Kadambi, Daniel Gillen, Robert Harland, J. Richard Thistlewaite, Marc Garfinkel, et al. « Leflunomide for Polyomavirus Type BK Nephropathy ». *New England Journal of Medicine* 352, n° 11 (17 mars 2005): 1157-58.

36. Akioka, Kiyokazu, Masahiko Okamoto, Hidetaka Ushigome, Shuji Nobori, Satoshi Kaihara, et Norio Yoshimura. « BK Virus-Associated Nephropathy in a Kidney Transplant Recipient Successfully Treated with Cidofovir, the First Case in Japan ». *International Journal of Urology* 15, n° 4 (1 avril 2008): 369-71.

37. Lee, Belinda T., Steven Gabardi, Monica Grafals, R. Michael Hofmann, Enver Akalin, Aws Aljanabi, Didier A. Mandelbrot, et al. « Efficacy of Levofloxacin in the Treatment of BK Viremia: A Multicenter, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 9, n° 3 (mars 2014): 583-89.
38. Sener, Alp, Andrew A. House, Anthony M. Jevnikar, Neil Boudville, Vivian C. McAlister, Norman Muirhead, Faisal Rehman, et Patrick P. W. Luke. « Intravenous Immunoglobulin as a Treatment for BK Virus Associated Nephropathy: One-Year Follow-up of Renal Allograft Recipients ». *Transplantation* 81, n° 1 (15 janvier 2006): 117-20.
39. Hariharan, S. « BK Virus Nephritis after Renal Transplantation ». *Kidney International* 69, n° 4 (2 février 2006): 655-62.
40. Vasudev, Brahm, Sundaram Hariharan, Syed A. Hussain, Yong-Ran Zhu, Barbara A. Bresnahan, et Eric P. Cohen. « BK Virus Nephritis: Risk Factors, Timing, and Outcome in Renal Transplant Recipients ». *Kidney International* 68, n° 4 (1 octobre 2005): 1834-39.
41. Celik, Betul, Ron Shapiro, Abhay Vats, et Parmjeet S. Randhawa. « Polyomavirus Allograft Nephropathy: Sequential Assessment of Histologic Viral Load, Tubulitis, and Graft Function Following Changes in Immunosuppression ». *American Journal of Transplantation* 3, n° 11 (1 novembre 2003): 1378-82.
42. Azar, Marwan M, Roland Assi, Aziz K Valika, David B Banach, Isaac E Hall, Marie-Louise Landry, et Maricar F Malinis. « Graft loss among renal-transplant recipients with early reduction of immunosuppression for BK viremia ». *World Journal of Transplantation* 7, n° 5 (24 octobre 2017): 269-75.
43. Sood, Puneet, Shamila Senanayake, Kumar Sujeet, Radhika Medipalli, Yong R. Zhu, Christopher P. Johnson, et Sundaram Hariharan. « Management and Outcome of BK Viremia in Renal Transplant Recipients: A Prospective Single-Center Study ». *Transplantation* 94, n° 8 (27 octobre 2012): 814-21.
44. Ramos, Emilio, Flavio Vincenti, Wei X. Lu, Ron Shapiro, Jennifer Trofe, Robert J. Stratta, Johann Jonsson, et al. « Retransplantation in Patients with Graft Loss Caused by Polyoma Virus Nephropathy ». *Transplantation* 77, n° 1 (janvier 2004): 131–133.
45. Ginevri, F., R. de Santis, P. Comoli, N. Pastorino, C. Rossi, G. Botti, I. Fontana, et al. « Polyomavirus BK Infection in Pediatric Kidney-Allograft Recipients: A Single-Center Analysis of Incidence, Risk Factors, and Novel Therapeutic Approaches ». *Transplantation* 75, n° 8 (avril 2003): 1266–1270.

46. Haysom, L., A. R. Rosenberg, G. Kainer, Z. M. Waliuzzaman, J. Roberts, W. D. Rawlinson, et F. E. Mackie. « BK Viral Infection in an Australian Pediatric Renal Transplant Population ». *Pediatric Transplantation* 8, n° 5 (s. d.): 480-84.
47. Herman, Jean, Marc Van Ranst, Robert Snoeck, Kurt Beuselinck, Evelyne Lerut, et Rita Van Damme-Lombaerts. « Polyomavirus Infection in Pediatric Renal Transplant Recipients: Evaluation Using a Quantitative Real-Time PCR Technique ». *Pediatric Transplantation* 8, n° 5 (s. d.): 485-92.
48. Smith, Jodi M., Ruth A. McDonald, Laura S. Finn, Patrick J. Healey, Connie L. Davis, et Ajit P. Limaye. « Polyomavirus Nephropathy in Pediatric Kidney Transplant Recipients ». *American Journal of Transplantation* 4, n° 12 (s. d.): 2109-17.
49. Vats, Abhay, Ron Shapiro, Parmjeet Singh Randhawa, Velma Scantlebury, Acar Tuzuner, Malika Saxena, Michael L. Moritz, et al. « Quantitative Viral Load Monitoring and Cidofovir Therapy for the Management of BK Virus-Associated Nephropathy in Children and Adults1 ». *Transplantation* 75, n° 1 (janvier 2003): 105–112.
50. Dharnidharka, Vikas R., Wida S. Cherikh, et Kevin C. Abbott. « An OPTN Analysis of National Registry Data on Treatment of BK Virus Allograft Nephropathy in the United States ». *Transplantation* 87, n° 7 (avril 2009): 1019.

## **Virémie à BK virus post transplantation rénale pédiatrique Etude de la cohorte française de 2007 à 2017**

Introduction: La néphropathie à BK Virus est une complication de la transplantation rénale pédiatrique ; sa prise en charge est encore imprécise.

Matériels et méthodes: Cette étude multicentrique et retrospective porte sur les enfants transplantés rénaux entre 2007 et 2017, ayant présenté une virémie BK > 10<sup>4</sup> copies/ml, en étudiant un facteur composite représenté par la perte de greffon ou la diminution du DFG de plus de 30%.

Résultats: 25 enfants ont été inclus; 60% suivaient un traitement à base de Tacrolimus, MMF et corticoïdes. L'infection à BK Virus est survenue dans un délai moyen de 12,6 mois. La prise en charge consistait en une diminution concomitante du Tacrolimus et du MMF dans 24% des cas. On note l'apparition de DSA chez 20% des enfants avec un rejet dans 32% des cas. Une diminution du DFG de 30% est survenue dans 44% des cas, avec une perte de greffon chez 20% des enfants. Le DFG au diagnostic est significativement associé à la survenue du critère de jugement.

Conclusion: L'infection à BK Virus entraîne la perte de greffon dans un nombre important de cas. La prise en charge doit être précoce et basée sur une diminution de l'immunosuppression.

## **BK Virus viremia after pediatric kidney transplantation Study of french cohort from 2007 to 2017**

Introduction: BK Virus nephropathy is a complication of pediatric kidney transplantation; its care is still imprecise.

Methods: This multicentric and retrospective study focuses on kidney transplant children between 2007 and 2017, who presented a BK viremia > 10<sup>4</sup> copies/ml, by studying a composite factor represented by graft loss or GFR decrease of more than 30%.

Results: 25 children were included. 60% were treated by Tacrolimus, MMF and corticosteroids. BK Virus infection occurred within an average of 12,6 months. The management consisted of a concomitant decrease of Tacrolimus and MMF in 24% of cases. DSA were observed in 20% of children with rejection in 32% of cases. A decrease in GFR of 30% occurred in 44% of cases, with graft loss in 20% of children. GFR at diagnosis is significantly associated with the occurrence of the judgment criterion.

Conclusion: BK Virus infection causes graft loss in most of cases. Management must be early and based on a decrease in immunosuppression.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : BK Virus, transplantation rénale, immunosuppression, virémie, biopsie rénale, rejet

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Julie PHARAMIN