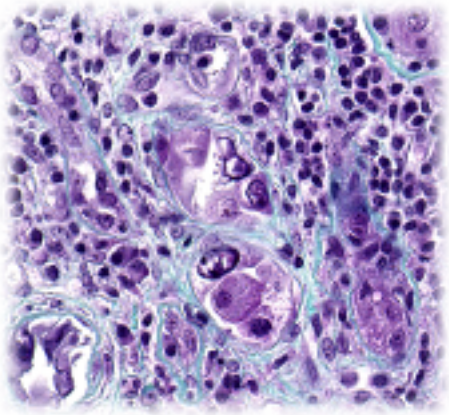
université de TOURS | Faculté de médecine

CHRU HÔPITAUX DE TOURS

2023 22 au 24 novembre CARREFOUR PATHOLOGIE

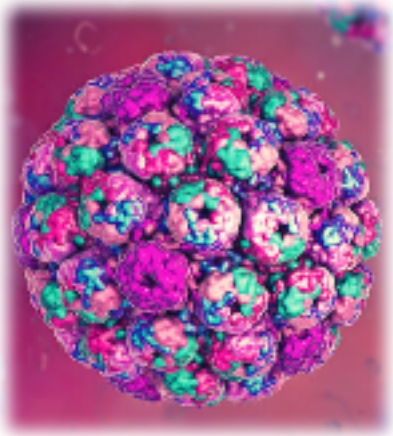
Néphropathie à BK virus et rejet cellulaire: deux diagnostics différentiels difficiles pour le pathologiste



Carrefour Pathologie 2023

Communications orales Urologie, Néphrologie, Pédagogie

Mercredi 22 novembre 2023



William POUILLOT, Elodie MIQUELESTORENA-STANDLEY

Introduction
BK virus et transplantation

Virurie
(30-50%)

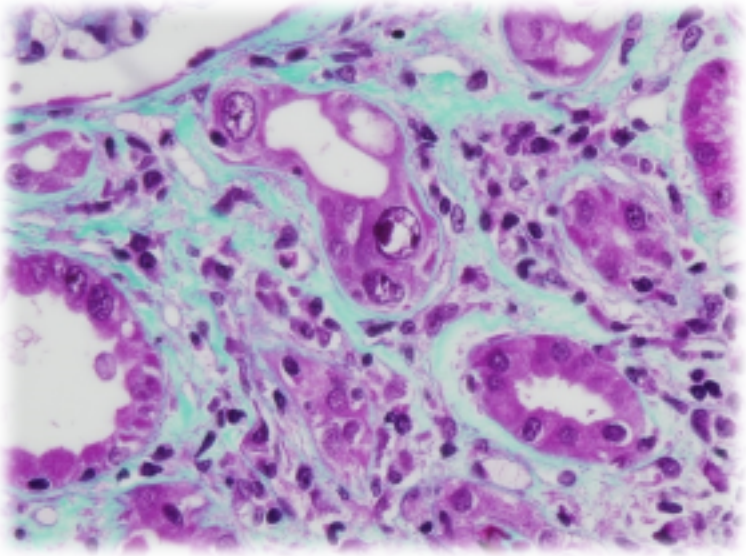
10^{7} copies/ml

+ Virémie
(10-15%)

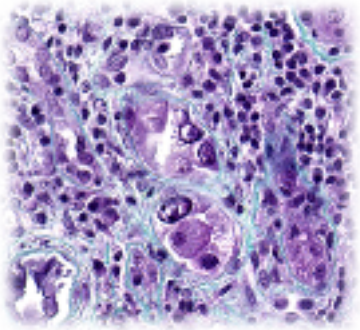
10^{4} copies/ml

+ Néphropathie
tubulo-interstitielle (5%)

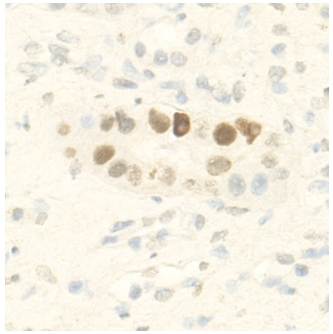
Perte du greffon



Néphropathie à BK virus *vs* rejet cellulaire



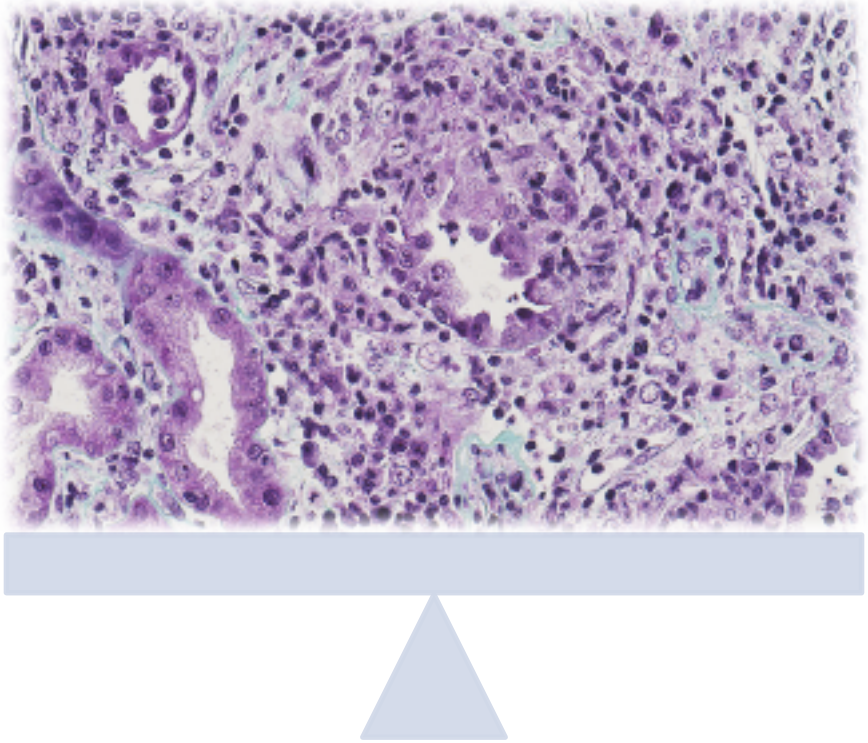
Effet cytopathogène



SV40+

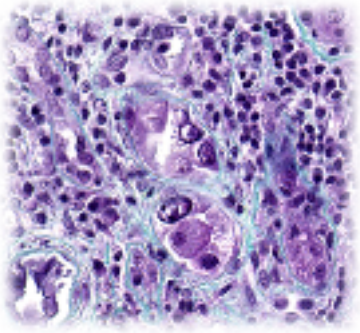
BK NP

TCMR

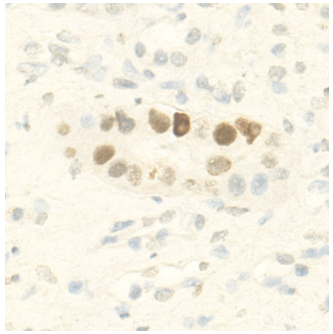


TCMR : *T-cell mediated rejection*

Néphropathie à BK virus *vs* rejet cellulaire



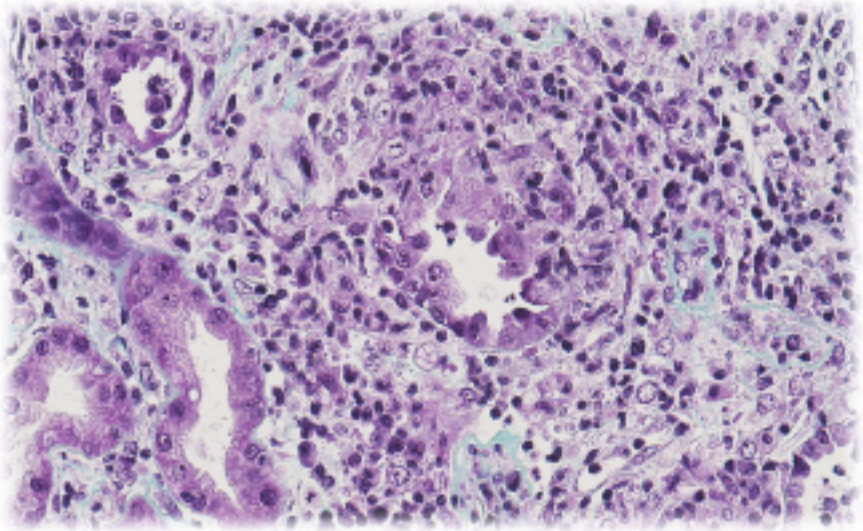
Effet cytopathogène



SV40+

BK NP

TCMR



Diminution de l'immunosuppression

Augmentation de l'immunosuppression

Hypothèse et Objectifs

- Hypothèse : le BK virus induit une réponse immunitaire spécifique différente du TCMR entrainant une présentation clinique, histologique et moléculaire propre

Hypothèse et Objectifs

- Hypothèse : le BK virus induit une réponse immunitaire spécifique différente du TCMR entrainant une présentation clinique, histologique et moléculaire propre

- Objectifs :

  1-Comparer la présentation clinique, biologique et histologique de patients avec BK NP *vs* TCMR

  2-Décrire les caractéristiques moléculaires des biopsies de BK NP et évaluer la pertinence de l'utilisation de ces données moléculaires pour le diagnostic et l'évolution des BK NP

Matériel et méthodes

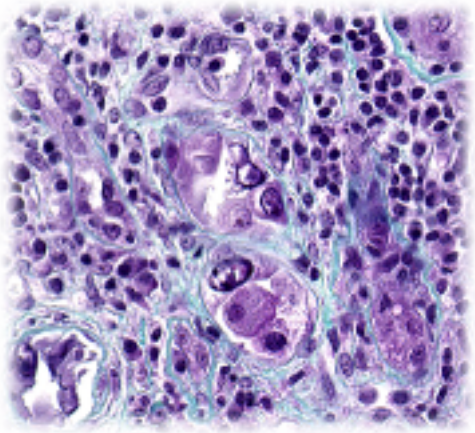
BK NP

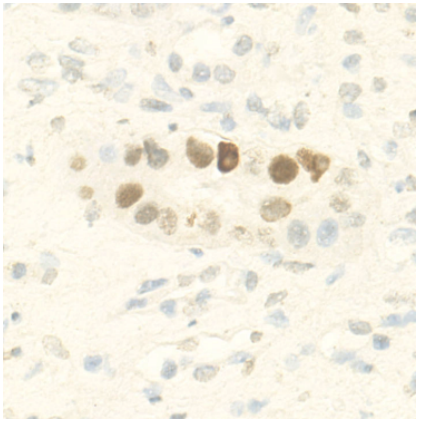
- CHRU de TOURS
- 2013→2021
- Virémie+ et ECP et/ou SV40+

TCMR

- CHRU de TOURS
- 2016→2023
- Diagnostic de BL/TCMR et
  - -Pas de BK
  - -Pas de DSA

Relecture (EMS+WP)/Banff 2019





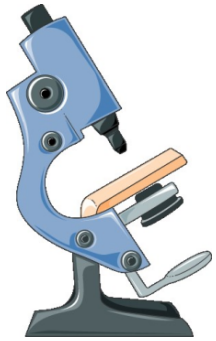
Matériel et méthodes

BK NP

- CHRU de TOURS
- 2013→2021
- Virémie+ et ECP et/ou SV40+

TCMR

- CHRU de TOURS
- 2016→2023
- Diagnostic de BL/TCMR et
  - -Pas de BK
  - -Pas de DSA



Nanostring-Panel B-HOT (758 gènes)
Matériel FFPE

Résultats
Données cliniques et biologiques

	BK NP (n=28)	TCMR (n=18)	p
Age, year (median (IQR))	63 (56-68)	56 (41-66)	0.1535
Male (n (%))	21 (78)	16 (89)	0.4452
Renal biopsy-graft delay, months (median (IQR))	4.5 (3-15)	1 (0-4)	**0.013**
Biopsy type (n (%))			
Protocol	10 (36)	4 (22)	
Positive BK viremia	12 (43)	0	**0.0064**
Acute kidney injury	4 (14)	10 (56)	
Other	2 (7)	4 (22)	
Biological parameters at the time of the biopsy (median (IQR))			
Creatininemia, µmol/l	185 (130-249)	238 (152-533)	**0.0456**
Proteinuria, g/g	0.3 (0.1-0.6)	0.45 (0.2-1.3)	0.1492
Viremia, log10 copies/ml	4.4 (3.8-5.3)	-	-

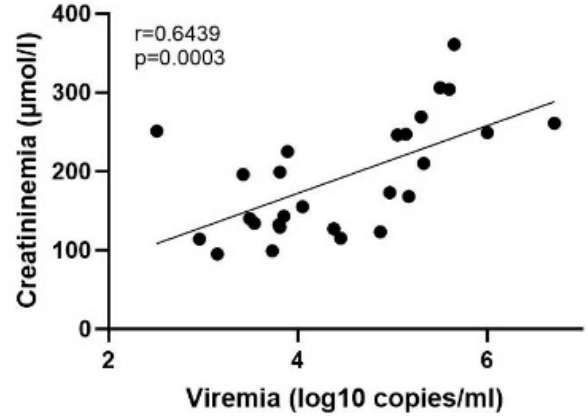
Données histologiques

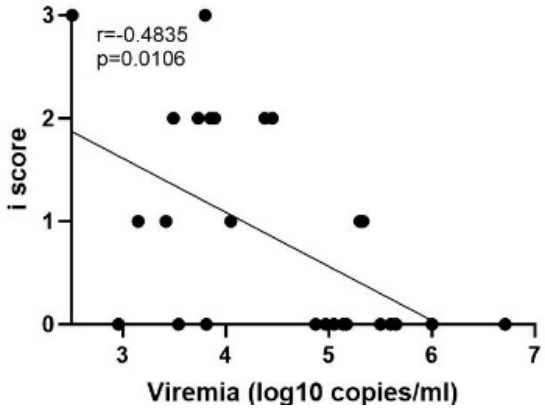
	BK NP (n=28)	TCMR (n=18)	p
Banff classification diagnostic criteria (n (%))			
i 0-1/2-3	20 (72%) / 8 (28%)	7 (38%) / 11 (62%)	**0.0368***
t 0-1/2-3	9 (32%) / 19 (68%)	4 (22%) / 14 (78%)	0.5223*
v 0-1/2-3/NA	27 (96%) / 0 / 1 (4%)	14 (78%) / 4 (22%) / 0	**0.0205***
ci 0-1/2-3	14 (50%) / 14 (50%)	14 (78%) / 4 (22%)	0.0723*
pvl 0/1/2/3	0 / 17 (61%) / 11 (39%) / 7 (25%)	18 (100%) / 0 / 0 / 0	**0.0031***
ATI	27 (96%)	7 (39%)	**<0.0001**
Sv40T positive/NA	17 (61%) / 8 (28%)	0 / 17 (94%)	**<0.0001**
Granulomatous inflammation	8 (28%)	3 (17%)	0.3556

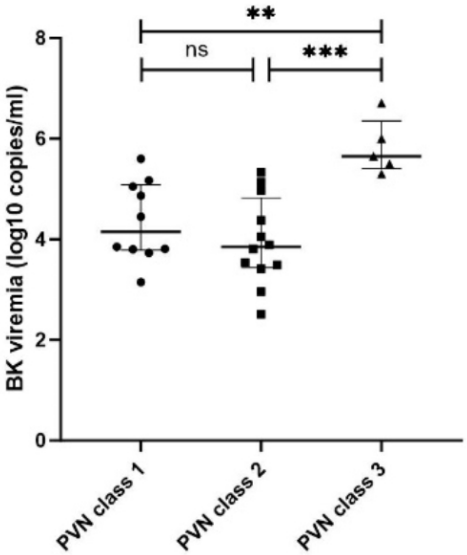
Données histologiques

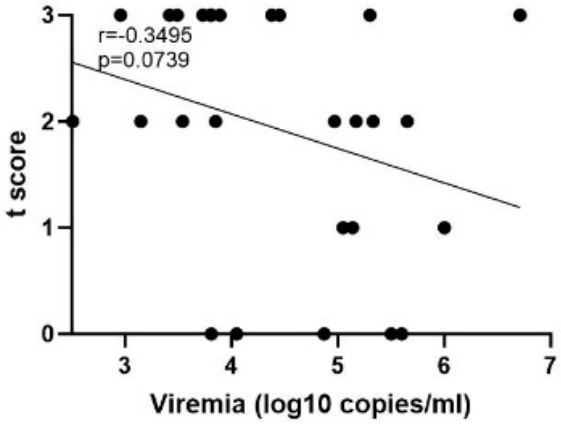
	BK NP (n=28)	TCMR (n=18)	p
2019 Banff classification diagnostic category (n (%))			
PVN class 1/2/3	10 (36%) / 13 (46%) / 5 (18%)	0 / 0 / 0	-
No rejection	7 (25%)	0	**0.0447**
Equivocal for ABMR/Active ABMR	6 (21%) / 1 (4%)	2 (11%) / 0	
Suspicious for acute TCMR	4 (14%)	2 (11%)	
TCMR acute/chronic active	8 (28%) / 11 (40%)	14 (77%) / 6 (33%)	

Résultats
Corrélation histologie et biologie







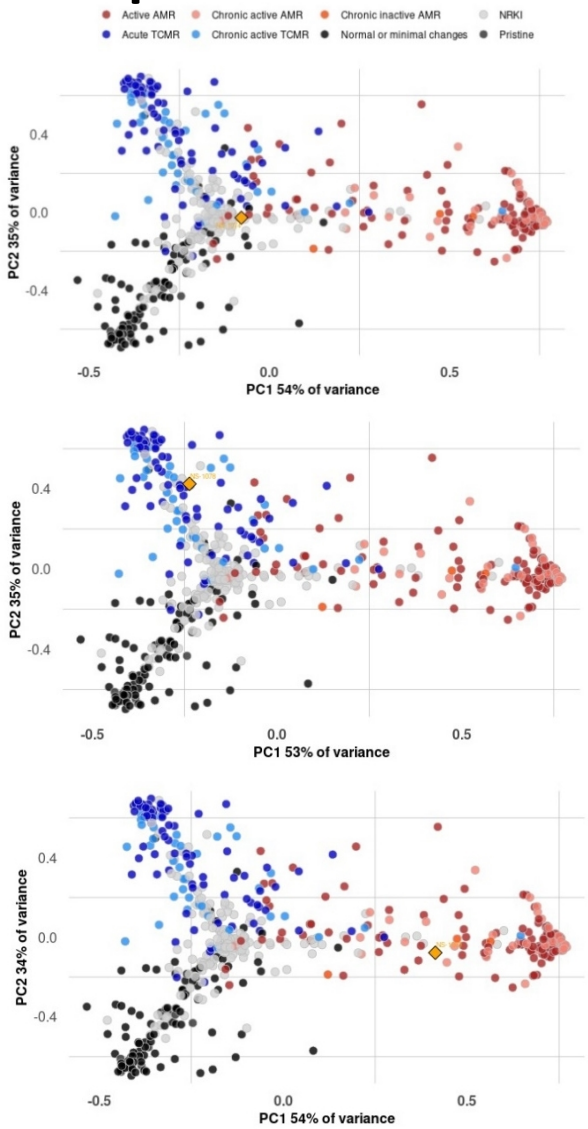


Virémie positivement corrélée à
- Créatininémie
- Classe PVN

Virémie négativement corrélée à
- i score

Résultats
Biologie moléculaire biopsies BK NP

Patient id	Molecular based-rejection probability	Rejection (type)	Graft loss
#1	Unlikely for diagnosis of rejection	**Yes** (mixed rejection)	**Yes**
#2	Low-moderate probability of TCMR	No	No
#3	High probability of TCMR	**Yes** (TCMR)	No
#4	Low probability of ABMR and low probability of TCMR	No	No
#5	Low probability of ABMR and low-moderate probability of TCMR	No	No
#6	Low probability of ABMR	No	No
#7	Low probability of ABMR	No	No
#8	Low-moderate probability of ABMR	No	No
#9	Moderate probability of ABMR	**Yes** (ABMR)	**Yes**
#10	Moderate probability of ABMR	No	No
#11	High probability of ABMR	No	No
#12	Very high probability of ABMR	No	No



Lésions non liées au rejet

TCMR

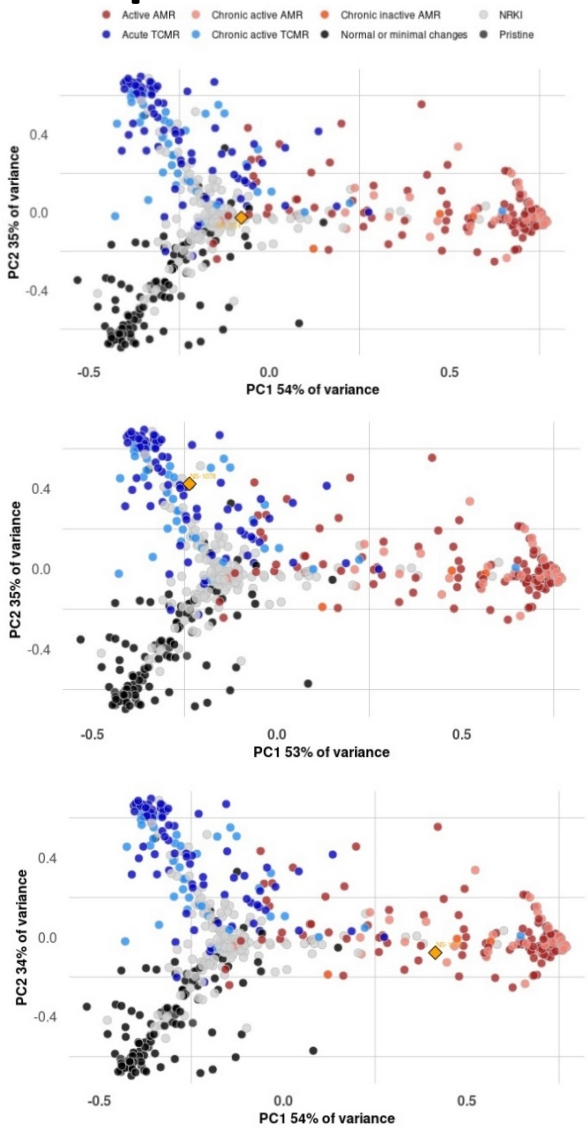
ABMR

Résultats
Biologie moléculaire biopsies BK NP

Patient id	Molecular based-rejection probability	Rejection (type)	Graft loss
#1	Unlikely for diagnosis of rejection	**Yes** (mixed rejection)	**Yes**
#2	Low-moderate probability of TCMR	No	No
#3	High probability of TCMR	**Yes** (TCMR)	No
#4	Low probability of ABMR and low probability of TCMR	No	No
#5	Low probability of ABMR and low-moderate probability of TCMR	No	No
#6	Low probability of ABMR	No	No
#7	Low probability of ABMR	No	No
#8	Low-moderate probability of ABMR	No	No
#9	Moderate probability of ABMR	**Yes** (ABMR)	**Yes**
#10	Moderate probability of ABMR	No	No
#11	High probability of ABMR	No	No
#12	Very high probability of ABMR	No	No

AMR Se = 67% Sp = 55%

TCMR Se = 50% Sp = 70%



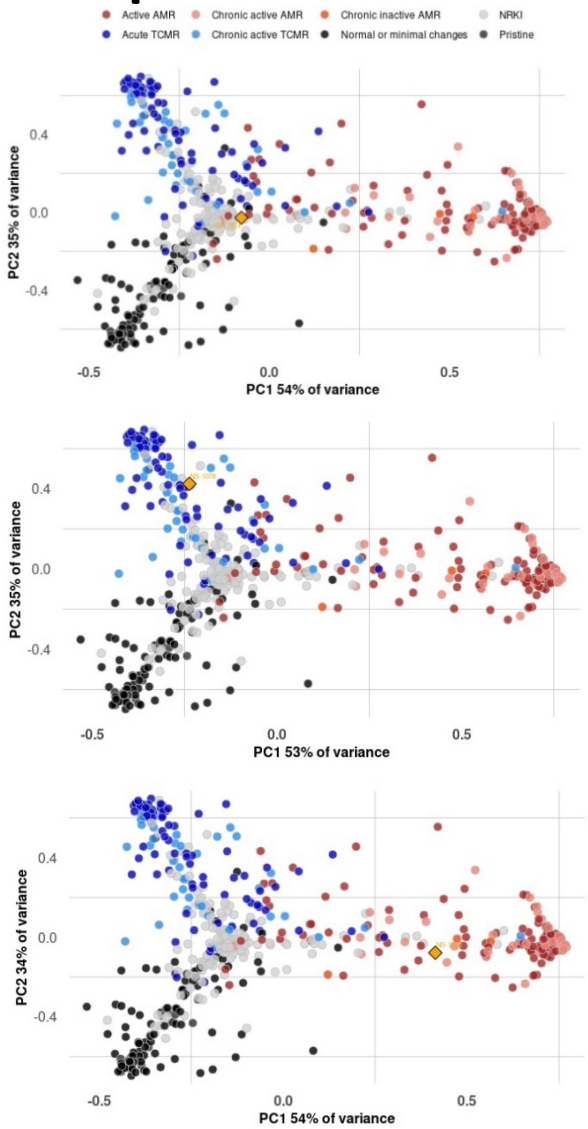
Lésions non liées au rejet

TCMR

ABMR

Résultats
Biologie moléculaire biopsies BK NP

Patient id	Molecular based-rejection probability	Rejection (type)	Graft loss
#1	Unlikely for diagnosis of rejection	**Yes** (mixed rejection)	**Yes**
#2	Low-moderate probability of TCMR	No	No
#3	High probability of TCMR	**Yes** (TCMR)	No
#4	Low probability of ABMR and low probability of TCMR	No	No
#5	Low probability of ABMR and low-moderate probability of TCMR	No	No
#6	Low probability of ABMR	No	No
#7	Low probability of ABMR	No	No
#8	Low-moderate probability of ABMR	No	No
#9	Moderate probability of ABMR	**Yes** (ABMR)	**Yes**
#10	Moderate probability of ABMR	No	No
#11	High probability of ABMR	No	No
#12	Very high probability of ABMR	No	No



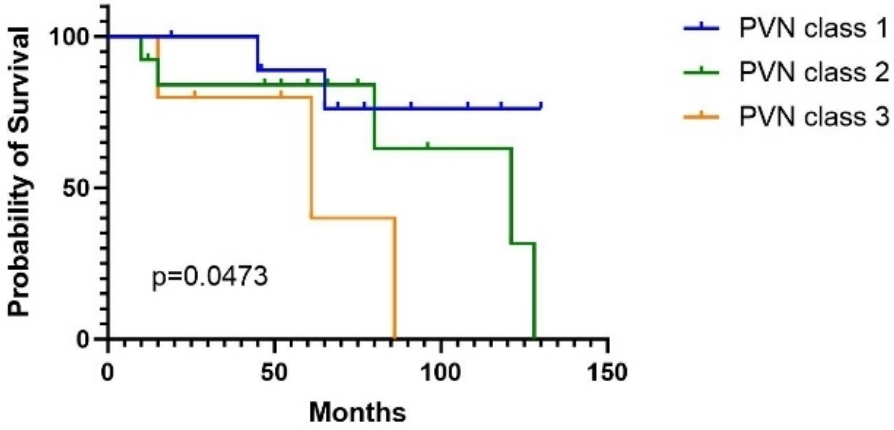
Lésions non liées au rejet

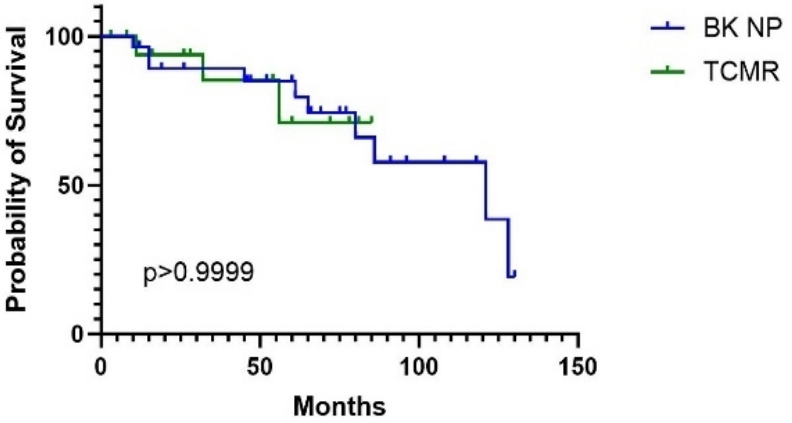
TCMR

ABMR

Résultats
Suivi

	BK NP (n=28)	TCMR (n=18)	p
Clearance of BK viremia delay, months (median (IQR))	3 (1-5.5)	-	
Graft rejection (n (%))	5 (18%)	17 (94%)	**<0.0001**
Rejection diagnosis TCMR/ABMR (n (%))	3 (11%) / 4 (14%)	17 (94%) / 0	**0.0033**
DSA formation (n (%))	9 (32%)	0	**0.0074**
Graft loss (n (%))	4 (14%)	3 (17%)	>0.9999
Death (n (%))	9 (33%)	3 (17%)	0.3151





Discussion

- BK NP et TCMR : présentations clinique, histologique et évolution clinique proches mais quelques différences

BK NP

- Effet cytopathogène viral : 61% pvl 1
- SV40 + : 61%
- Variations spatiales : lésions focales, médullaire>cortex (Menter *et al.*)
- Variations temporelles : i et t augmentent pendant phase de décroissance virémie (Menter *et al.*), i et t corrélées négativement à la virémie

TCMR

- Présentation clinique plus « bruyante » : créatininémie plus élevée, motif de biopsie: IRA
- Lésions histologiques souvent plus sévères : i score plus élevé, artérite intimale

Discussion

- BK NP et TCMR : présentations clinique, histologique et évolution clinique proches mais quelques différences

BK NP

- Effet cytopathogène viral : 61% pvl 1
- SV40 + : 61%

augmentent pendant phase de décroissance virémie (Menter *et al.*), i et t corrélées négativement à la virémie

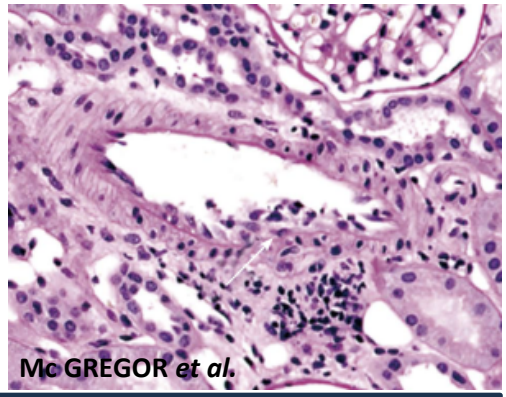
TCMR

- Présentation clinique plus « bruyante » : créatininémie plus élevée, motif de biopsie:

artérite intimale

Intérêt du monitoring de la virémie/biopsies protocolaires

Discussion



- Très forte association BK NP et TCMR

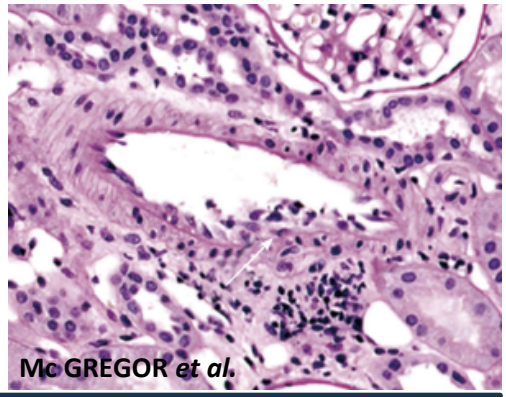
- 68% mais aucune v+ → vrai rejet associé ?

  -14% Shanghuman *et al*. : application stricte des critères de Banff mais une seule biopsie avec v1

  -7,4% Mc Gregor *et al.* avec v+

→ Lésion artérite intimale : argument fort pour rejet cellulaire?

Discussion



- Très forte association BK NP et TCMR

  - 68% mais aucune v+ → vrai rejet associé ?

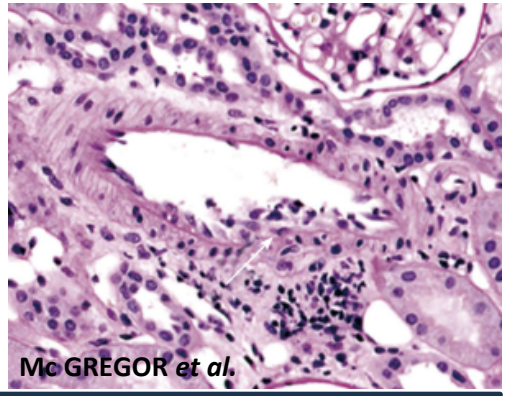
    -14% Shanghuman *et al*. : application stricte des critères de Banff mais une seule biopsie avec v1

    -7,4% Mc Gregor *et al.* avec v+

    → Lésion artérite intimale : argument fort pour rejet cellulaire?

- Evolution clinique corrélée à la gravité de la BK NP mais pas de différence BK NP toutes classes confondues et TCMR

Discussion



- Très forte association BK NP et TCMR

  - 68% mais aucune v+ → vrai rejet associé ?
    -14% Shanghuman *et al*. : application stricte des critères de Banff mais une seule biopsie avec v1
    -7,4% Mc Gregor *et al.* avec v+

    → Lésion artérite intimale : argument fort pour rejet cellulaire?

- Evolution clinique corrélée à la gravité de la BK NP mais pas de différence BK NP toutes classes confondues et TCMR

- Biologie moléculaire :

  - Nécessité de comparer avec contrôle TCMR : en cours
  - Bonne capacité à prédire l'apparition de DSA mais faible concordance probabilité de rejet et apparition de rejet

  →Biologie moléculaire: un outil de plus mais interprétation prudente à corréler avec l'histologie

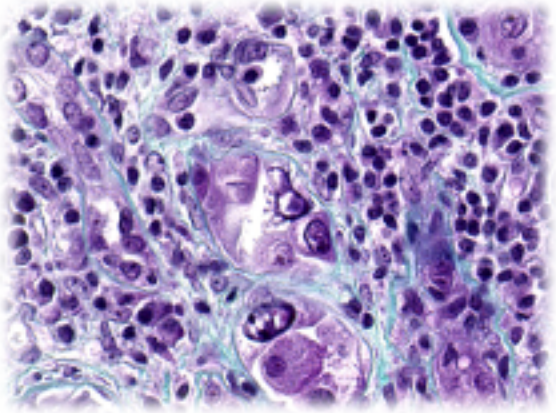
Remerciements

- Dr E. MIQUELESTORENA-STANDLEY

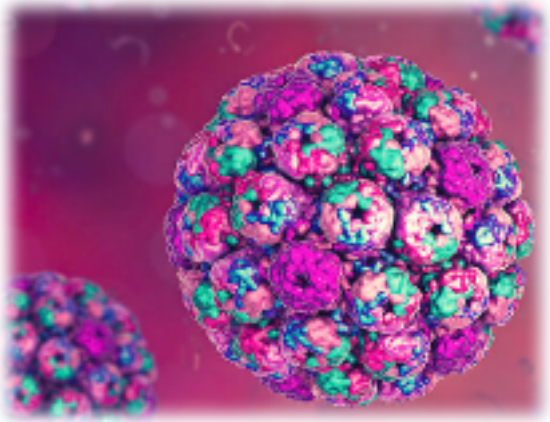
- Paris Translational Research Centre for Organ Transplantation :
  - Pr A.LOUPY
  - Dr V.GOUTAUDIER
  - Dr F.MEZINE
  - Dr J.DAGOBERT

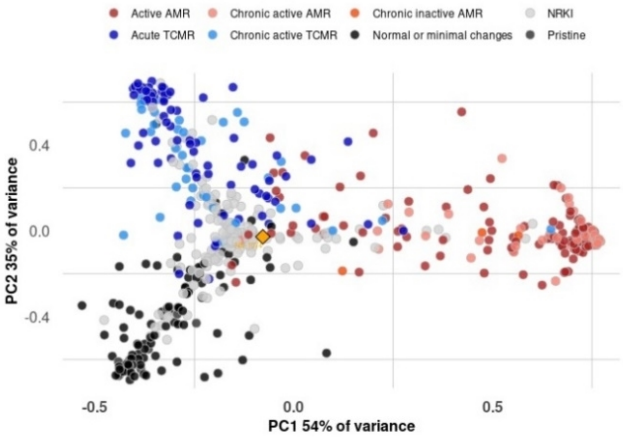
- Biologie des Infections à Polyomavirus:
  - Pr A.TOUZE
  - A.DROUIN

- Techniciens service ACP CHRU de TOURS



Merci pour votre attention





Score PVN

- Fibrose interstitielle (ci)

	0	1	2	3
ci	<5%*	6-25%*	26-50%*	>50%*

* % corticale

- Charge virale intra-rénale en polyomavirus (pvl)

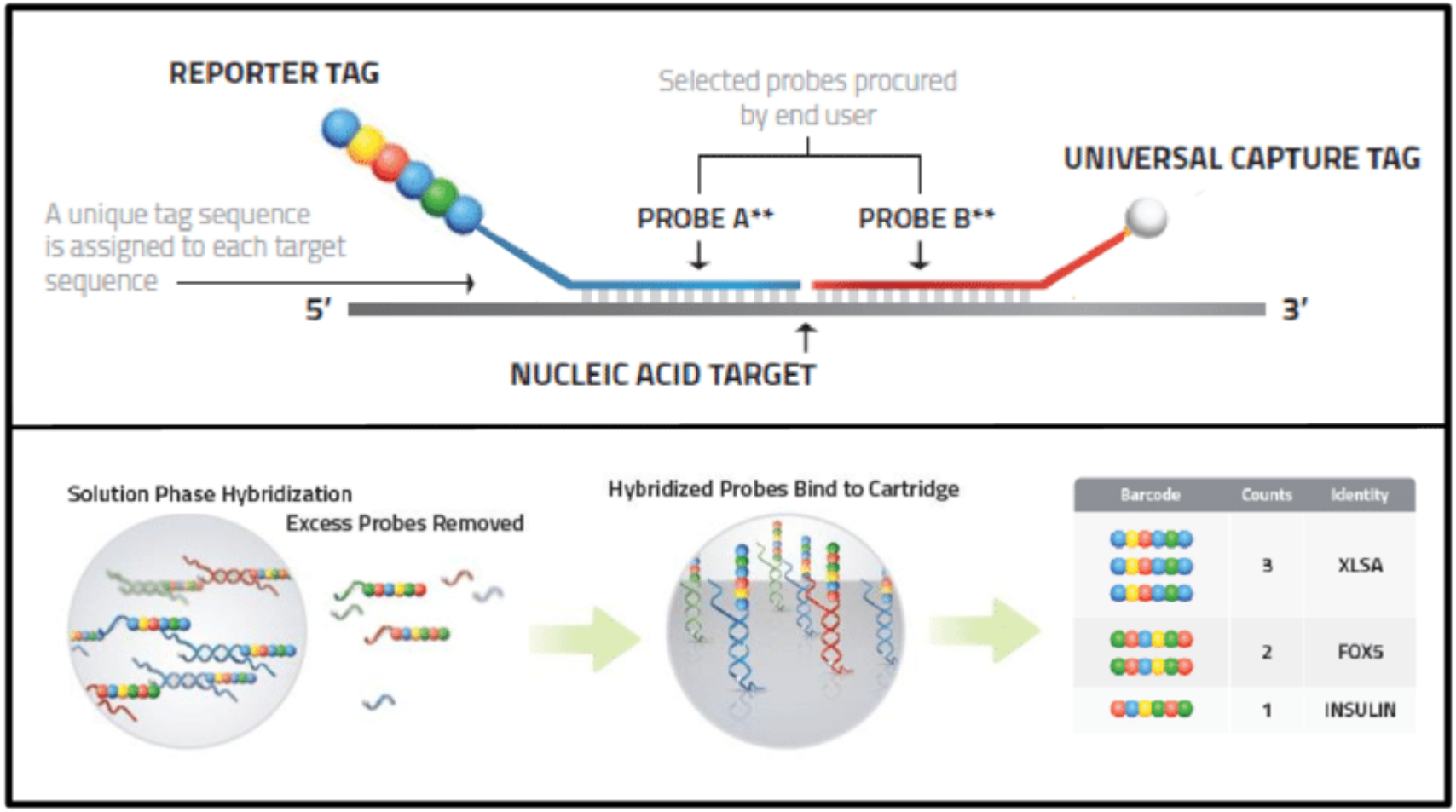
	0	1	2	3
pvl	0*	<1%*	1-10%*	>10%*

* % tubules avec cellules positives : ECP/SV40+

- PVN

	1	2	3
PVN	pvl1 et ci0-1	-pvl1 et ci2-3 -pvl2 et ci0-3 -pvl3 et ci0-1	pvl3 et ci2-3

Nanostring


REPORTER TAG
Selected probes procured by end user
UNIVERSAL CAPTURE TAG
A unique tag sequence is assigned to each target sequence
PROBE A**
PROBE B**
5'
3'
NUCLEIC ACID TARGET
Solution Phase Hybridization
Excess Probes Removed
Hybridized Probes Bind to Cartridge
Barcode
Counts
Identity
3
XLSA
2
FOX5
1
INSULIN