



HAL
open science

Suivi de la réplication du Torque Teno Virus dans le cadre de la prévention des complications infectieuses chez les patients greffés rénaux au CHU de Caen

Nefert Candace Dossou

► **To cite this version:**

Nefert Candace Dossou. Suivi de la réplication du Torque Teno Virus dans le cadre de la prévention des complications infectieuses chez les patients greffés rénaux au CHU de Caen. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03424963

HAL Id: dumas-03424963

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03424963>

Submitted on 10 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

(Spécialité DES Biologie Médicale)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Suivi de la réplication du Torque Teno Virus dans le cadre de la prévention des complications infectieuses chez les patients greffés rénaux au CHU de CAEN

Présentée par
Nefert Candace DOSSOU

**Soutenue publiquement le MERCREDI 02 DÉCEMBRE 2020
devant le jury composé de :**

Monsieur / Jean-Christophe GIARD	Professeur des Universités, Bactériologie, Virologie / UFR Santé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques	Président du jury
Madame / Julia DINA	MCU-PH / Laboratoire de Virologie, CHU de Caen	Examineur
Madame / Stéphanie GOUARIN	PH / Laboratoire de Virologie, CHU de Caen	Examineur
Madame / Marie GUEUDIN	PH / Laboratoire de Virologie, CHU de Rouen	Examineur

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je remercie tout d'abord le **Docteur Julia DINA** d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse. Cela n'aura pas été une mince affaire ... La pandémie COVID19, les pénuries de réactifs et les délais imposés par la réforme du DES Biologie médicale, ne nous auront pas facilité la tâche, mais on y est arrivé ! Merci pour tout.

Un grand merci à **Monsieur le Professeur Jean-Christophe GIARD** d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. J'en suis honorée.

Je remercie le **Docteur Stéphanie GOUARIN** pour sa bienveillance, ses conseils et sa disponibilité, mais aussi d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Je remercie le **Docteur Marie GUEUDIN** d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de faire le déplacement depuis Rouen. Je sais qu'en ces temps particuliers, son temps est précieux.

Merci à **Madame le Professeure Astrid VABRET** de m'avoir permis de réaliser une thèse au sein de son service et de m'avoir choisi comme Docteur junior. Merci pour la confiance et les responsabilités qui m'ont été accordées au sein du laboratoire malgré la situation épidémique exceptionnelle.

Je remercie **tous les pharmaciens, médecins, internes, techniciens, préparateurs, infirmières, co-externes du CHU de Nantes** que j'ai pu croiser au cours de mes stages d'externes, en particulier le service de Biologie de la Reproduction où j'ai découvert la biologie médicale.

Je remercie également **les services de néphrologie, oncologie et pharmacie clinique de l'Hôpital Rosemont-Maisonneuve** pour cette expérience québécoise inoubliable. Un grand merci tout particulier à **Monsieur Denis PROJEAN** de m'avoir offert cette opportunité d'externat à Montréal.

Je remercie **l'ensemble des équipes des laboratoires du CHU de CAEN (biologistes, co-internes, techniciens, aides de labo, ASH, secrétaires)** qui m'ont accueilli au cours de mes stages d'internat.

Merci à **l'équipe du laboratoire du Centre François Baclesse** pour son accueil lors de mon 4^e semestre ainsi qu'à mes deux collègues : Marguerite (et nos discussions si épiques !) et Sarah (à quand un prochain escape game ou une soirée blind-test Harry Potter ?).

Je remercie chaleureusement **l'ensemble de l'équipe du laboratoire de Virologie du CHU de CAEN**. C'est un véritable plaisir de travailler avec vous au quotidien. Votre accueil chaleureux, votre bonne humeur, vos conseils et votre disponibilité font de vous une équipe en or. Vous tenez le cap malgré la situation pandémique, bravo !

À mes co-internes :

Laura. On aura commencé l'aventure internat ensemble, j'aurais tellement aimé qu'on puisse aussi la terminer à deux. Je suis heureuse de savoir que tu t'épanouis dans la nouvelle branche que tu as choisi.

Madame le Docteur LETROUIT Adeline. Tu auras été une co-interne en or, la meilleure qui soit. Aurais-je le droit à une carbonade flamande ?

Laurent. Ton humour et tes conseils en stratégie auront égayé mes années d'internat.

Romain, Baptiste. Mon dernier stage en virologie n'aurait pas été le même sans vous.

À Amélie et Stella.

Merci pour tous ces moments passés ensemble : sur les bancs de la fac de pharma, tous les restos, toutes les soirées et tous ces moments d'amitié inoubliables. Hâte que l'on puisse enfin se retrouver à Nantes, Caen, Paris ou Angers.

À Lensey.

Bientôt 10 ans d'amitié ! En écrivant ces lignes, je me remémore tout ce que l'on a vécu toutes les deux : le lycée, la fac, Leroy Merlin, le kompa, les discussions interminables au bout du fil, le Canada, la Guadeloupe ... et bientôt Haïti et le Togo ?

Ou vin sè mwen.

À Merisis, Djed et Narmer.

Mes (grands) petits frères et sœurs, vous ne savez pas à quel point je suis fière de vous. Merci pour l'amour et l'affection que vous me portez. J'espère vous montrer l'exemple.

À mes parents, Ayao et Mabe.

Ces quelques phrases ne seront pas suffisantes pour vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de m'avoir permis de réaliser les études et les projets qui me tenaient à cœur, de m'avoir appris à être fière de qui je suis. Vous avez fait de moi la femme que je suis aujourd'hui. J'espère que vous êtes fiers.

À Akaffou.

Merci mon Cécé pour ton amour et ta patience.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX.....	13
INTRODUCTION.....	14
PREMIÈRE PARTIE : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	18
1. LES TORQUE TENO VIRUS (TTV)	20
A. Historique.....	20
B. Classification	20
C. Structure du virus et génome viral	23
D. Réplication	25
I. ARN messagers	25
II. Fonction et régulation des protéines virales	25
III. Modèle cellulaire	28
IV. Sites de réplication	29
V. Mécanismes de réplication	29
E. Variabilité génétique	31
F. Épidémiologie	31
I. Prévalence et répartition géographique du TTV	31
II. Méthodes de détection	33
III. Distribution des génotypes	33
IV. Distribution dans différents compartiments biologiques	34
V. Modes de transmission	34
G. Pouvoir pathogène.....	35
I. TTV et immunité	35
II. Pathologies hépatiques	36
III. Pathologies respiratoires.....	37
IV. Maladies auto-immunes.....	38
V. Cancers.....	38
H. TTV et immunodépression	39
I. TTV et transplantation d'organes solides	40
i.1. Transplantés rénaux.....	40
i.2. Transplantés pulmonaires	42
i.3. Transplantés hépatiques.....	43
i.4. TTV et transplantés d'organes solides.....	43
II. Greffés de moelle osseuse.....	44
III. Patients cérébro-lésés	45
I. Conclusion	46
2. LE BK VIRUS (BKV).....	47
A. Historique et caractéristiques du BKV.....	47
B. Pouvoir pathogène du BKV.....	49
C. Protocole BK au CHU de Caen	51
D. Relation entre le BKV et les TTV.....	52
3. L'IMMUNOLOGIE CHEZ LES PATIENTS GREFFES RENAUX	54
A. Risques de rejet.....	54
B. Risques infectieux.....	55
C. Autres complications liées à la transplantation rénale	56
D. Immunomodulation en transplantation rénale	58
I. Généralités sur les principes du traitement immunosuppresseur	58
II. Traitements immunosuppresseurs	58

III. Stratégies d'immunosuppression.....	60
DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE.....	62
1. CONTEXTE ET OBJECTIFS	64
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES	65
A. Population de l'étude.....	65
B. Données recueillies.....	65
C. Échantillons biologiques.....	66
D. Extraction des acides nucléiques.....	66
E. Trousse PCR TTV.....	68
F. Thermocycleur Rotorgene Q.....	70
G. Critères de validation de la PCR.....	71
H. Recueil de données	71
I. Analyse statistique	72
3. RESULTATS	73
A. Caractéristiques de la population étudiée	73
B. Détection du TTV.....	76
C. Charges virales quantifiées	77
D. TTV et immunosuppresseurs.....	79
E. Corrélation entre les charges virales TTV et la survenue d'évènements infectieux.....	82
I. Infections bactériennes	85
II. Infections virales	86
III. Infections fongiques	87
F. Corrélation entre les charges virales TTV et la survenue d'évènements infectieux selon les points de suivi	87
I. J0	87
II. J7	88
III. J14	90
IV. M1	90
V. M3 et M6	91
G. TTV et rejet	92
DISCUSSION	94
BIBLIOGRAPHIE	100
ANNEXES.....	112

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- μL : microlitre
- AA: Acides amines
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ARN: Acide RiboNucléique
- BKV : BK Virus
- BMR : Bactérie Multi Résistante
- CAV: Chicken Anemia Virus
- CHU : Centre Hospitalo Universitaire
- CMV : Cytomégalovirus
- COVID-19 : Maladie à Coronavirus 2019
- Cp : copies
- CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
- CT : Cycle seuil correspondant au point d'inflexion des courbes de PCR
- CV : charge virale
- dNTPs : désoxyribonucléotides
- EBV : Epstein Barr Virus
- EDTA : Éthylènediaminetétraacétique
- FAM : 6-carboxyfluorescéine
- GC: Guanine Cytosine
- HEX : Hexachlorofluorescéine
- HLA : Human Leukocyte Antigen
- HSV : Herpès Simplex Virus
- HTA : Hypertension Artérielle
- HVR: HyperVariable Region
- IC2 : contrôle interne
- ICTV: International Committee on Taxonomy of Viruses
- Ig : immunoglobuline
- IL: Interleukine
- JCV : JC Virus
- LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire
- LCR : Liquide Céphalo Rachidien
- Log : logarithme
- mL : millilitre
- mTOR : Cible fonctionnelle de la rapamycine chez les mammifères
- NFAT : Facteur Nucléaire des Lymphocytes T Activés
- Nt: nucleotide
- ORF: Open Reading Frame
- Pb : paire de base
- PBMC : Cellules mononuclées du sang périphérique
- PCR : Réaction de polymérisation en chaîne
- QS : Standard de Quantification
- SC : Témoin de sensibilité
- Se : Sensibilité
- Sp : Spécificité
- SV40: Virus Simien 40
- TTLMV: Torque Teno Like Mini Virus
- TTMDV: Torque Teno MiDi Virus

- TTMV : Torque Teno Mini Virus
- TTV : Torque Teno Virus
- UTR: Untranslated Region
- VHB : Virus de l'Hépatite B
- VHC : Virus de l'Hépatite C
- VHE : Virus de l'Hépatite E
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VZV : Virus de la Varicelle et du Zona
- W0 : eau de qualité biologie moléculaire
- WB : Western Blot

LISTE DES FIGURES

- 1 – Chronologie de la découverte des *Anelloviridae*.
- 2 – Phylogénie des *Anelloviridae* en 2010.
- 3 – Microscopie électronique à contraste négatif de particules d'un isolat de TTV, coloré à l'acétate d'uranyle.
- 4 – Structure du génome des Torque Teno virus (TTV).
- 5 – Schéma de la transcription et de l'expression des protéines du génotype 1 des TTV.
- 6 – Schéma de la transcription et de l'expression des protéines du génotype 6 des TTV.
- 7 – Schéma du mécanisme de réplication *rolling circle*.
- 8 – Répartition géographique de la prévalence des TTV.
- 9 – Cinétique des charges virales plasmatiques TTV post transplantations rénales observées chez les patients de l'étude de Strassl et al. (2018).
- 10 - Photomicrographie montrant des cellules urothéliales infectées par le BK virus (« decoy cells »).
- 11 - Biopsie d'un greffon rénal au troisième mois de transplantation rénale.
- 12 – Monitoring du BK virus chez les patients greffés rénaux du CHU de Caen
- 13 - Évolution de la nature du risque infectieux après transplantation rénale.
- 14 - Mécanisme d'action des immunosuppresseurs.
- 15 - Amélioration de la survie du greffon à un an, parallèlement à la découverte des différents immunosuppresseurs.
- 16 - Schéma du principe d'extraction des acides nucléiques par l'automate EZ1 Advanced XL de Qiagen.
- 17 - Schéma du principe de fonctionnement de la sonde TaqMan.
- 18 - Photo de l'automate Rotor-Gene Q.
- 19 - Schéma de l'inclusion des patients.
- 20 – Détection du TTV dans les échantillons biologiques des patients inclus.
- 21 – Charges virales TTV sanguines et urinaires au cours du suivi.
- 22 – Corrélation des charges virales TTV sanguines et urinaires.

- 23 – Comparaison des charges virales TTV sanguines selon le traitement immunosuppresseur suivi par les patients.
- 24 – Comparaison des charges virales TTV urinaires selon le traitement immunosuppresseur suivi par les patients.
- 25 – Corrélation des charges virales sanguines TTV et des aires sous courbes (AUC) du Mycophénolate.
- 26 – Comparaison des charges virales TTV sanguines selon la survenue d'évènements infectieux (tous points de suivi confondus).
- 27 – Comparaison des charges virales TTV urinaires selon la survenue d'évènements infectieux (tous points de suivi confondus).
- 28 – Corrélation des charges virales TTV sanguines et des charges virales BK urinaires.
- 29 – Comparaison des charges virales TTV urinaires à J0 selon la survenue d'évènements infectieux.
- 30 – Comparaison des charges virales TTV sanguines à J7 selon la survenue d'évènements infectieux.
- 31 – Comparaison des charges virales TTV urinaires à J7 selon la survenue d'évènements infectieux.
- 32 – Comparaison des charges virales TTV sanguines à M1 selon la survenue d'évènements infectieux.

LISTE DES TABLEAUX

- 1 – Caractéristiques de la population étudiée.
- 2 – Pourcentages de PCR TTV positives au cours du suivi.
- 3 – Charges TTV sanguines et urinaires au cours du suivi.
- 4 – Liste des articles pour lesquels une analyse de courbe ROC a été faite afin de déterminer un *cut-off* de virémie TTV pour prévenir les évènements infectieux.

INTRODUCTION

Les infections sont les principales complications pouvant survenir à la suite d'une greffe rénale. Elles sont plus fréquentes dans la première année suivant la transplantation et sont sources de morbidité et mortalité. Elles sont liées à l'intensité de l'immunosuppression. La difficulté de la prise en charge des patients greffés rénaux repose en partie sur l'adaptation du traitement immunosuppresseur : il faut assurer une immunosuppression suffisante pour empêcher la survenue de rejet de greffe mais pas trop intense pour limiter la survenue d'infections.

A partir des années 50, des progrès considérables ont été effectués dans la prise en charge des patients transplantés d'organes solides, de rein notamment, avec la découverte de plusieurs nouvelles molécules immunosuppressives. Ceux-ci ont été accompagnés d'une amélioration nette du pronostic et de la qualité de vie de ces patients. Cependant, depuis les années 90, l'incidence des infections à BK virus est en constante augmentation chez les patients transplantés rénaux du fait de l'avènement de traitements immunosuppresseurs de plus en plus puissants. Il s'agit d'une situation préoccupante étant donné que le BK virus occasionne des rejets de greffe chez un tiers des patients infectés. L'infection est pauci symptomatique et il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement préventif ou curatif.

L'enjeu actuel de la prise en charge de ces patients est donc la découverte de marqueurs biologiques permettant une modulation personnalisée et pertinente des traitements immunosuppresseurs mais également de marqueurs prédictifs de complications telles que les infections.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés au Torque teno virus. Il s'agit d'un virus de découverte récente qui pourrait être utilisé comme biomarqueur du statut immunitaire des patients infectés. Après un état de l'art, nous vous présenterons les résultats d'une étude visant à déterminer la pertinence du suivi de ce virus dans le cadre de la prévention des complications infectieuses dans une cohorte de patients greffés rénaux au CHU de Caen.

PREMIÈRE PARTIE : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Les Torque Teno virus (TTV)

A. Historique

C'est en 1997 que Tsutomu Nishizawa a découvert un fragment de séquence virale d'environ 500 paires de base (pb) dans le sérum d'un patient japonais présentant des troubles cardiaques et une hépatite post-transfusionnelle d'étiologie inconnue (1). Cette découverte a été faite à l'aide de techniques de biologie moléculaire (méthode par soustraction génomique). Ce fragment a d'abord été nommé N22 mais, ayant une faible homologie avec les séquences virales présentes dans les bases de données (au 02 octobre 1997), il a été renommé TT comme les initiales du patient chez lequel il a été identifié (2).

Des travaux complémentaires ont permis de déterminer qu'il s'agissait d'un virus à ADN circulaire simple brin, non enveloppé, de polarité négative et encapsidé (3)(4)(5)(6). Il s'agit du premier virus à ADN simple brin circulaire identifié chez l'homme.

B. Classification

Les TTV appartiennent à la famille des *Anelloviridae*, Genre *Alphatorquevirus*. Il s'agit d'une famille et d'un genre de virus d'émergence récente.

En 2000, lors d'une technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) utilisant des amorces spécifiques du TT virus (TTV), un petit virus ayant une homologie de séquence partielle et générant un amplicon plus court que celui attendu pour le TTV, a été découvert dans des échantillons de plasma humains. Il a initialement été nommé TTV-like mini virus (TTLMV) (2)(7). De ce fait, en 2004, le comité international de taxonomie des virus (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) a créé le genre *Anellovirus* : **anello** signifiant « anneau » en latin, en référence au génome circulaire (2). La même année, le TTV a également été renommé Torque Teno virus (**Torque** signifiant « collier », et **teno** signifiant « fin » en latin) et le TTLMV a été renommé Torque Teno Mini Virus (TTMV).

Par la suite, En 2007, un autre virus ayant une homologie de séquence partielle avec le TTV a été identifié chez des patients présentant une sérologie VIH positive : le TTMDV (Torque Teno MiDi Virus) (2)(8). En 2009, suite à la découverte du TTMV et du TTDMV, la famille des *Anelloviridae* a été créée par l'ICTV (9) (10) (Figure 1).

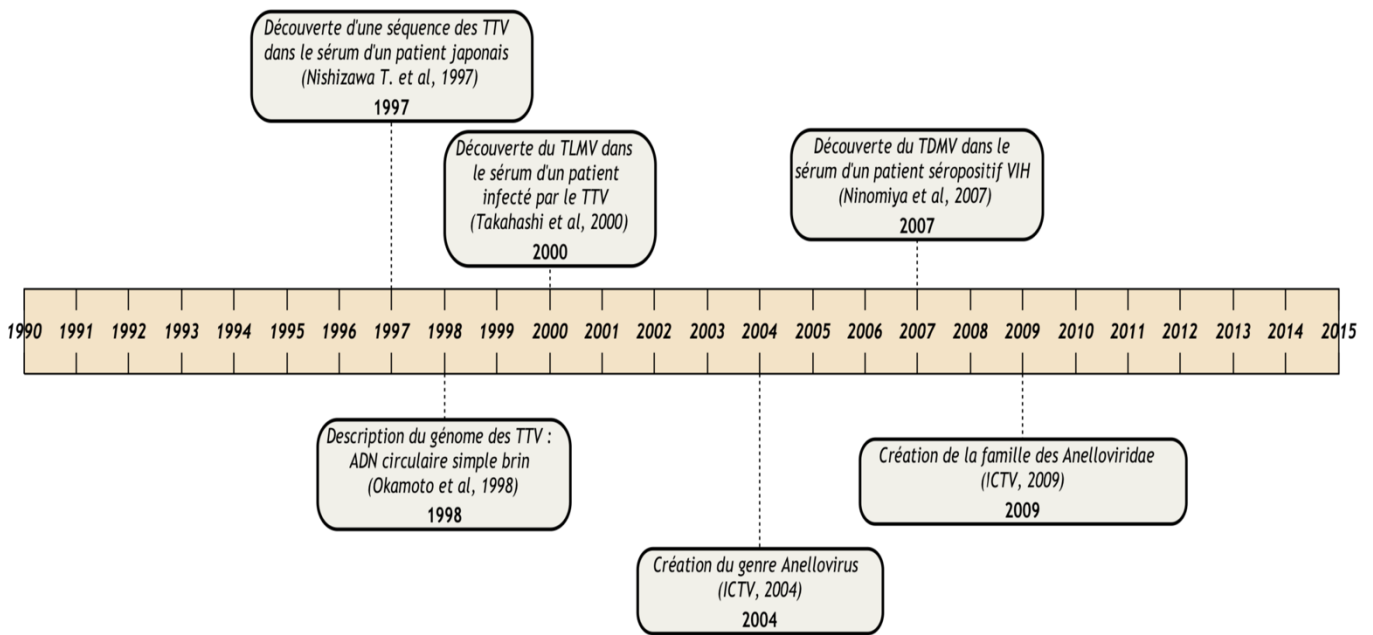


Figure 1 – Chronologie de la découverte des *Anelloviridae*.

Cette famille regroupe aujourd’hui 14 genres et 76 espèces dont 29 espèces appartenant au genre *Alphatorquevirus* (*Torque Teno virus 1-29*). Le TTMV appartient au genre *Betatorquevirus* qui comprend 12 espèces (*Torque Teno mini virus 1-12*), et le TTMDV appartient au genre *Gammatorquevirus* qui comprend 15 espèces (*Torque Teno midi virus 1-15*) (11).

Les virus de la famille des *Anelloviridae* ont aussi été identifiés chez des espèces animales, telles que les primates non humains (*Alphatorquevirus*, *Betatorquevirus*, *Gammatorquevirus*), les rongeurs (tupaïas : *Deltatorquevirus*, tamarins : *Epsilontorquevirus*), les animaux domestiques (chats : *Etatorquevirus*, chiens : *Thetatorquevirus*) et les animaux de la ferme (cochons : *Iotatorquevirus*) (9).

Il s’agit d’une famille de virus ayant une importante diversité génétique, d’où la complexité de cette classification. Cette dernière tend à évoluer régulièrement au fur et à mesure de la découverte de nouvelles séquences (Figure 2).

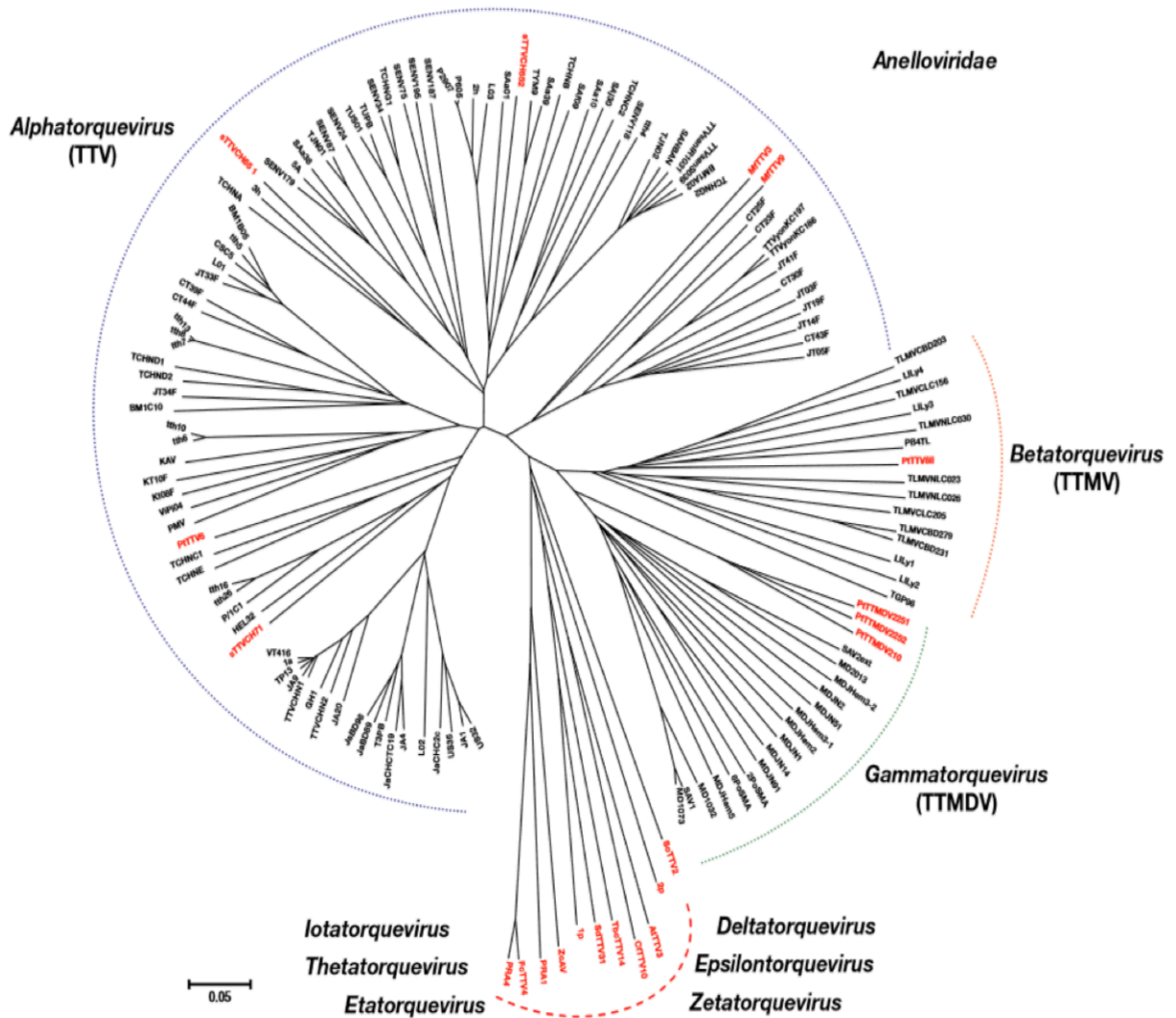


Figure 2 – Phylogénie des Anelloviridae en 2010.

(Biagini et al., 2010)

Arbre phylogénétique construit à l'aide de la méthode *neighbour-joining*/p-distance et basé sur le séquençage complet de la région codante ORF1 du génome des TTV. Les isolats animaux sont représentés en rouge sur l'arbre.

Le génome du TTV montre une similitude avec le génome des Circovirus et du CAV (Chicken Anemia Virus), qui sont eux aussi caractérisés par des génomes circulaires, non segmentés.

C. Structure du virus et génome viral

Les Torque Teno virus sont des virus non enveloppés de petite taille (diamètre d'environ 30nm) (Figure 3). Ils possèdent une capsidie probablement icosaédrique qui protège leur génome : ADN circulaire monocaténaire de polarité négative.

Différents tests ont été réalisés afin de déterminer les caractéristiques de ce virus. Leur sensibilité à la nucléase « mung bean » et leur résistance à la RNase A et aux enzymes de restriction témoignent d'un génome simple brin. C'est grâce à des études d'hybridation utilisant des sondes nucléotidiques sens ou anti sens que l'on a déterminé la polarité négative de leur génome. Et enfin, on constate qu'il n'y pas de différence de densité avant ou après traitement par détergent, ce qui suggère l'absence d'enveloppe (3) (6).

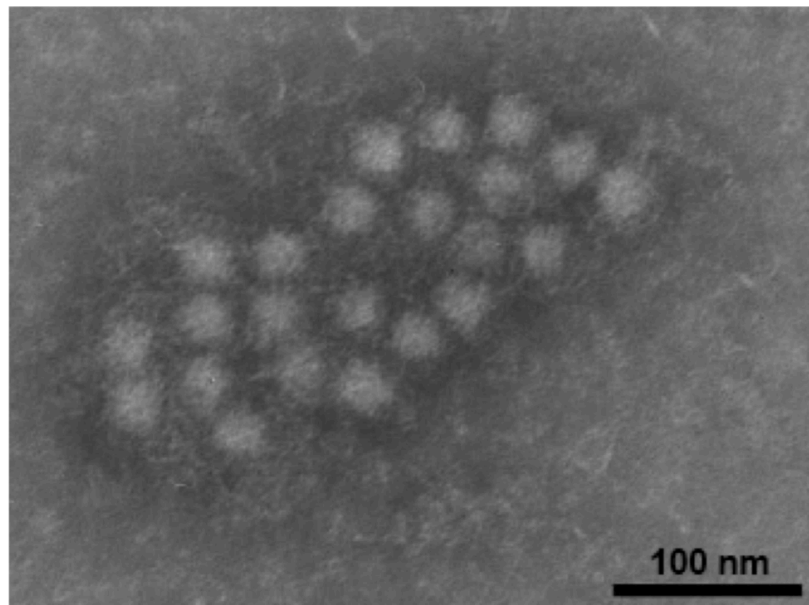


Figure 3 – Microscopie électronique à contraste négatif de particules d'un isolat de TTV, coloré à l'acétate d'uranyle.

La barre représente 100nm.

(Okamoto et al., 2009)

Le génome des TTV a une taille qui varie entre 3600 et 3900 nucléotides (nt) (12) et comporte une région codante et une région non codante (Figure 4).

La région non codante (5' Untranslated Region, UTR) comprend 1200 nt. Il s'agit d'une région relativement bien conservée, ce qui suggère qu'elle pourrait jouer un rôle important dans la réplication virale. On y retrouve une région riche en GC de 117 nt pouvant former des

structures secondaires de type « épingle à cheveux ». En amont, on retrouve également une boîte TATA et en aval, un signal poly-A.

La région codante de 2600nt comprend plusieurs cadres de lecture ouverts (Open Reading Frames, ORF) dont :

- ORF1 qui s'étend du 588 au 2898 nt et qui code pour une protéine de 770 acides aminés. Elle contient une région riche en résidus arginine en position N-terminale. Chez certains isolats, elle contient un domaine central avec des régions hypervariables (HVR, *HyperVariable Region*).
- ORF2 qui s'étend du 107 au 712 nt et qui code pour une protéine de 120 acides aminés. Elle contient un motif protéique similaire au CAV.
- ORF3 qui s'étend du 2904 au 3074 nt et qui code pour une protéine de 57 acides aminés. Ce dernier est situé en aval d'ORF1.

Les cadres de lecture ouverts ORF1/ORF2 sont chevauchants.

La région N22, séquence initialement découverte en 1997, est comprise dans ORF1.

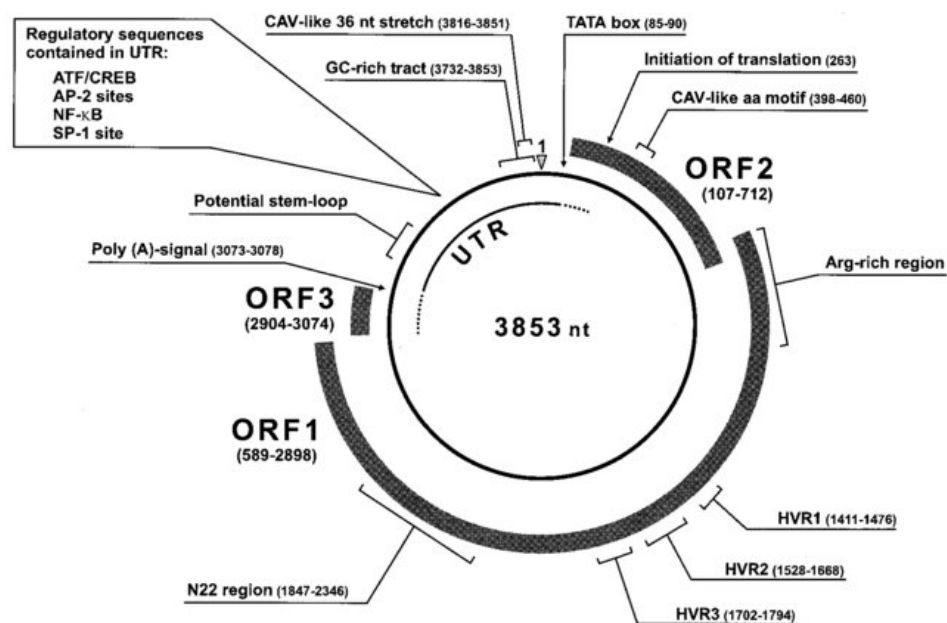


Figure 4 – Structure du génome des Torque Teno virus (TTV).

(Bendinelli et al., 2001)

Cette organisation génomique est comparable à celle du CAV.

Par ailleurs, les analyses phylogénétiques ont permis d'identifier 5 groupes génétiques principaux (Groupes 1 à 5) comprenant au moins 39 génotypes (21).

D. Réplication

Du fait de l'absence d'un système de culture cellulaire approprié, les mécanismes de réplication des TTV sont encore peu connus.

I. ARN messagers

Différentes études ont permis d'identifier trois types d'ARN messagers (ARNm) de 2900nt, 1200nt et 1000nt, en étudiant le profil de transcription des TTV (14) (15) (16). Les trois ARNm décrits sont transcrits à partir du même promoteur et sont polyadénylés. Ils sont issus d'un mécanisme d'épissage alternatif d'un intron de 102 nucléotides situé après le site d'initiation de la transcription. Les transcrits des ARNm de 1200nt et 1000nt subissent un deuxième épissage qui a lieu 419 nucléotides après le premier intron. L'ARNm de 2900nt est celui qui est le plus exprimé (60%). Le taux d'expression des ARNm de 1200nt et 1000nt est respectivement de 5% et 35% (18).

II. Fonction et régulation des protéines virales

Les fonctions et les mécanismes de régulation des protéines exprimées lors de l'infection par les TTV ne sont pas encore complètement élucidées. Des travaux utilisant des modèles de transfection génomique ont permis d'identifier 6 protéines virales (15). Deux protéines (ORF1 et ORF2) semblent communes à la majorité des génotypes TTV.

La protéine ORF1 est codée par l'ARNm de 2900nt et a une localisation cytoplasmique. Elle est constituée de 736 acides aminés (AA) et est la plus grande protéine des TTV. Elle semble jouer un rôle fonctionnel en étant impliquée dans la réplication virale, et un rôle structural. L'hypothèse selon laquelle elle pourrait être une protéine de capsid est évoquée. En effet, elle contient des motifs caractéristiques de la protéine de réplication Rep ; il s'agit d'une protéine retrouvée dans les autres familles de virus à ADN simple brin circulaire (15).

La protéine ORF2 est aussi codée par l'ARNm de 2900nt, comprend 117 AA et a une localisation cytoplasmique. Des études ont montré qu'elle pourrait avoir une activité de type

phosphatase du fait de la présence de motifs communs avec la protéine VP2 du CAV ; ce qui signifie qu'elle pourrait être impliquée dans les mécanismes de persistance virale. En effet, les phosphatases ont des fonctions dans les voies de transduction du signal, dans la réponse humorale et dans la régulation de l'expression génique (13). Une étude publiée en 2007 a également montré que cette protéine ORF2 inhiberait de manière significative la voie NF- κ B en empêchant la translocation nucléaire du NF- κ B et en inhibant la dégradation de la protéine $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$; ce qui empêcherait ainsi la surexpression de différents médiateurs inflammatoires tels que les interleukines (IL) 6 et 8, et la cyclo oxygénase 2. La voie NF- κ B étant impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire, on suppose l'implication de la protéine ORF-2 dans des mécanismes d'échappement du TTV aux réponses immunitaires innées et adaptatives (19).

Pour le génotype 1 des TTV, l'ARNm de 2900nt code aussi pour la protéine ORF3. Les ARNm de 1200nt et 1000nt codent respectivement pour les protéines ORF 2/4 (ou ORF 2/2) et ORF 2/5 (ou ORF 2/3). Elles ont toutes les deux une localisation nucléaire et pourraient être impliquées dans la réplication virale et l'expression génomique (18). La protéine ORF 2/4 peut être phosphorylée au niveau des résidus sérine de sa partie C-terminale et générer 2 variants protéiques différents selon le degré de phosphorylation (p38 et p41). Ces variants seraient impliqués dans le maintien de la réplication virale et participeraient donc à la persistance virale (20) (Figure 5).

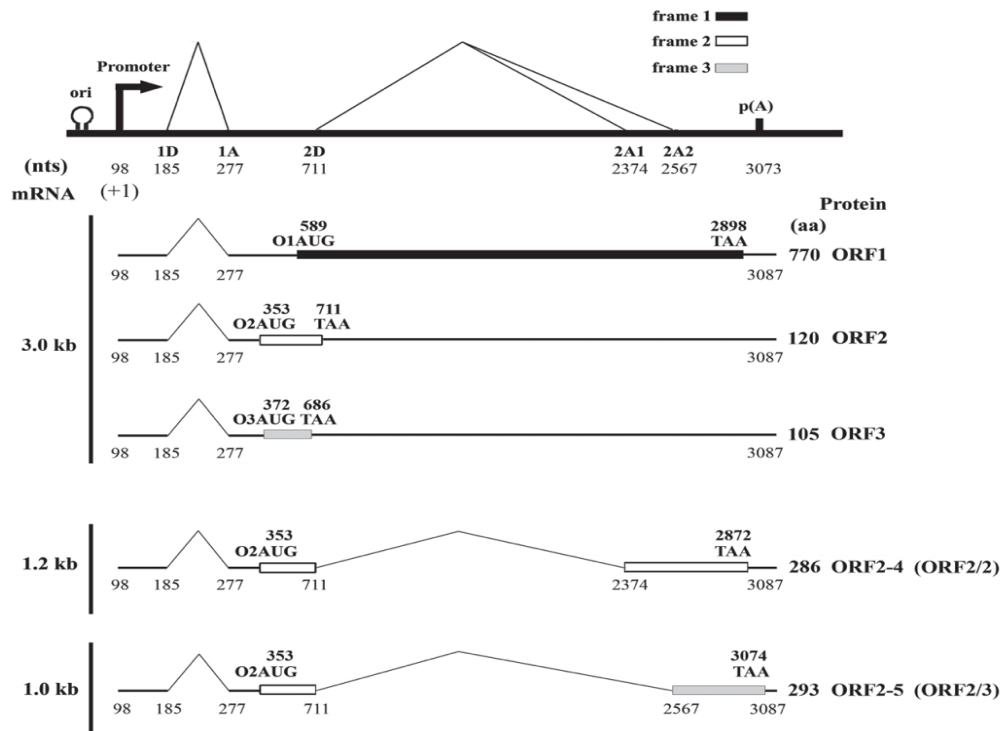


Figure 5 – Schéma de la transcription et de l'expression des protéines du génotype 1 des TTV.

(Kakkola et al., 2009)

Pour le génotype 6 des TTV, l'ARNm de 2900nt ne code que deux protéines (ORF1 et ORF2). L'ARNm de 1200nt code pour les protéines ORF 2/2 (ou ORF 2/4) et ORF 1/1, et l'ARNm de 1000nt code pour les protéines ORF 2/3 (ou ORF 2/5) et ORF 1/2 (Figure 6).

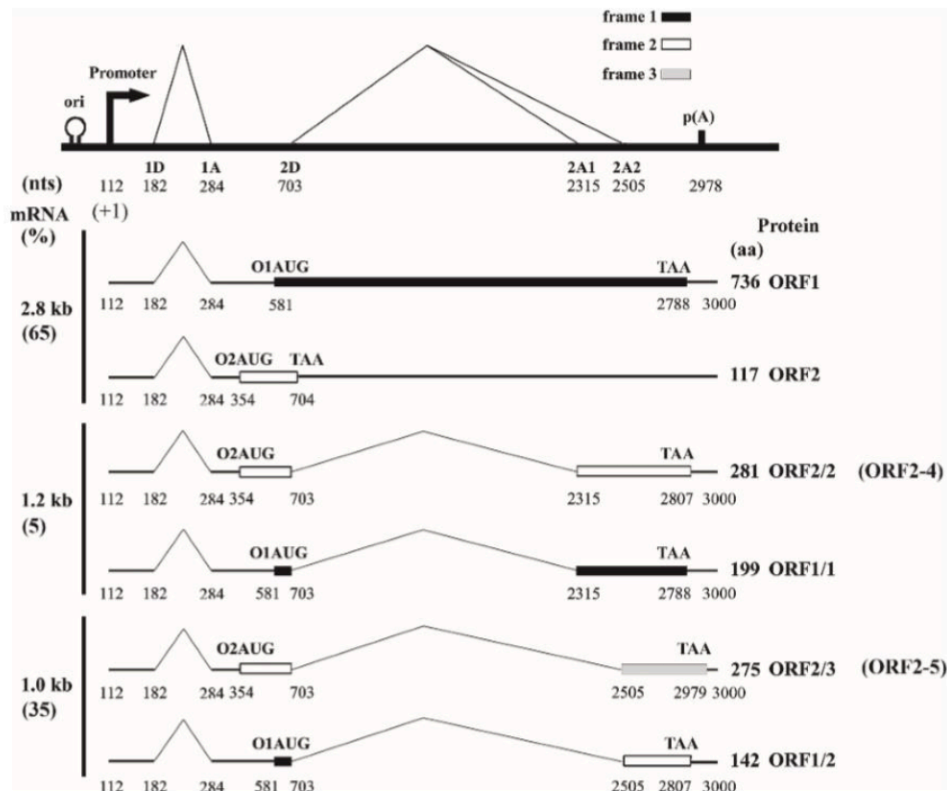


Figure 6 – Schéma de la transcription et de l'expression des protéines du génotype 6 des TTV.

(Kakkola et al., 2009)

III. Modèle cellulaire

Les mécanismes de réplication du TTV, et des *Anelloviridae* en général, ne sont pas encore complètement élucidés car la découverte d'un modèle cellulaire permettant la persistance du cycle viral, n'a été faite que récemment. Seules deux études ont suggéré des modèles cellulaires. Il en ressort que l'utilisation de la lignée cellulaire L428 du lymphome de Hodgkin permet la réplication du génome du TTV jusqu'à 7 jours après la transfection de l'ADN du virus (69). Un deuxième modèle cellulaire plus reproductible et permettant une plus longue période de réplication a été suggéré. En effet, l'utilisation de la lignée cellulaire 293TT de rein embryonnaire humain, qui contient le grand T antigène de SV40 (Virus Simien 40), permet la réplication virale des *Anelloviridae*. Alors que l'utilisation de la lignée cellulaire 293T, qui ne contient pas cet antigène, ne donne pas de résultat probant (70). Cela suggère un effet

auxiliaire du grand T antigène sur la réplication du TTV, mais des travaux supplémentaires seront nécessaires pour le confirmer.

IV. Sites de réplication

Les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) pourraient être le réservoir principal des TTV. La présence du virus dans ces cellules a été confirmée par hybridation fluorescente *in situ* (26). Les PBMC peuvent être infectées par le TTV et, en cas de stimulation, produire des TTV infectieux (26) (30). Par ailleurs, chez des receveurs de greffe de moelle osseuse, les taux d'ADN du TTV sont significativement diminués en cas de myélosuppression, et remontent fortement après une transplantation de moelle osseuse. Sachant que les précurseurs des cellules hématopoïétiques résident dans la moelle osseuse, cela pourrait suggérer que les cellules hématopoïétiques sont le lieu de réplication des TTV (31).

L'épithélium respiratoire est également suspecté d'être un site privilégié de réplication et d'infection depuis la parution d'une étude démontrant l'existence de prélèvements nasopharyngés TTV (+) chez des individus ayant des prélèvements plasmatiques TTV (-) (75) (76).

V. Mécanismes de réplication

Les hypothèses concernant les mécanismes de réplication du TTV et des *Anelloviridae* ont été faites par déduction et comparaison avec des virus à ADN simple brin.

Le TTV a la capacité de détourner la machinerie cellulaire de la cellule hôte afin de se répliquer. En effet, il ne possède pas d'ADN polymérase virale et sa réplication est inhibée dans les cellules HEL 32 lorsque l'action de l'ADN polymérase cellulaire est bloquée par l'aphidicoline (87).

Comme décrit chez le virus CAV, le TTV se répliquerait selon le mécanisme du « cercle roulant » (*rolling circle*) (Figure 7). La protéine ORF 1, présentant des similitudes avec la protéine Rep, joue un rôle majeur. Selon ce mécanisme, la réplication commence par la fixation de la protéine Rep sur l'origine de la réplication qui est une structure en « épingle à cheveux » formant un site « Nick ». Il y a alors formation d'un brin d'ADN complémentaire par l'ADN polymérase cellulaire puis, suite à l'action d'une ADN ligase, libération du brin d'ADN circulaire simple brin nouvellement synthétisé (Figure 7) (69).

Par ailleurs, on peut supposer que les virions produits sont libérés dans la circulation sanguine suite à la mort cellulaire induite et l'éclatement de la cellule hôte. En effet, le TTV ne possède pas d'enveloppe virale dérivée de membrane cellulaire.

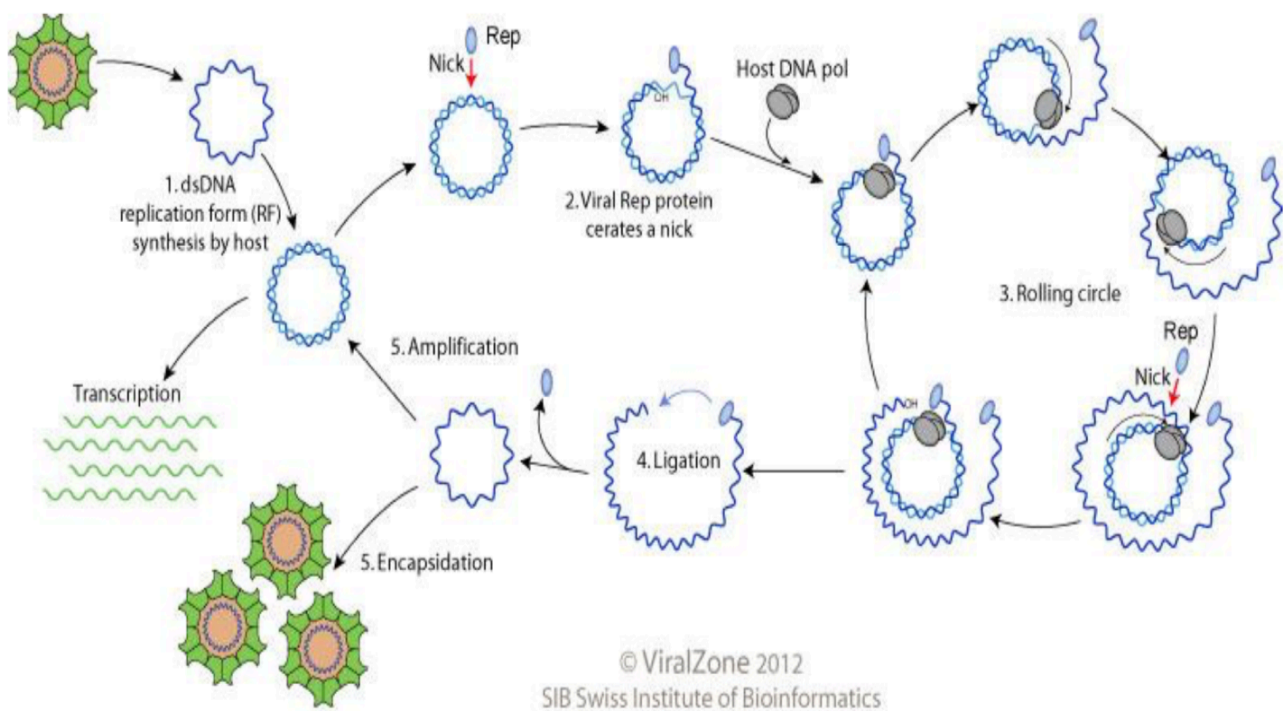


Figure 7 – Schéma du mécanisme de réplication *rolling circle*.

(SIB Swiss Institute of Bioinformatics, 2012)

E. Variabilité génétique

Les *Anelloviridae* sont sujets à une importante variabilité de séquences nucléotidiques et protéiques. Les mécanismes à l'origine de cette variabilité sont encore mal connus.

La première hypothèse explicative serait que les *Anelloviridae* auraient la capacité de muter fréquemment. Il faut noter cependant, qu'il s'agit d'un mécanisme peu fréquent chez les virus à ADN. En effet, l'ADN polymérase possède une activité de relecture ; ce qui n'est pas le cas de la transcriptase inverse utilisée par les virus à ARN (88).

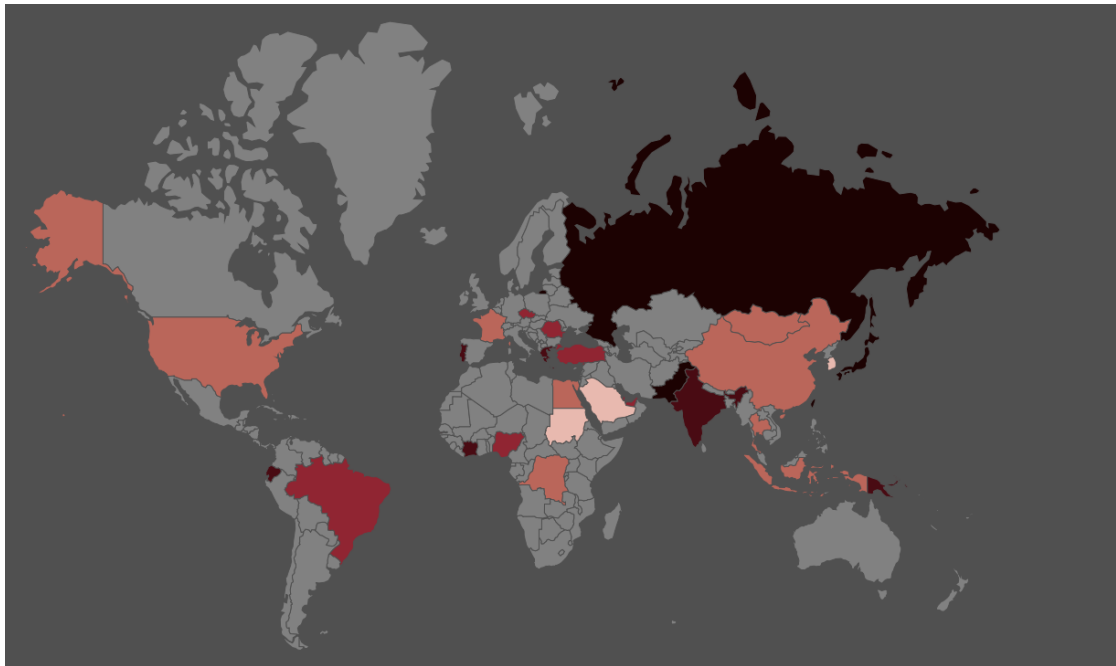
Une deuxième hypothèse est à évoquer : la possibilité de recombinaisons et de réarrangements entre TTV. Cette hypothèse est étayée par des études révélant la caractérisation de formes subgénomiques de séquences TTV isolées à partir de plasma humain ou issues de transfection. (69)

Cependant, il est intéressant de noter qu'il existe une région conservée du génome des TTV. Il s'agit d'un fragment d'environ 130nt, retrouvé dans tous les isolats identifiés chez l'homme et chez l'animal, et localisé en amont d'ORF1 (Figure 4).

F. Épidémiologie

I. Prévalence et répartition géographique du TTV

Les TTV semblent être des virus ayant une forte prévalence dans la population générale et une distribution mondiale. Des études turques (38), russes (39), brésiliennes (40) et ivoiriennes (41) ont montré des taux de prévalence allant de 50,5% à 94% (Figure 8).



Prévalence (%) : < 30% / 30-50% / 50-70% / 70-90% / >90%

Figure 8 – Répartition géographique de la prévalence des TTV.

(Basée sur les données d'études utilisant des amorces spécifiques de la région UTR (hautement conservée) pour réaliser leur PCR).

La prévalence semble plus élevée dans certaines catégories de population. Des taux de prévalence plus élevés ont été constatés chez les patients polytransfusés, hémophiles, les consommateurs de drogues intraveineuses et les thalassémiques (65).

Par ailleurs, les TTV sont des virus qui semblent établir des infections chroniques. Plusieurs études ont montré que le TTV était détectable la semaine ou les quelques semaines suivant l'infection des muqueuses et qu'il en résultait une longue virémie (89). On constate cependant que la charge virale est sujette à d'importantes variations selon le type de personne infectée et selon le nombre d'*Anelloviridae* co-détectés (90) (91).

Enfin, une étude sur la cinétique de l'infection à TTV durant les premières années de la vie a conclu que la prévalence et la charge ADN TTV augmentent fortement au cours de la première année de vie. On observe une forte répllication pendant les deux premiers mois suivant la naissance, puis un plateau autour du 6^e mois (66). Cela concorde avec les résultats d'une étude française qui souligne que la prévalence de l'infection TTV augmente avec l'âge (67).

II. Méthodes de détection

Suite à la découverte des TTV, des méthodes de détection ont été rapidement développées. Initialement, la recherche du génome viral était faite par des PCR utilisant des amorces spécifiques du fragment N22 (première séquence virale décrite). Il s'agit d'une séquence de la région ORF1, dont la variabilité est élevée. Cela explique une détection partielle des variants TTV, notamment ceux du groupe 1 (Génotypes 1 à 6) (22).

De nouvelles techniques de PCR ont, par la suite, été mises au point avec des amorces spécifiques de la région UTR (amorces ciblant 3' UTR et 5'UTR). Cette région étant relativement bien conservée, elle permet de détecter la plupart des variants TTV connus. Il a été démontré qu'avec une technique de PCR utilisant des amorces ciblant les régions 3' UTR ou 5' UTR, on obtenait des taux de prévalence TTV significativement plus élevés qu'avec une technique de PCR utilisant des amorces ciblant la région ORF1 (N22). Le choix des amorces semble donc déterminant pour une détection efficace des TTV (23) (24). Il s'agit d'un élément important à prendre en compte lors de l'analyse des études de prévalence des TTV.

Il n'existe actuellement qu'un seul kit de détection moléculaire des TTV sur le marché : TTV R-gene® commercialisé par Biomérieux. L'intérêt de la détection de ce virus n'est pas encore bien défini et il s'agit pour l'instant d'une analyse non remboursée par la sécurité sociale.

Des méthodes de diagnostic sérologiques ont également été mises au point : recherche d'IgG, IgM ou Western blot (WB) (33) (34). Une équipe française a montré qu'on pouvait évaluer la réponse immune contre le TTV en utilisant une protéine recombinante de la partie C-terminale d'ORF1 (32). Il faut noter que ces tests sérologiques ne sont utilisés que dans le cadre de la recherche ; en routine de laboratoire, seules les techniques moléculaires sont utilisées.

III. Distribution des génotypes

Plusieurs études ont été réalisées afin d'étudier la distribution génétique des différents groupes phylogénétiques des *Anelloviridae*. La distribution des TTV ne semble pas être

uniforme et montre une prédominance des groupes 1, 3 et 5 (68). Les co-détectons sont fréquentes, y compris avec des souches virales fortement divergentes.

IV. Distribution dans différents compartiments biologiques

Chez une personne infectée, le génome du TTV peut être retrouvé dans plusieurs organes et tissus, ce qui suggère un tropisme potentiellement large. Plusieurs hypothèses existent concernant les cellules hôtes de ce virus. Son génome viral peut être détecté dans les poumons, le rein, la rate, le foie, le pancréas, les cellules mononuclées du sang périphériques (PBMC), la moelle osseuse et la glande thyroïde. Cependant, le TTV n'est pas retrouvé dans tous les types de PBMC ; il serait absent des plaquettes et des érythrocytes.

Outre les échantillons de plasma et de sérum, l'ADN du TTV peut être détecté dans divers échantillons biologiques, tels que la salive, les selles, le sperme, les sécrétions nasales, les larmes et le lait maternel. (25) (26) (27) (28) (29).

V. Modes de transmission

Plusieurs hypothèses sont évoquées concernant les modes de transmission des *Anelloviridae* : transmission oro-fécale, transmission par voie aérienne, transmission materno-fœtale et transmission parentérale (69) ; mais aucune n'a été clairement confirmée.

Le virus peut être détecté dès les premiers jours de la vie avec des épisodes de réactivations et réinfections tout au long de la vie (66). Le virus pouvant être détecté dans le lait maternel, cela suggère une éventuelle transmission via le lait maternel.

Enfin, le TTV est résistant aux techniques classiques d'inactivation virale (70) et, étant donné la forte prévalence de ce virus chez les donneurs de sang, la transmission parentérale de ce virus via les transfusions de produits sanguins et dérivés est fortement probable.

Bien que certains *Anelloviridae* peuvent infecter des espèces animales, aucune étude n'a pu prouver l'existence d'infections inter-espèces. En effet, aucun variant isolé chez l'animal n'a été retrouvé chez l'homme jusqu'à présent. Par ailleurs, l'analyse phylogénétique des séquences d'*Anelloviridae* ne semble pas non plus en faveur de cette hypothèse (Figure 2) (69).

G. Pouvoir pathogène

L'implication du TTV dans des processus pathogènes chez les hôtes l'hébergeant est sujet à controverse depuis la découverte de ce virus.

I. TTV et immunité

Les mécanismes d'interaction du TTV avec l'immunité de l'hôte sont encore mal connus.

Il interagirait avec les mécanismes liés à l'inflammation. Plusieurs découvertes étayent cette hypothèse. Premièrement, la protéine ORF2 inhiberait la voie NF- κ B qui est impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire (19). Deuxièmement, l'infection à TTV est associée à la production de cytokines pro-inflammatoires (133). Enfin, elle est aussi associée à la production de la protéine cationique de l'éosinophile qui est fortement indicatrice d'une activité inflammatoire au niveau du tractus respiratoire (78).

Pour ce qui est de l'immunité adaptative, la production d'anticorps dirigés contre le TTV a été démontrée par plusieurs études. Grâce à des tests d'immuno-précipitation, la présence d'IgG spécifiques du TTV a été mise en évidence dans le sérum de patients virémiques et non virémiques (33). La présence d'IgM et de complexes immuns TTV-IgM a également été mis en évidence (34). Il semble cependant que l'infection par un génotype de TTV n'occasionne pas d'immunité vis à vis de l'infection par d'autres génotypes (17) (92).

Enfin, il a été suggéré que la charge virale en *Anelloviridae* pouvait être un reflet du statut immunitaire de l'hôte suite à la mise en évidence du fait que les charges virales étaient plus élevées chez les patients immunodéprimés.

Chez des patients séropositifs VIH, il a été constaté des charges virales plus élevées chez ceux ayant une numération CD4+ faible. Toutefois, la virémie ne semble pas directement corrélée avec le taux de CD4+ (93).

Une autre étude a révélé une observation intéressante : l'altération des lymphocytes B est associée à une augmentation de la charge virale des TTV (94) ; ce qui confirme à nouveau leur potentiel comme marqueur du statut immunitaire.

II. Pathologies hépatiques

Le TTV a été isolé pour la première fois dans le sérum d'un patient présentant une hépatite post-transfusionnelle. Il a été démontré que les taux d'ADN détectés étaient étroitement corrélés avec les taux d'aminotransférases des patients infectés. C'est pourquoi il a été suggéré que le TTV puisse être un agent d'hépatite post transfusionnelle. Cette hypothèse n'a pas été confirmée pour l'instant.

En 2001, Poovorawan Y. *et al.* (71) ont cherché à mettre en évidence le rôle de ce virus dans l'étiologie de maladies chroniques du foie. Ils ont suivi une cohorte de patients polytransfusés. La majorité des patients chez lesquels l'ADN TTV a été détecté étaient asymptomatiques, tandis que ceux évoluant vers une maladie hépatique chronique étaient soit co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, soit présentaient une comorbidité pouvant expliquer l'étiologie de la maladie hépatique. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir eu d'aggravation des symptômes associés aux hépatites B et C en cas de co-détection d'ADN TTV. Ces auteurs soulignent également que l'infection TTV ne semble pas associée à la survenue d'anémie aplasique post hépatique. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études (72) (73).

III. Pathologies respiratoires

Des travaux ont montré que chez les jeunes enfants, les voies respiratoires pouvaient être un site d'infection primaire et de réplication du TTV (74) ; ces résultats ont notamment été étayés par une étude relatant la détection du génome du TTV dans des prélèvements nasopharyngés de patients chez lesquels le génome n'avait pas été détecté dans le plasma (prélèvements nasopharyngés TTV+ / plasma TTV-) (75) (76).

Cela a poussé à la recherche de l'implication du TTV dans la pathogénèse d'infections respiratoires. Chez les nouveau-nés, la primo-infection TTV dans les dix premiers jours de vie peut être associée à l'apparition des symptômes cliniques d'une rhinite « virale » bénigne (75). Il s'agit de la première symptomatologie clinique pouvant être associée au TTV.

Chez les enfants, les charges plasmatiques de TTV sont considérablement plus élevées en cas de bronchopneumopathie qu'en cas de maladie respiratoire aiguë légère (76). Cependant, l'implication directe du TTV dans le développement de ces maladies respiratoires aiguës chez les enfants n'a pas été démontrée.

L'implication du TTV dans les pathologies respiratoires pourrait aussi être expliquée par le fait qu'il potentialiserait la réponse inflammatoire systémique et locale au niveau du tractus respiratoire. Il a été mis en évidence une corrélation positive entre les charges nasales d'ADN TTV et les taux de protéine cationique des éosinophiles (78), un marqueur de l'inflammation bronchique. Il s'agit d'un marqueur qui est particulièrement élevé chez les personnes souffrant d'asthme modéré à sévère. Une corrélation positive a également été mise évidence avec les taux d'oxyde nitrique expiré (79), qui est un marqueur de l'inflammation des voies respiratoires chez les enfants asthmatiques. Ces résultats sont étayés par une étude qui démontre que la prévalence du TTV est plus élevée chez les enfants atteints de bronchectasie ou de trouble respiratoire chronique. En outre, elle démontre que le TTV est associé à la sévérité du trouble respiratoire et à l'intensité de la diminution de la capacité respiratoire (80).

Le TTV pourrait donc être un facteur contributif à l'insuffisance pulmonaire.

Par ailleurs, la réplication du TTV est associée à la formation importante de complexes immuns, à une diminution des lymphocytes T CD3+ et CD4+ circulants, à une augmentation des lymphocytes B et à une activité accrue des éosinophiles ; ce qui suggère une activité immunomodulatrice du TTV. Ce virus pourrait aggraver l'étendue et la gravité de la réponse inflammatoire due aux allergènes, d'autant plus si une sensibilisation est présente chez le sujet (78) (81).

IV. Maladies auto-immunes

La mise évidence d'une capacité potentielle des TTV à moduler la réponse immunitaire et à interférer avec les mécanismes de l'inflammation, a poussé à la recherche d'une implication du TTV dans certaines pathologies auto-immunes.

Il s'avère effectivement que des charges virales TTV plus élevées que dans la population générale ont été retrouvées chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou encore de polyarthrite rhumatoïde.

Des infections répétées par le TTV pourraient induire l'expansion de lymphocytes T auto réactifs. Cette réactivité pourrait induire le développement de la sclérose en plaques chez des patients génétiquement susceptibles (95). Toutefois, aucune étude n'a pas pu mettre en évidence la présence du génome des TTV dans le LCR de patients atteints de sclérose en plaque, bien que ces derniers soient virémiques à TTV. Cela suggère et pourrait être expliqué par le fait que le LCR n'est pas un site commun de réplication et de persistance du TTV, et également qu'il ne passe pas aisément la barrière hémato-encéphalique.

V. Cancers

On constate une prévalence élevée d'infection à TTV chez les patients présentant une leucémie, un lymphome ou une tumeur solide touchant différents types d'organes (poumon, colorectal, foie, rein, osseux etc) (83).

Dans le cadre des cancers pulmonaires, il existe une association entre l'infection à TTV et la survenue de fibrose pulmonaire idiopathique (84). Par ailleurs, les modifications de charges virales TTV sont corrélées à la croissance tumorale chez les patients atteints de cancers pulmonaires sans fibrose (85). Cela suggère que le TTV pourrait être un marqueur de réponse au traitement par chimiothérapie et un marqueur prédictif de complication dans le cadre de cancers pulmonaires.

Dans le cadre des cancers colorectaux, plusieurs études ont cherché à déterminer l'implication de certaines infections virales dans l'étiologie de ce type de cancer. Le génome du TTV est retrouvé deux à trois fois plus fréquemment et à des charges plus élevées dans les biopsies coliques de patients souffrant de cancers colorectaux que dans les biopsies coliques de patients n'ayant aucune anomalie retrouvée à l'endoscopie et à l'examen anatomopathologique (86). Cela ne permet pas d'affirmer que le TTV joue un rôle dans la survenue de ce cancer mais cela suggère que la présence du virus dans les tissus coliques serait associée à un risque majoré de survenue de cancers colorectaux.

Plusieurs études ont cherché à déterminer et évaluer le rôle du TTV dans le développement de certaines leucémies et de certains lymphomes. La présence du TTV dans les lymphocytes circulants et dans les ganglions lymphatiques de patients atteints de lymphomes B suggère que le TTV pourrait moduler les lymphocytes T infectés et être impliqués dans la pathogénèse des lymphomes (12). En modulant la réponse immune des lymphocytes T, il agirait donc comme un carcinogène indirect. Ces résultats doivent être complétés par d'autres travaux afin de déterminer si ces résultats peuvent être attribués à tous les génotypes de TTV et autres membres de la famille des *Anelloviridae*.

H. TTV et immunodépression

Comme vu précédemment lors de l'étude de la pathogénie des TTV, les charges virales sont plus élevées chez les patients immunodéprimés. Depuis cette découverte, on cherche à déterminer et à évaluer le rôle de ce virus dans le cadre de suivi de patients immunodéprimés, notamment ceux ayant une immunodépression acquise (transplantés d'organes solides, greffés de moelle osseuse).

I. TTV et transplantation d'organes solides

i.1. Transplantés rénaux

Il a été montré que, chez les patients transplantés rénaux infectés par le TTV, les taux de charge virale plasmatiques TTV sont dépendants du type de traitement immunosuppresseur suivi par le patient. En effet, les patients traités par de l'acide mycophénolique et/ou du Tacrolimus ont des taux de charge virale significativement plus élevés que les patients bénéficiant d'un autre traitement immunosuppresseur (97) (98).

Une étude publiée en 2018 par Strassl *et al.* et réalisée chez 169 receveurs de greffe de rein, a effectué le suivi de la charge virale TTV plasmatique pendant les 6 mois suivant la transplantation rénale de ces patients et, en parallèle, de la survenue de complications, notamment d'infections. Avant la greffe, 80% des patients étaient infectés par le TTV contre 100% 3 mois après la transplantation. Les résultats ont montré que la cinétique de la charge virale post-greffe était similaire chez l'ensemble de ces patients avec une forte augmentation de la virémie dans les 3 mois post-transplantation suivie d'une légère diminution, puis d'une stabilisation. Trente et un patients ont eu un épisode infectieux et il a été relevé une augmentation de la charge virale avant la survenue de chacune de ces infections, avec des taux détectés comparativement plus élevés que ceux détectés chez les patients n'ayant pas eu d'infections. L'ensemble de ces résultats suggère que le TTV reflète l'immunocompétence de l'hôte et pourrait constituer un marqueur potentiel pour la surveillance immunologique des patients transplantés rénaux (96).

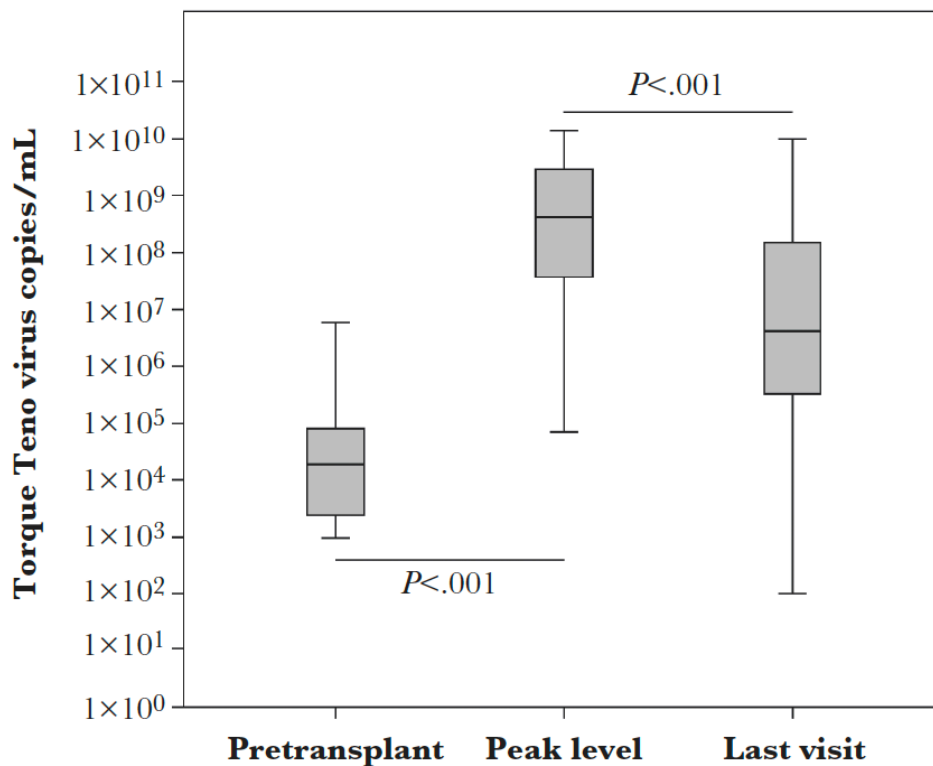


Figure 9 – Cinétique des charges virales plasmatiques TTV post transplantations rénales observées chez les patients de l'étude de Strassl et al. (2018).

Les charges virales TTV sont exprimées en copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots* et la comparaison statistique des taux de TTV entre les différents points ont été faite à l'aide du test de Mann Whitney. Le pic de charge virale TTV était obtenu pour chaque patient entre le premier et le troisième post transplantation.

Ces résultats sont étayés par les travaux Akbari *et al.* (2018) qui ont montré une association significative entre l'infection par le TTV et la survenue de certaines complications telles que les infections urinaires, les infections et réactivations à CMV (Cytomégalovirus), le diabète sucré post-transplantation et le rejet de greffe (99). L'infection par le TTV chez les patients transplantés rénaux seraient également associée à l'infection par le BK virus (98).

Enfin, il semblerait que les taux de charges virales sanguines TTV chez les patients greffés rénaux soient corrélées à la survenue de rejet. Dans une cohorte de 715 receveurs de greffe de rein, on a mis en évidence une corrélation inverse entre la charge virale sanguine TTV et la survenue de rejet tardif médié par les anticorps (97). Tandis que dans une cohorte de 113 receveurs de greffe de rein, on a montré une corrélation linéaire inverse entre les taux de charge TTV plasmatiques et la survenue d'une allo-réactivité. On a constaté une diminution

des taux de charge TTV avant la survenue d'une allo-réactivité chez ces patients. Suite à ces résultats, il a été proposé un *cut-off*: un taux de charge plasmatique TTV supérieur à 10^7 copies ADN TTV / mL serait associé à un faible risque de rejet ultérieur du greffon (98). L'ensemble de ces données suggère que le taux de charge virale plasmatique TTV pourrait être un facteur prédictif de la survenue de complications post transplantation rénale. En effet, un faible taux de charge TTV serait associé à un état d'immunosuppression insuffisant avec ainsi un risque plus élevé de survenue de complications. La quantification et le suivi de la charge virale de ce virus chez les patients greffés rénaux pourraient être des outils prometteurs pour adapter les traitements immunosuppresseurs et moduler l'état d'immunosuppression afin d'éviter rejet et perte du greffon.

i.2. Transplantés pulmonaires

Comme pour les transplantés rénaux, les taux de charge virale plasmatique TTV sont dépendants du traitement immunosuppresseur suivi par le patient transplanté pulmonaire. Ils sont significativement plus élevés chez les greffés pulmonaires traités par du Tacrolimus que chez ceux traités par de la Ciclosporine (100).

Görzer et al., (2015) ont suivi une cohorte de 44 receveurs de greffe pulmonaire chez laquelle ils ont effectué le suivi de la charge virale plasmatique TTV pendant l'année suivant la transplantation et en parallèle, de la survenue de complications telles que les infections et les rejets. Les résultats montrent que le pic de charge TTV était obtenu entre le 60^e et le 90^e jour post transplantation avec une légère diminution de la charge par la suite. Vingt-cinq patients ont eu une maladie infectieuse dans l'année suivant leur greffe et on a constaté pour ces patients, des taux de charge TTV significativement plus élevés avant l'épisode infectieux que ceux obtenus chez des patients n'ayant pas eu d'infections (103).

Par ailleurs, les taux d'alphatorquevirus détectés chez des patients transplantés pulmonaires sont significativement associés à la survenue de complications précoces post transplantation, notamment le rejet cellulaire aigu (101). Toutefois, une étude publiée en 2018 n'a pas pu démontrer d'association entre l'infection à TTV et/ou les taux de charges plasmatiques TTV et la dysfonction primaire du greffon chez des patients greffés pulmonaires (102).

L'intérêt potentiel du suivi de ce virus dans le cadre de la prise en charge des patients ayant eu une transplantation pulmonaire reste encore à explorer. Plusieurs investigations sur ce sujet sont encore en cours. Toutefois, ces premiers résultats appuient ceux obtenus chez les patients transplantés rénaux et tend à laisser penser que le suivi de ce virus pourrait être intéressant en médecine de transplantation.

i.3. Transplantés hépatiques

Contrairement aux données obtenues chez les transplantés rénaux et pulmonaires, il semble que chez les transplantés hépatiques, la prise d'un traitement immunosuppresseur ait un impact sur les taux de charge virale plasmatique TTV mais il ne semble pas y avoir de différence selon le type d'immunosuppresseur administré.

Cependant, la virémie TTV chez les patients greffés hépatiques serait associée à l'infection par le virus de l'hépatite E (VHE). En effet, il a été observé des taux de charge virale TTV plasmatique plus faibles chez les patients transplantés hépatiques ayant des anticorps IgG et/ou IgM anti VHE. Il s'agit d'un résultat intéressant car l'infection par le VHE est l'un des principaux diagnostics différentiels de rejet chronique du greffon hépatique (104).

Enfin, il semblerait que les taux de charge TTV soient associés à l'activité inflammatoire du foie des patients greffés hépatiques (104).

Chez les patients transplantés hépatiques, la charge TTV semble être associée au statut immunitaire, viral et inflammatoire du patient. Ainsi la charge de ce virus pourrait être considérée comme un marqueur de la santé et de l'inflammation du foie des patients greffés hépatiques.

i.4. TTV et transplantés d'organes solides

La réplication des TTV est directement impactée par le statut immunitaire de la personne greffée infectée. Chez des patients ayant bénéficié de différents types de transplantation, on trouve des résultats similaires. La virémie TTV est associée au schéma

d'immunosuppression suivi par le patient transplanté et peut être prédictive de la survenue de certaines complications. Qu'il s'agisse d'une greffe de rein, de foie ou de poumon, la virémie TTV dans les dix premiers jours suivant la transplantation est associée à la survenue de réactivation CMV. Maggi *et al.*, (2018) proposent un *cut-off* : une virémie TTV supérieure à 3,45 log copies ADN TTV / mL serait corrélée avec un risque accru de réactivation à CMV (105)

L'ensemble des études et travaux réalisés chez des patients transplantés suggère que le suivi de la virémie TTV serait un potentiel outil dans le cadre du suivi de ces patients. Il permettrait la prévention de certaines complications (infections virales et bactériennes, rejet aigu, rejet chronique) et aiderait à l'adaptation du traitement immunosuppresseur. Des recherches complémentaires sont attendues afin de préciser la pertinence d'un tel outil dans le suivi de patients greffés en pratique.

II. Greffés de moelle osseuse

En réalisant le suivi d'une cohorte de 47 patients ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), il a été montré que la virémie TTV augmentait d'environ 1,5 log dans les 100 premiers jours suivant la greffe. Les taux de charge virale TTV étaient associés aux taux de lymphocytes T CD8+ 57+ (106). Il s'agit de lymphocytes T cytotoxiques activés (107), et ils sont des témoins majeurs de la reconstitution immunitaire fonctionnelle. Par ailleurs, chez des patients ayant eu une greffe de CSH, la virémie TTV s'effondre lors du démarrage du traitement myélosuppresseur. Elle ré-augmente en moyenne 22 jours après la greffe pour les patients en sortie d'aplasie, et on observe parallèlement une augmentation du taux de globules blancs (108). Ces résultats suggèrent que l'infection et la virémie TTV chez les patients greffés CSH serait une bonne nouvelle, signe de reconstitution immunitaire, contrairement aux infections des autres virus opportunistes (BK virus, *herpesviridae*, adénovirus, etc).

Ces données contrastent avec ceux d'une étude publiée en 2018 qui conclut que le suivi de la charge virale plasmatique est insuffisant pour évaluer le statut immunitaire de patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches autologues (109).

Bien que des recherches complémentaires soient nécessaires pour étayer l'ensemble de ces résultats, il semble que la surveillance de la virémie TTV pourrait être un outil dans le cadre du suivi de patient greffés de CSH. Le suivi de l'augmentation de la virémie TTV pourrait être utilisé afin de déterminer l'intervalle de temps approprié avant d'administrer le traitement chimiothérapeutique suivant.

III. Patients cérébro-lésés

Les lésions cérébrales acquises, qu'elles soient traumatiques ou non, peuvent occasionner des conséquences parfois lourdes chez le patient concerné. Elles peuvent entraîner une détérioration de l'état cognitif, des problèmes comportementaux, un état végétatif, mais elles peuvent aussi être à l'origine d'un état d'immunodépression (110). « Les infections sont une cause importante de morbi-mortalité chez les patients traumatiques en réanimation. L'existence d'une immunodépression post-traumatique immédiate favoriserait l'apparition d'infections bactériennes, fongiques et de réactivations virales » (111).

Un travail réalisé en 2019 chez des patients en réanimation et souffrant de lésions cérébrales post traumatiques a cherché à évaluer la pertinence du suivi de la virémie TTV chez ce type de patient. Les résultats obtenus montrent une association entre la réplication TTV et la séropositivité ou réactivation à Herpès Simplex Virus (HSV), ainsi qu'à Cytomégalovirus (CMV). Par ailleurs, les taux de charges virales TTV semblent plus élevés chez les patients ayant réactivés l'HSV que chez ceux n'ayant eu aucune réactivation (111).

Une étude publiée en 2017 avait souligné le fait que les taux de TTV détectés dans les lavages broncho-alvéolaires (LBA) de donneurs de poumon étaient significativement plus élevés que ceux détectés dans les LBA de volontaires sains (102). Les donneurs de poumons étant des patients cérébro-lésés, c'est ce qui a permis d'évoquer l'hypothèse selon laquelle les affections associées à la mort cérébrale favoriseraient la réplication du TTV.

Ces données ont besoin d'être étayées par des travaux et des études de plus grande envergure mais elles tendent tout de même à suggérer que le suivi de la virémie TTV pourrait être intéressant dans le cadre de la prise en charge de patients ayant des lésions cérébrales. La découverte et la confirmation d'un marqueur permettant la surveillance et le monitoring du statut immunitaire de ce type de patient permettrait une optimisation de leur prise en charge.

I. Conclusion

Cet état de l'art laisse à penser que le suivi de la charge virale du Torque teno virus pourrait être un outil prometteur afin d'évaluer le statut immunitaire du patient infecté. Il s'agirait d'un marqueur intéressant en médecine de transplantation, notamment en transplantation rénale.

L'une des complications infectieuses les plus préoccupantes chez les patients greffés rénaux est l'infection à BK virus. Il s'agit d'un virus qui peut occasionner des pertes du greffon. Une hypothèse intéressante est à évoquer : le suivi du Torque teno virus pourrait être un marqueur prédictif d'infection à BK virus.

2. Le BK virus (BKV)

A. Historique et caractéristiques du BKV

Le BK virus, à ne pas confondre avec le Bacille de Koch, a été isolé pour la première fois en 1971 dans l'urine d'un patient greffé rénal. Son nom vient des initiales de ce patient : B.K (112). Il appartient à la famille des *Polyomaviridae* (au même titre que le JC virus) et au genre *Polyomavirus*. Il s'agit d'un petit virus humain (environ 40 nm de diamètre) à ADN bicaténaire circulaire non enveloppé.

C'est un virus ubiquitaire, largement répandu dans la population générale adulte : sa séroprévalence est d'environ 80% (113). Il se transmet essentiellement par voie respiratoire et la primo-infection survient généralement dans l'enfance où environ 50% des enfants de 4 ans possèdent des anticorps dirigés contre ce virus. Elle est le plus souvent asymptomatique mais peut aussi être associée à une infection respiratoire haute. La voie d'entrée du virus dans l'organisme la plus probable est la voie oropharyngée. En raison de la détection d'ADN viral BK dans la salive, les amygdales et les tissus lymphoïdes de la sphère oropharyngée (135) (136) (137). Ce virus est ensuite disséminé par voie hématogène. Il établit une infection persistante et sous forme latente dans l'organisme des sujets sains, au niveau des cellules épithéliales tubulaires du tractus urinaire (Figure 10). Le rein, l'urothélium et les cellules souches de la moelle osseuse sont ses principaux sites de latence. Les réactivations sont possibles et favorisées par l'immunodépression (113).

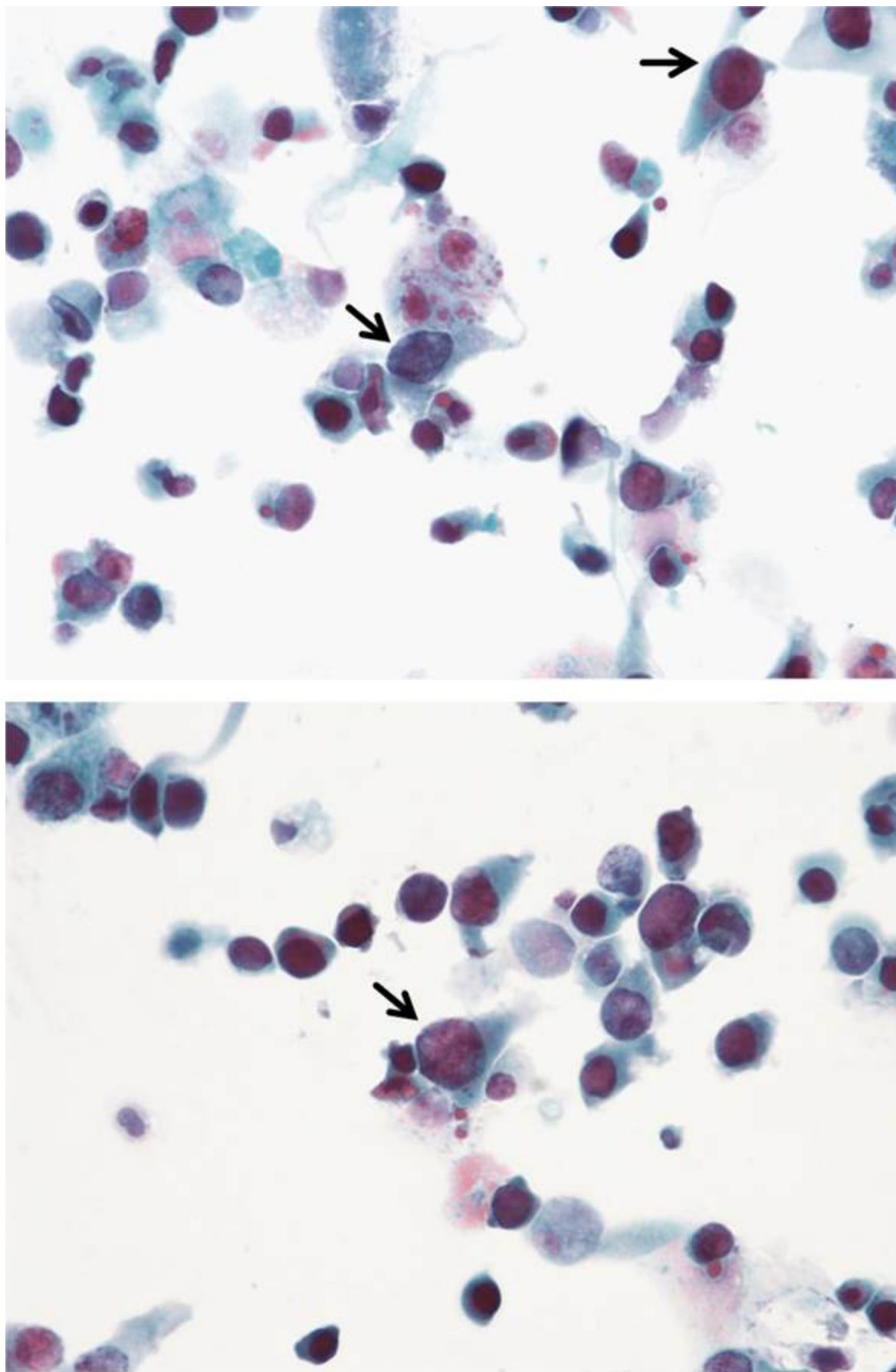


Figure 10 – Photomicrographie montrant des cellules urothéliales infectées par le BK virus (« decoy cells »)

(<https://www.urofrance.org/base-bibliographique/aspects-urologiques-de-linfection-polyomavirus#bib5>, 2010)

La recherche d'une infection à BKV se fait par recherche de l'ADN viral par PCR en temps réel sur des échantillons d'urines ou de sang EDTA, dans le cadre du suivi des patients immunodéprimés (greffés de rein, greffés de moelle osseuse, etc).

B. Pouvoir pathogène du BKV

Suite à sa découverte, le BKV a longtemps été considéré comme étant un micro-organisme opportuniste. Ce n'est qu'une vingtaine d'années plus tard, en 1995, que son pouvoir pathogène chez les patients greffés rénaux a été révélé (114) (115).

Chez les patients transplantés rénaux, la progression de l'infection à BKV est associée à la survenue d'une néphropathie tubulo-interstitielle spécifique chez environ 5% de ces patients. Elle conduit chez 20 à 30% des patients infectés à la perte du greffon (116). Elle survient généralement entre le 2^e et le 60^e mois post transplantation, avec une médiane au 9^e mois (117). Elle est pauci symptomatique, parfois associée à une élévation de la créatinémie pouvant faire évoquer un rejet aigu.

Le diagnostic de néphropathie à BKV se fait à l'aide de la recherche du génome viral par PCR sur des échantillons sanguins et/ou urinaires et, à l'aide du Gold standard qui est la ponction de biopsie rénale. Des taux de BKV sanguins supérieurs à 10^4 copies ADN/mL ou des taux de BKV urinaires supérieurs 10^7 copies ADN/mL sont fortement en faveur (113). Au niveau histologique, les lésions sont caractérisées par des inclusions intranucléaires virales au sein de noyaux volumineux, par un infiltrat interstitiel composé de cellules mononuclées à prédominance lymphocytaire mêlées à des polynucléaires, et par une nécrose des tubes infectés avec lésion de tubulite (Figure 11). Une technique immuno histochimique utilisant l'anticorps anti-SV40 ou une technique d'hybridation moléculaire *in situ* peuvent être utilisées pour confirmer la présence du BK virus (117).

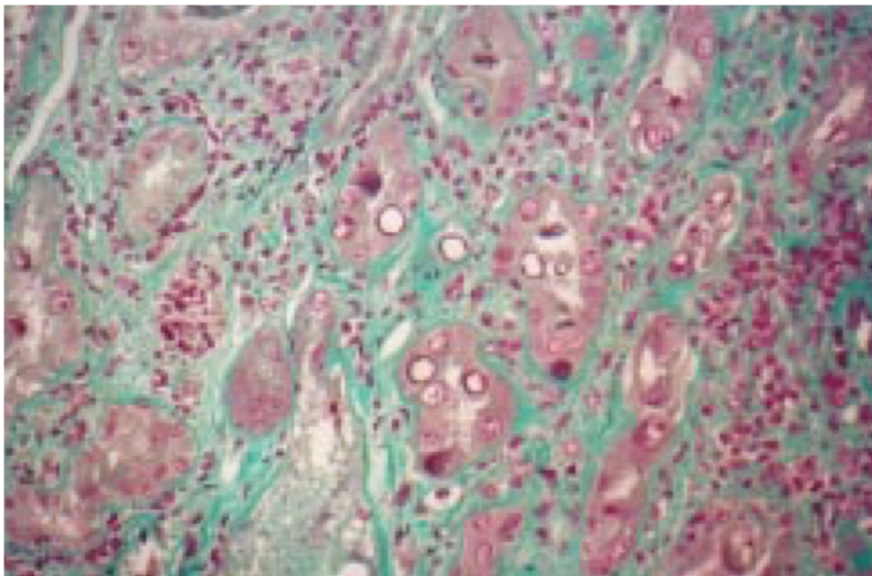


Figure 11 – Biopsie d'un greffon rénal au troisième mois de transplantation rénale.

Néphropathie tubulo-interstitielle virale associée à une réaction inflammatoire centrée par un tube collecteur infecté. Présence d'inclusions typiques en « anneau » intranucléaires de BK virus. Trichrome de Masson x 40.

(Andréoletti et al., 2001)

La prise en charge de la néphrite interstitielle à BK virus reste, encore aujourd'hui, compliquée. En effet, il n'existe actuellement aucun traitement antiviral spécifique ; car ce virus ne possède pas de polymérase virale et utilise la machinerie cellulaire pour se répliquer. La seule stratégie employée aujourd'hui consiste à moduler le traitement immunosuppresseur afin de contrôler l'infection. Toutefois, cette stratégie n'est pas sans risque car elle expose à un risque de rejet aigu. Une nouvelle transplantation est possible en cas de perte du greffon lié au BKV avec un suivi rapproché de la virémie (116).

L'infection à BKV est associée à d'autres processus pathogènes, notamment la survenue de cystites hémorragiques chez des patients greffés de moelle. Elle survient chez 5 à 15% des greffés de moelle et est plus fréquente en cas de greffe allogénique. L'infection peut entraîner des complications allant de l'obstruction des voies urinaires à la défaillance rénale.

Le BKV peut aussi occasionner une hématurie chez le sujet immunocompétent, des sténoses urétérales et plus rarement une neutropénie, une vascularite, une pneumonie ou

une rétinite. Il est également soupçonné d'avoir un rôle carcinogène dans le cadre des tumeurs urothéliales (113).

C. Protocole BK au CHU de Caen

Au CHU de Caen, un protocole a été mis en place avec le laboratoire de virologie et le service de néphrologie pour le suivi du BKV chez les patients greffés de rein.

La quantification de l'ADN BKV est réalisée sur des prélèvements de sang total EDTA et d'urines. Les patients transplantés de rein sont suivis, après leur sortie d'hospitalisation, à M1, M3, M6, M9, M12, M15, M18 et M24 après la greffe. Les prélèvements de sang et d'urines sont réalisés en parallèle. En cas de virémie positive ou d'augmentation de la virurie supérieure à 0,5log, le patient est alors suivi de manière plus rapprochée, à raison d'une fois par semaine.

Suivre seulement la virémie BKV ne permet pas une détection précoce de la réactivation à BKV. Le patient est virurique avant d'être virémique. C'est pourquoi il a été décidé, au CHU de Caen, de rechercher initialement le BKV dans les urines. En cas de charge virale urinaire inférieure à 10^6 log cp/mL, il n'y a pas de risque de néphropathie à BK (116). En cas de charge virale supérieure à 10^6 log cp/mL, il y a un risque potentiel et il convient de diminuer la thérapie immunosuppressive et de rechercher le virus dans le sang (Figure 12).

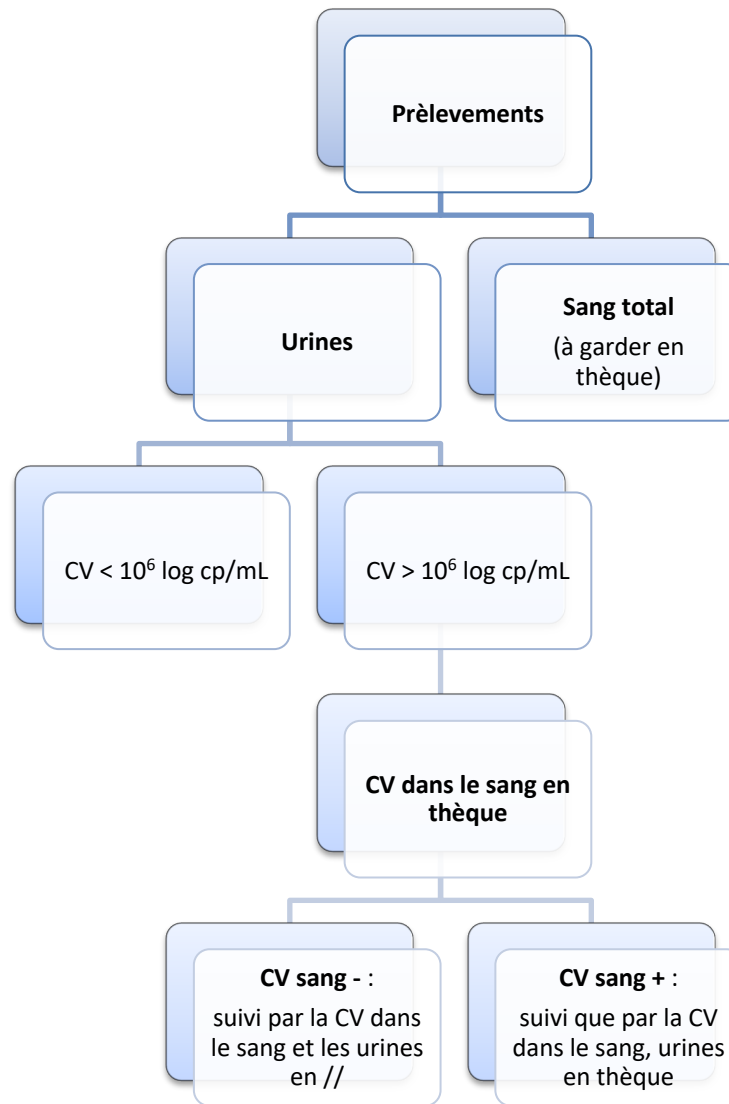


Figure 12 – Monitoring du BK virus chez les patients greffés rénaux du CHU de Caen

D. Relation entre le BKV et les TTV

L'infection à BK virus étant problématique chez les patients transplantés rénaux, de nouvelles études sont attendues afin de mettre en évidence de nouvelles stratégies de prise en charge et de nouveaux outils de surveillance de ces patients. Les TTV étant des outils potentiels du monitoring des patients greffés rénaux, il serait intéressant de déterminer si le suivi de la virémie TTV pourrait être pertinent dans le cadre de la prévention du risque de réactivation BKV chez les patients transplantés rénaux. Actuellement, seules deux études ont tenté de répondre à cette question.

L'étude publiée par l'équipe de Herrmann en 2018 et réalisée chez des patients greffés hépatiques, a mis en évidence que les taux de charge virale TTV dans le sang et les urines étaient significativement plus élevés chez les patients n'ayant pas de BK virurie que chez les patients viruriques. L'étude souligne également une corrélation entre la détection de l'ADN TTV dans le sang et la détection de l'ADN BKV dans les urines ; mais aucune corrélation n'a été trouvée entre la détection de l'ADN TTV dans les urines et la détection de l'ADN BKV (que ce soit dans le sang ou dans les urines) (118). Il s'agit de la première étude cherchant à déterminer la corrélation entre le BKV et le TTV chez des patients transplantés hépatiques.

Ces résultats contrastent avec ceux obtenus par une équipe française et publiés en 2019. Cette étude a été réalisée à l'aide d'une cohorte de 116 patients greffés rénaux et les résultats ne mettent pas en évidence une corrélation entre la virémie TTV et la survenue d'une réactivation BKV. L'équipe conclut que le suivi de la virémie TTV ne semble pas être un paramètre prédictif intéressant dans le cadre de la prévention des réplifications BKV chez les patients greffés rénaux (119).

3. L'immunologie chez les patients greffés rénaux

La transplantation rénale consiste en une intervention chirurgicale visant à remplacer un rein défectueux par un rein sain, prélevé sur un donneur. Il s'agit de la greffe la plus courante. Elle permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale notamment. Toutefois, elle n'est pas sans risque et expose le patient à certaines complications.

Après un rappel des différentes complications possibles dans le cadre de la greffe rénale, nous évoquerons les stratégies thérapeutiques mises en œuvre afin de les éviter ou de les limiter.

A. Risques de rejet

Le rejet de greffe consiste à l'attaque du greffon par l'organisme du receveur par le biais de réactions locales et/ou générales pouvant conduire *in fine* à la destruction du greffon. Il représente, encore aujourd'hui, un obstacle majeur en transplantation rénale (120) (122). Il existe différents types de rejet :

- **Les rejets suraigus ou hyper aigus.** Ils se manifestent dans les heures suivant l'intervention chirurgicale de transplantation. Ils sont dus à la présence d'anticorps préformés chez le receveur qui se fixent sur l'endothélium du greffon lors de la revascularisation de l'organe. La majorité des rejets hyper aigus sont liés aux anticorps HLA (Human Leukocyte Antigen). C'est pourquoi la compatibilité HLA du donneur et du receveur est vérifiée avant toute transplantation à l'aide d'un cross match. Il s'agit d'un test de cytotoxicité entre les lymphocytes d'un ganglion du donneur et le sérum d'un receveur potentiel (125).
- **Les rejets aigus cellulaires.** Ils surviennent à partir du quatrième jour suivant la greffe avec un pic de fréquence durant le premier mois. Ils sont inéluctables en l'absence de traitement immunosuppresseur mais aujourd'hui, avec l'évolution des thérapies immunomodulatrices, ils ne concernent plus que 5 à 15% des patients greffés rénaux.

Ils sont liés à la reconnaissance des antigènes allogéniques du donneur par les lymphocytes T du receveur. Ils sont diagnostiqués par une ponction de biopsie rénale montrant des infiltrats dans l'interstitium et dans les tubules. Leur prise en charge repose sur une corticothérapie à haute dose et leur pronostic est le plus souvent favorable avec une régression des lésions (125).

- **Les rejets aigus humoraux.** Ils sont liés aux lymphocytes B qui produisent des anticorps dirigés contre les HLA du donneur ; cela conduit à l'agression de l'endothélium du greffon. Ils sont diagnostiqués par la mise en évidence d'anticorps dirigés contre un antigène HLA du donneur et par ponction de biopsie rénale. Ils sont caractérisés par la présence d'une glomérulite et d'une capillarité péri tubulaire ; qui peuvent être associés à des dépôts de complément (C4d) et/ou des lésions vasculaires. Ils sont pris en charge par administration d'immunoglobulines polyvalentes associées à du Rituximab. Ils occasionnent des séquelles : la réversibilité est incomplète avec une évolution souvent chronique des lésions (125) (126) (127).
- **Les rejets chroniques.** Ce sont les types de rejets les plus à craindre. Ils surviennent des semaines, des mois voire parfois même des années après la transplantation. Les mécanismes moléculaires sont encore mal connus.

B. Risques infectieux

Les pathologies infectieuses sont les complications les plus fréquentes de la transplantation rénale. Parmi tous les transplantés d'organes solides, les greffés rénaux présentent le risque le plus faible de pathologies infectieuses. Malgré cela, les infections restent la première cause de mortalité précoce après transplantation rénale. Il s'agit dans la majorité des cas d'infections bactériennes à localisation urinaire ou respiratoire. Leur incidence est maximale dans le mois suivant la greffe.

Les déterminants du risque infectieux sont le degré d'immunosuppression, le type d'immunosuppression, les caractéristiques de l'hôte, l'exposition à des agents pathogènes mais aussi et surtout, le délai écoulé depuis la transplantation.

La majorité des infections transmises par le donneur et/ou le greffon surviennent dans le mois suivant la greffe. Durant cette période, ce sont les infections nosocomiales qui prédominent ; elles sont généralement des infections urinaires bactériennes.

Entre le premier et le sixième mois suivant la greffe, du fait de l'influence des traitements prophylactiques, ce sont les infections opportunistes et les réactivations virales qui prédominent. Il est à noter que depuis l'avènement de la prescription des prophylaxies anti-infectieuses, ce risque d'infection a considérablement diminué.

A partir du sixième mois suivant la greffe, le traitement immunosuppresseur est généralement allégé et les infections communautaires courantes prédominent (123) (124) (Figure 13).

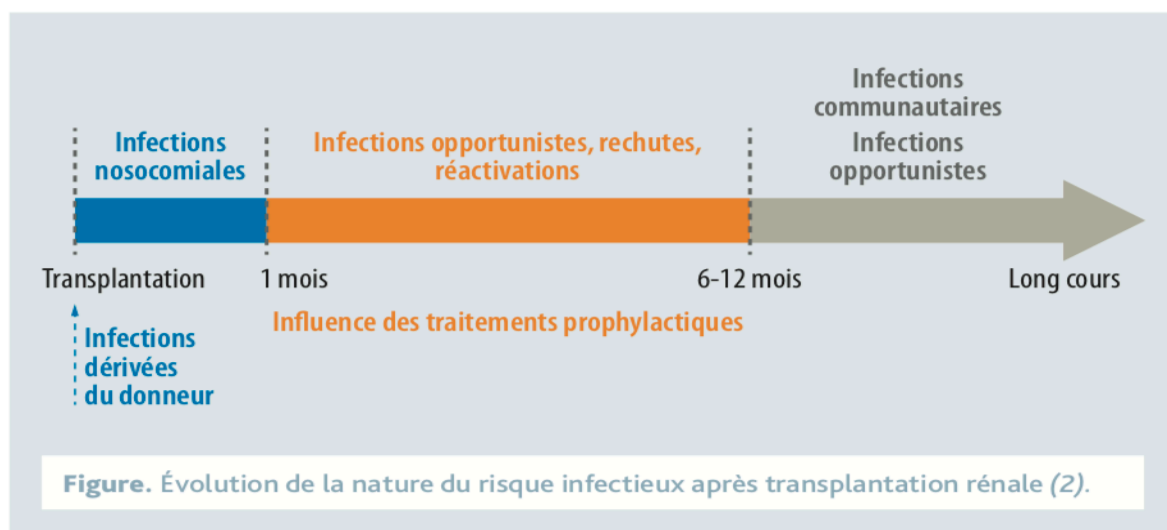


Figure 13 – Évolution de la nature du risque infectieux après transplantation rénale

(M.F. Mamzer-Bruneel, 2012)

C. Autres complications liées à la transplantation rénale

Outre les rejets et les pathologies infectieuses, la transplantation rénale est sujette à de nombreuses autres complications.

Bien que la technique chirurgicale de transplantation rénale, mise au point depuis 1952, est à l'heure actuelle maîtrisée, les premières complications pouvant survenir sont

chirurgicales. Elles peuvent se manifester par une sténose voire une thrombose d'une artère rénale, un lymphocèle ou un hématome. Elles peuvent altérer la fonction du greffon mais ne nécessitent pas toujours une ré-intervention. Elles sont cependant sources de prolongation d'hospitalisation.

Il faut aussi prendre en compte le risque de complications cardio-vasculaires et métaboliques chez les patients greffés rénaux. La maladie cardio-vasculaire est la première cause de mortalité chez les receveurs d'allogreffe rénale. En effet, les patients transplantés rénaux présentent un risque cardio-vasculaire 5 fois plus élevé que la population générale.

Entre 60 et 85% des patients greffés souffrent d'hypertension artérielle (HTA), qui est à surveiller attentivement car pouvant impacter négativement le pronostic de survie du greffon. Par ailleurs, la dyslipidémie concerne 2/3 des patients et concoure aussi au risque de survenue de maladies cardio-vasculaires.

La principale complication métabolique post-transplantation est la survenue d'un diabète *de novo*. On estime l'incidence entre 10 à 20% dans l'année suivant la transplantation. Il peut aussi impacter négativement le pronostic de survie du greffon et augmenter le risque cardio-vasculaire (126).

Plusieurs études ont mis en évidence le fait que le risque de survenue d'un cancer chez un patient transplanté est multiplié par quatre. Cela peut être expliqué en partie par l'inhibition du système immunitaire due aux traitements immunosuppresseurs, ainsi que par la susceptibilité de ces patients aux infections virales dont certaines peuvent être à l'origine d'un processus carcinogène. Les patients greffés rénaux sont notamment sujets aux syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation qui concernent entre 1 à 2% des patients dans les 5 ans suivant la greffe. L'infection par l'Epstein Barr Virus (EBV) jouerait un rôle déterminant. C'est pourquoi leur prévention repose sur la modulation du traitement immunosuppresseur et la surveillance des infections et réactivations à EBV (128).

Il ne s'agit pas d'un résumé exhaustif de l'ensemble des complications des transplantations rénales et seules les principales viennent d'être citées. Bien entendu, de

nombreuses autres peuvent survenir telles que les complications digestives, la récurrence de la maladie rénale initiale, les complications osseuses ou bien encore les maladies hépatiques.

D. Immunomodulation en transplantation rénale

I. Généralités sur les principes du traitement immunosuppresseur

La transplantation d'organe est une opération qui entraîne une stimulation importante du système immunitaire pouvant conduire à un rejet de la part de l'organisme. Afin de prévenir cela, un traitement antirejet à base d'immunosuppresseurs est administré au patient afin de limiter voire inhiber la réaction immunitaire. L'immunosuppression est nécessaire au moment de la transplantation pour éviter le rejet immédiat du greffon mais également au long cours afin de prévenir le rejet chronique. Le traitement est généralement suivi à vie, et en l'absence de traitement immunosuppresseur, le rejet de greffe allogénique est inévitable (126).

L'enjeu de l'immunomodulation du patient transplanté consiste à assurer une immunosuppression suffisante de façon à éviter les rejets, mais non excessive afin de limiter le risque de complications infectieuses. Il existe différents protocoles d'immunosuppression qui sont choisis en fonction des caractéristiques du receveur (âge, risque infectieux, risque immunologique) et des caractéristiques du donneur (qualité du greffon, risque immunologique, risque infectieux). Il est essentiel pour ce type de prise en charge, de s'assurer de l'observance du patient, d'assurer un suivi pharmacologique des molécules administrées et de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses (126).

II. Traitements immunosuppresseurs

La plupart des traitements immunosuppresseurs utilisés chez les patients greffés rénaux ciblent la population lymphocytaire T. Dans de rares cas, des immunosuppresseurs ciblant les lymphocytes B y sont associées ; comme par exemple le Rituximab.

On distingue différentes classes d'immunosuppresseurs ayant des mécanismes d'action différents (Figure 14) :

- **Les corticostéroïdes.** Ils ont une action anti-inflammatoire en inhibant la synthèse de cytokines par les macrophages, et une action immunosuppressive en diminuant l'activité des cellules mononuclées.
- **Les inhibiteurs de la calcineurine : Ciclosporine (Néoral®) et Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Envarsus®, Adoport®).** Ils empêchent l'action de la calcineurine qui est une phosphatase. Cela empêche alors la déphosphorylation du facteur de transcription NFAT, la translocation nucléaire de ce dernier et la stimulation du promoteur du gène de l'interleukine IL-2.
Il s'agit de molécules ayant une importante néphrotoxicité ; d'autant que le Tacrolimus (notamment en association avec l'acide mycophénolique) augmente l'incidence de la néphropathie à BKV (129) (130).
- **Les anti métabolites : mycophénolate mofetil (Cellcept®) et l'azathioprine (Immurel®).** Ils empêchent la prolifération cellulaire en inhibant la synthèse des bases puriques. L'acide mycophénolique est l'une des molécules antiprolifératives la plus utilisée.
- **Les inhibiteurs de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) : Sirolimus (Rapamus®), Everolimus (Certican®).** Ils interagissent avec la kinase mTOR et bloquent la transduction du signal de prolifération cellulaire déclenchée par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur.
- **Les anticorps polyclonaux : Thymoglobuline®.** Ils sont obtenus par immunisation d'un animal avec des lymphocytes T ou des thymocytes humains. Ils induisent une immunodépression majeure et prolongée avec une lymphopénie profonde et durable.
- **Les anticorps monoclonaux : Basiliximab®.** Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la chaîne α du récepteur IL-2.

- **L'inhibiteur du signal de co-stimulation : Betalcept (Nulojix®).** Il bloque l'interaction de la partie CD80/CD86 des cellules présentatrices d'antigènes avec avec la molécule CD28 des lymphocytes T (129).

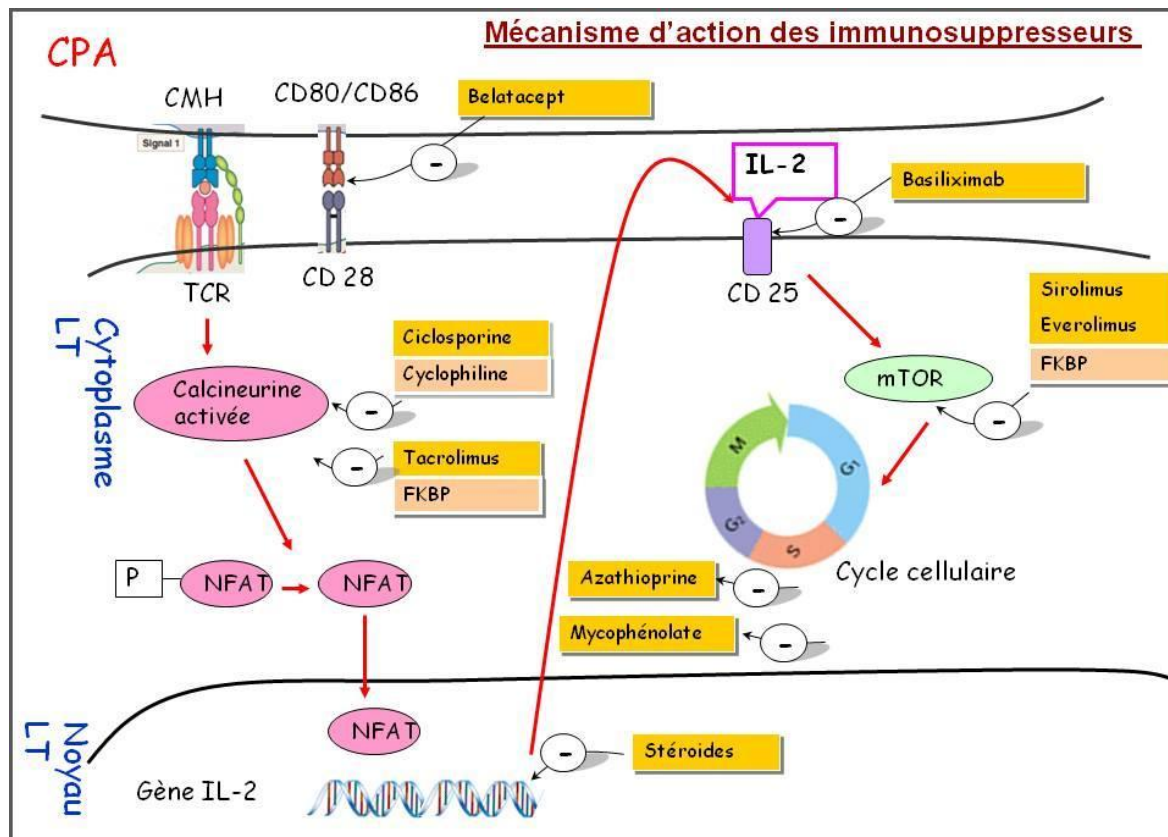


Figure 14 – Mécanisme d'action des immunosuppresseurs

(Issu de pharmacomedicale.org, 2010)

III. Stratégies d'immunosuppression

Les stratégies d'adaptation des traitements immunosuppresseurs ont considérablement évolué depuis les années 50. L'amélioration de la préparation immunologique du receveur et la découverte de nouvelles molécules immunosuppressives a permis une nette évolution de la prise en charge des patients greffés rénaux (129) (Figure 15).

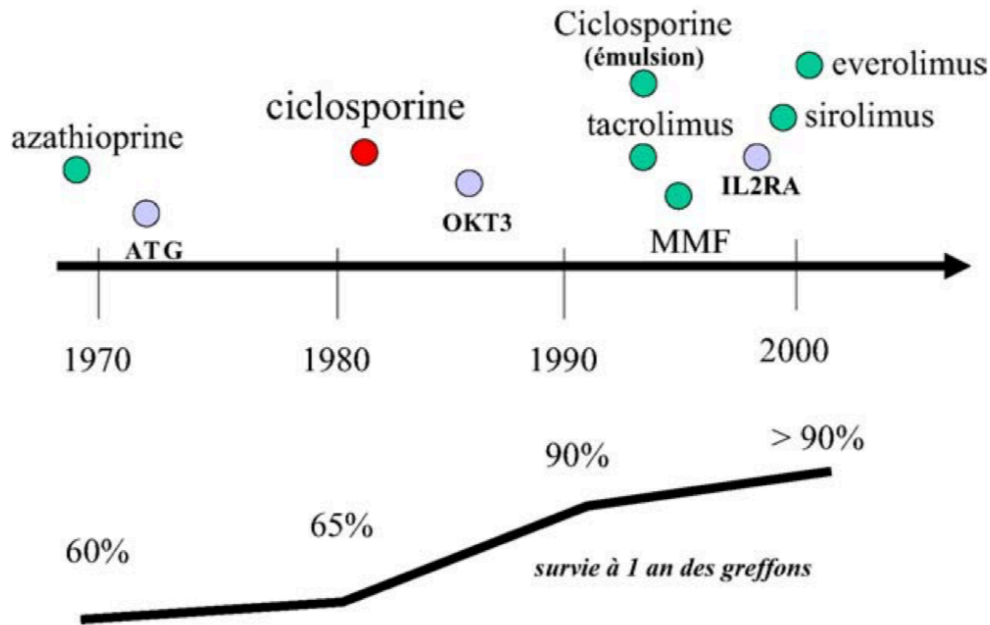


Figure 15 – Amélioration de la survie du greffon à un an, parallèlement à la découverte des différents immunosuppresseurs

(Hertig, 2006)

Il existe deux étapes dans la stratégie d'immunosuppression des patients greffés rénaux :

- **Traitement d'induction.** Il est instauré au cours de l'opération chirurgicale de transplantation afin de diminuer la réponse immune du receveur. Il permet de diminuer le risque de rejet aigu et de reprise retardée de fonction du greffon. Il se fait à l'aide d'anticorps monoclonaux (Basiliximab) ou polyclonaux. En cas de risque immunologique élevé, les anticorps polyclonaux seront privilégiés.
- **Traitement d'entretien.** Il a pour objectif la prévention des rejets sur le long terme. Le schéma de référence associe un inhibiteur de la calcineurine (Tacrolimus ou cyclosporine), un anti prolifératif (acide mycophénolique) et des corticoïdes.

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE

1. Contexte et objectifs

Le Torque Teno virus est un virus de découverte récente ayant une forte prévalence dans la population générale. Son mode d'interaction avec ses hôtes et son implication directe dans l'étiologie de maladies spécifiques n'ont pas encore été élucidées.

Plusieurs travaux ont mis en évidence le fait que la charge virale du TTV reflète l'immunocompétence de l'hôte. Chez les patients greffés rénaux, on constate une forte prévalence du TTV et, un lien entre la charge virale du TTV et la survenue de certaines complications telles que le rejet de greffe et les infections. Ce qui en fait un marqueur potentiel de la surveillance immunitaire des patients greffés rénaux.

Deux études ont cherché à déterminer s'il existe une corrélation entre l'infection à BKV et l'infection à TTV mais les résultats obtenus sont pour l'instant contradictoires.

Le CHU de Caen bénéficie d'une importante cohorte de patients greffés rénaux, à raison d'une moyenne de 120 greffes de rein par an.

L'objectif de cette étude préliminaire était d'étudier la cinétique de réplication du TTV dans une cohorte de patients greffés rénaux au CHU de Caen. Le deuxième objectif de cette étude était de déterminer s'il existe une corrélation entre les charges TTV (sanguines et/ou urinaires) et la survenue de complications infectieuses (infections bactériennes et/ou fongiques, primo-infections et réactivations virales) chez les patients greffés rénaux du CHU de Caen.

L'objectif secondaire était de déterminer s'il existe une corrélation entre les charges TTV et les charges BK chez les patients greffés rénaux du CHU de Caen.

2. Matériels et méthodes

A. Population de l'étude

Les patients inclus dans cette étude rétrospective sont des patients ayant reçu une greffe de rein au CHU de Caen entre le 01 janvier 2019 et le 01 juin 2019. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge > 18 ans.
- Greffe de rein au sein du CHU de Caen entre le 01 janvier 2019 et le 01 juin 2019.
- Suivi de greffe de rein réalisé au sein du CHU de Caen.

Sachant qu'en moyenne 120 greffes de rein sont effectuées au CHU de Caen chaque année, nous avons fixé un objectif d'inclusion de 40 patients avec une cible totale de 60 patients sur une période de 6 mois.

B. Données recueillies

Pour chaque patient inclus, différentes données ont été recueillies (Annexe 1).

Des informations sur le type de thérapie immunosuppressive, sur les posologies et sur les concentrations plasmatiques ont été prises. Les modifications de traitement au cours de l'année suivant la greffe ont également été consignées. Il est important de connaître le type de traitement et de suivre les concentrations plasmatiques des différents médicaments immunosuppresseurs administrés aux patients durant la période de l'étude car il s'agit de paramètres pouvant avoir une influence sur la virémie et/ou la virurie TTV (97) (98) (100).

Par ailleurs, le type de donneur a également été relevé (donneur vivant / donneur décédé). Les affections cérébrales du donneur peuvent impacter les niveaux de charges virales TTV (102).

Les sérologies suivantes ont été réalisées avant l'inclusion et la greffe de chaque patient : VIH, VHB, VHC, EBV, CMV. Outre le fait que le résultat de ces sérologies conditionne la greffe

et/ou le suivi clinique post-transplantation, on sait que les taux de prévalence TTV sont plus élevés chez des patients séropositifs VIH, VHB et/ou VHC (56) (134). C'est pourquoi il est important de relever ces informations.

Tous les comptes rendus de consultation de suivi post-greffe ont été consultés, afin d'y relever la survenue de certains événements : épisode infectieux, épisodes de rejet, perte de greffon, autres complications, décès.

C. Échantillons biologiques

Dans le cadre de la réalisation de cette étude, pour chaque patient inclus, des échantillons d'urines et de sang périphérique (tube EDTA) ont été recueillis le jour de la greffe (J0), le 7^e jour (J7), le quatorzième jour (J14), à 1 mois (M1), à 3 mois (M3), à 6 mois (M6) et à 1 an (M12) post transplantation rénale. Il s'agit d'échantillons recueillis dans le cadre du protocole BK au CHU de Caen.

Les points de suivi ont été déterminés en se basant sur la cinétique de l'infection à TTV chez les patients greffés rénaux. En effet, les charges virales subissent des variations importantes dans le premier mois suivant la transplantation, d'où la nécessité d'un suivi rapproché, et se stabilisent à partir du troisième mois suivant la greffe (96).

Les échantillons sanguins et urinaires ont été conservés congelés à -80°C. Les détections et quantifications du TTV et du BKV ont été réalisées par la suite à partir de ces échantillons congelés.

D. Extraction des acides nucléiques

L'extracteur d'acides nucléiques utilisé en vue de la détection des ADN du TTV est l'automate EZ1 Advanced XL (Qiagen) avec le kit EZ1 DSP Virus. Il exécute toutes les étapes de la procédure de préparation de l'échantillon : jusqu'à 14 échantillons par série d'une durée moyenne de 43 min. Les acides nucléiques purifiés sont obtenus à partir de différents types d'échantillons dont le sérum, le plasma et les urines.

La procédure de purification des acides nucléiques se fait grâce à l'utilisation de particules magnétiques. Les échantillons subissent d'abord une protéolyse dans des conditions dénaturantes et à température élevée, en présence de protéinase K et de tampon de lyse. Cela permet la digestion des protéines d'enveloppe virale et l'inactivation des nucléases. Les échantillons lysés sont ensuite mélangés aux particules magnétiques après l'ajout d'un tampon de liaison (celui-ci permet de s'assurer de l'adsorption des acides nucléiques viraux à la surface de la silice). Après plusieurs lavages permettant l'élimination des contaminants, les acides nucléiques sont enfin élués dans un tampon d'éluion (AVE) (35) (Figure 16).

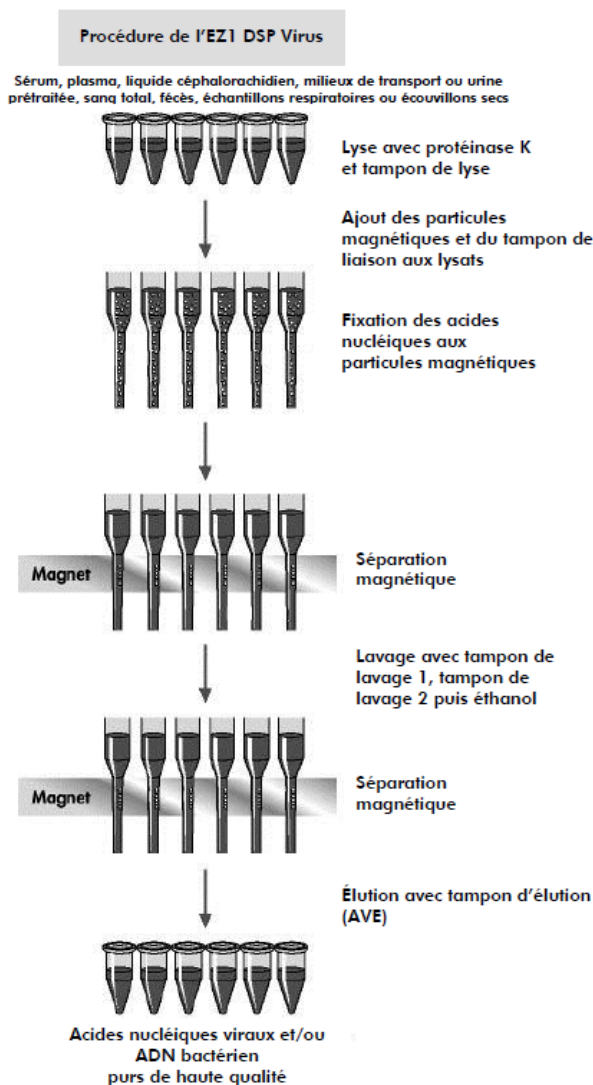


Figure 16 – Schéma du principe d'extraction des acides nucléiques par l'automate EZ1 Advanced XL de Qiagen.

(Manuel du Kit EZ1 DSP Virus, 2015)

Chaque échantillon a été prétraité avant d'être extrait afin d'optimiser leur extraction et d'éviter d'éventuels colmatages des embouts lors du run. Suivant les recommandations du fabricant, les échantillons d'urines ont été dilués au $\frac{3}{4}$ dans du tampon ATL : 300 μ L de prélèvement + 100 μ L de tampon ATL. Les échantillons de sang EDTA ont été dilués au $\frac{1}{2}$ dans du tampon ATL : 200 μ L de prélèvement + 200 μ L de tampon ATL.

A chaque série d'extraction, un témoin d'extraction était utilisé ; celui-ci correspondait à 400 μ L d'eau.

Lors de l'extraction, comme indiqué dans les recommandations du fabricant, chaque échantillon prétraité ainsi que les témoins d'extraction étaient additionnés à 12 μ L de contrôle interne (IC2), 3,6 μ L de carrier (entraîneur d'acides nucléiques) et 44,4 μ L de tampon AVE. Le volume final d'élution était de 60 μ L.

Les extraits étaient analysés de suite ou conservés à -20°C jusqu'à analyse.

E. Trousse PCR TTV

La détection et la quantification de l'ADN des TTV a été faite à l'aide de la trousse commerciale TTV R-Gene® (Biomérieux). Les amorces et la sonde utilisée dans cette trousse sont spécifiques d'une séquence de 128 pb de la région 5'UTR des TTV (région conservée).

Cette trousse permet de réaliser une PCR quantitative en temps réel à l'aide d'une sonde d'hydrolyse TaqMan. La PCR quantitative est une technique permettant de dupliquer en grand nombre une séquence d'acides nucléiques à l'aide d'amorces spécifiques de cette séquence, en réalisant des cycles de dénaturation, hybridation et élongation. À chaque cycle, des produits d'amplification sont générés ; et ces derniers sont à leur tour amplifiés aux cycles suivants. La technique en « temps réel » permet de suivre la quantité d'acides nucléiques amplifiée à chaque cycle.

L'utilisation d'une sonde d'hydrolyse permet d'accroître la spécificité de cette technique. La sonde TaqMan est constituée d'un oligonucléotide avec un fluorophore (*reporter*) attaché de manière covalente à son extrémité 5' et avec un désactivateur (ou *quencher*) attaché à son extrémité 3'. Le fluorophore (*reporter*) utilisé dans cette trousse est

le 6-carboxyfluorescéine (FAM). Le *quencher* inhibe la fluorescence émise par le *reporter* tant que les deux sont à proximité. Au cours du cycle d'amplification, la sonde TaqMan s'hybride sur une région spécifique de la séquence à amplifier. C'est lors de l'élongation, que la *Taq polymérase* dégrade la sonde par activité 5' – 3' exonucléase et libère le *reporter* (qui est ainsi éloigné du *quencher*). Il y a alors émission de fluorescence et c'est la quantification de cette fluorescence qui permet de déterminer la quantité d'acides nucléiques. (Figure 17).

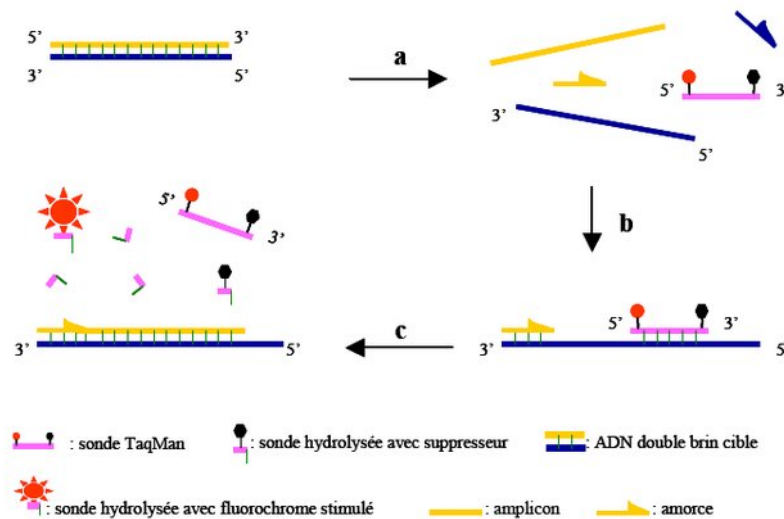


Figure 17 – Schéma du principe de fonctionnement de la sonde TaqMan.

(Poitras & Houde, 2002)

La trousse PCR comprend :

- Un mix d'amplification prêt à l'emploi qui comprend des désoxyribonucléotides (dNTPs), du tampon d'amplification, de la Taq polymérase, des amorces et des sondes spécifiques des TTV et du contrôle interne.
- De l'eau de qualité biologie moléculaire (W0). Elle sert de témoin négatif et permet de s'assurer de l'absence de contamination.
- Du contrôle interne (IC2) qui correspond à de l'hexachlorofluorescéine (HEX). Il permet de validation l'extraction et l'absence d'inhibiteurs de PCR au sein de l'échantillon.
- Des standards de quantification (QS1, QS2, QS3 et QS4). Chaque standard contient un plasmide spécifique des TTV (spécifique du génome du TTV-8). La gamme s'étend de 5000 copies/ μ L (QS1) à 5 copies/ μ L (QS4). Le QS3 contient 500 copies de plasmide ADN par PCR et peut être utilisé comme témoin positif.

- Du témoin de sensibilité (SC). Il contient 1 copie de plasmide ADN (TTV) par μL . Il est utilisé pour vérifier les performances de l'amplification.

F. Thermocycleur Rotorgene Q

Pour cette étude, l'automate utilisé pour l'amplification de l'ADN TTV est le Rotor-Gene Q (Qiagen) (Figure 18). L'automate permet une rotation centrifuge des échantillons (jusqu'à 400 tours par minute) ; ce qui lui permet de maintenir tous les échantillons à la même température pendant un cycle thermique et d'assurer une uniformité optique.

Il peut lire jusqu'à 4 fluorophores et analyser jusqu'à 72 échantillons par série PCR.

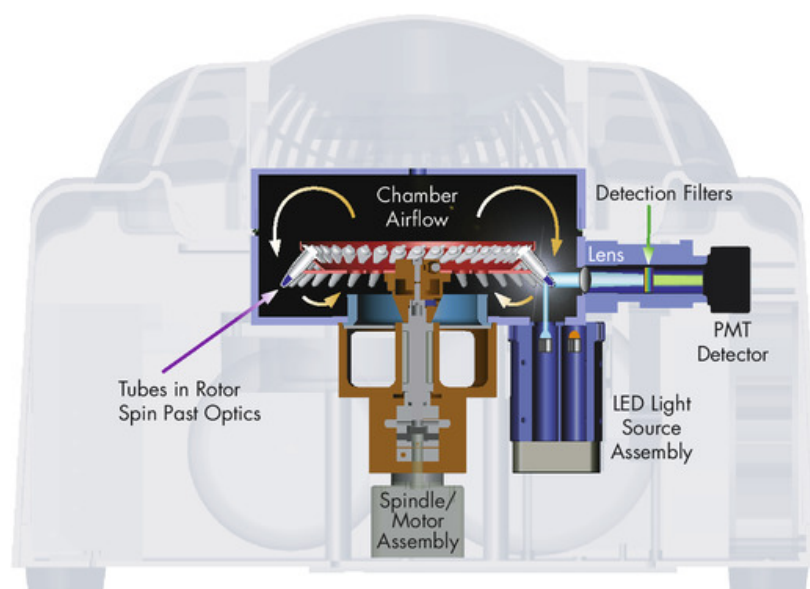


Figure 18 – Photo de l'automate Rotor-Gene Q

(Qiagen.com)

Pour effectuer la réaction d'amplification, on a additionné $15\mu\text{L}$ de mix d'amplification à $10\mu\text{L}$ d'échantillons (extraits ADN, standards de quantification : QS, témoin de sensibilité, témoins d'extraction, et blanc de PCR).

Lors de cette étude, le programme d'amplification utilisé comprenait une première phase d'activation de la Taq polymérase de 15 min à 95°C puis, 45 cycles de 2 étapes : 10 secondes de dénaturation à 95°C et 40s d'élongation/hybridation à 60°C .

Les standards de quantification (QS), le témoin de sensibilité (SC) et la cible virale ont une longueur d'onde de lecture de 530nm et sont détectés sur le canal **GREEN** (FAM). Les contrôles internes (IC2) ont une longueur d'onde de lecture de 560nm et sont détectés sur le canal **YELLOW** (HEX).

G. Critères de validation de la PCR

Pour valider une série de PCR, il faut qu'un certain nombre de critères soient respectés :

- Aspect des courbes d'amplification et détermination du cycle seuil correspondant au point d'inflexion des courbes (CT).
- Absence de détection du blanc (W0) sur les canaux **GREEN** et **YELLOW**. En cas de présence d'une courbe d'amplification, on peut soupçonner une contamination.
- Amplification du témoin d'extraction (IC2W0) sur le canal **YELLOW** : $CT \leq 32$. En cas de non-détection de ce témoin, on peut soupçonner une extraction non réussie.
- Amplification des échantillons (IC2sample) sur le canal **YELLOW** : $CT [IC2sample] \leq CT [IC2W0] + 3$ cycles. En cas de non-respect de ce critère, on peut soupçonner que l'échantillon est inhibé.
- Absence de détection du témoin d'extraction (IC2W0) sur le canal **GREEN**. En cas de présence d'une courbe d'amplification, on peut soupçonner une contamination.
- Amplification des standards de quantification (QS1, QS2, QS3 et QS4) sur le canal **GREEN** : $26 < CT [QS3] < 32$.
- Efficacité de la réaction comprise entre 0,8 et 1,1.

Si l'ensemble de ces critères sont respectés, la série de PCR peut être analysée.

H. Recueil de données

Pour chacun des patients inclus, nous avons recueillis des données administratives, cliniques et biologiques. Les données biologiques ont été récoltées à l'aide du logiciel DxLab (MEDASYS®), qui est le système informatisé des laboratoires. Les données cliniques et

administratives ont été récoltées à l'aide du logiciel REFERENCE®, qui est le système d'information hospitalier du CHU de Caen.

I. Analyse statistique

Le logiciel XL STAT® a été utilisé pour l'analyse statistique (Test de Mann Whitney et Test de corrélation de Pearson pour les variables continues). Un résultat $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

3. Résultats

A. Caractéristiques de la population étudiée

Durant la période d'inclusion, 56 patients ont bénéficié d'une greffe de rein au CHU de Caen mais seuls 21 patients ont été inclus.

Au total, 35 patients ont été exclus : 9 patients pour lesquels le suivi clinique n'a pas été réalisé au CHU, 11 patients pour lesquels aucun prélèvement sanguin et/ou urinaire n'a été réalisé pour la virologie dans le mois suivant la transplantation, 3 patients pour lesquels plus de 3 couples d'échantillons sang/urine étaient introuvables dans la thèque du laboratoire de virologie et 12 patients pour lesquels on a eu une rupture du suivi clinique supérieure à 3 mois pendant l'année suivant la transplantation rénale. Les ruptures de suivi clinique sont pour la plupart attribuables à la période COVID-19 (Figure 19).

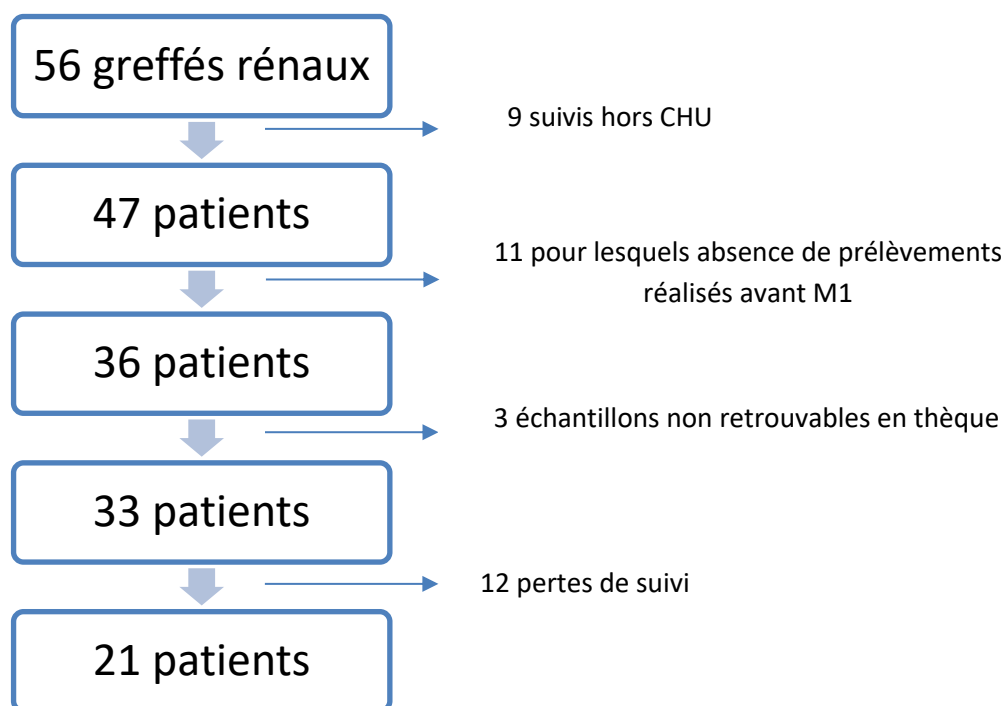


Figure 19 – Schéma de l'inclusion des patients

Au total, 21 patients ont été inclus et 35 patients ont été exclus par rupture de suivi clinique et/ou biologique au CHU de Caen.

La population étudiée est donc composée de 21 patients âgés de 18 à 83 ans (moyenne = 52,86 ans, médiane = 57 ans). Le sexe ratio est de 2,0 (Tableau 1).

Parmi les 21 patients inclus, 3 ont reçus un rein issu de donneur vivant, tandis que 18 ont reçu un rein issu de donneur décédé.

A la suite de la greffe, 15 patients se sont fait prescrire comme traitement immunosuppresseur d'entretien l'association Tacrolimus, acide mycophénolique et prednisone. Quatre patients avaient comme traitement de la Ciclosporine associée à l'acide mycophénolique et à la prednisone.

Tous les patients étaient séronégatifs VIH et VHC au moment de la greffe (J0) et à M12 (1 an post-greffe). 12 patients étaient séronégatifs à CMV et 9 patients étaient séropositifs à CMV à J0.

	Âge	Sexe	Type de donneur	Traitement immunosuppresseur	Profil CMV donneur/receveur
Patient 1	22	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/+
Patient 2	42	M	Vivant	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/-
Patient 3	26	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/-
Patient 4	53	F	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/+
Patient 5	38	F	Vivant	Everolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/-
Patient 6	33	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/+
Patient 7	57	F	Décédé	Ciclosporine / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/+
Patient 8	52	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/-
Patient 9	18	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/-
Patient 10	40	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/+
Patient 11	61	M	Vivant	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/+
Patient 12	31	F	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/-
Patient 13	73	F	Décédé	Ciclosporine / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/-
Patient 14	83	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/-
Patient 15	70	F	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/-
Patient 16	71	M	Décédé	Ciclosporine / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/-
Patient 17	69	M	Décédé	Ciclosporine / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/-
Patient 18	57	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/+
Patient 19	70	F	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	+/+
Patient 20	74	M	Décédé	Tacrolimus / Everolimus / Prednisone	-/-
Patient 21	70	M	Décédé	Tacrolimus / Acide Mycophénolique / Prednisone	-/+

Tableau 1 – Caractéristiques de la population étudiée

Pour chaque patient, sont rapportés l'âge, le sexe, le type de donneur d'organe (vivant/décédé), le traitement immunosuppresseur ainsi que le profil CMV donneur/receveur.

B. Détection du TTV

Sur les 21 patients inclus, 143 couples d'échantillons sang/urines ont été recueillis. Des couples d'échantillons étaient manquants pour 3 patients : Le patient 12 pour lequel il manquait les échantillons J0, le patient 13 pour lequel il manquait les échantillons J7 et J14, le patient 18 pour lequel il manquait les échantillons M12.

Sur 143 échantillons plasmatiques analysés, une virémie TTV a été détectable pour 93 d'entre eux (65,03%). Sur 143 échantillons urinaires analysés, une virurie TTV a été détectable pour 78 d'entre eux (54,55%) (Figure 20).

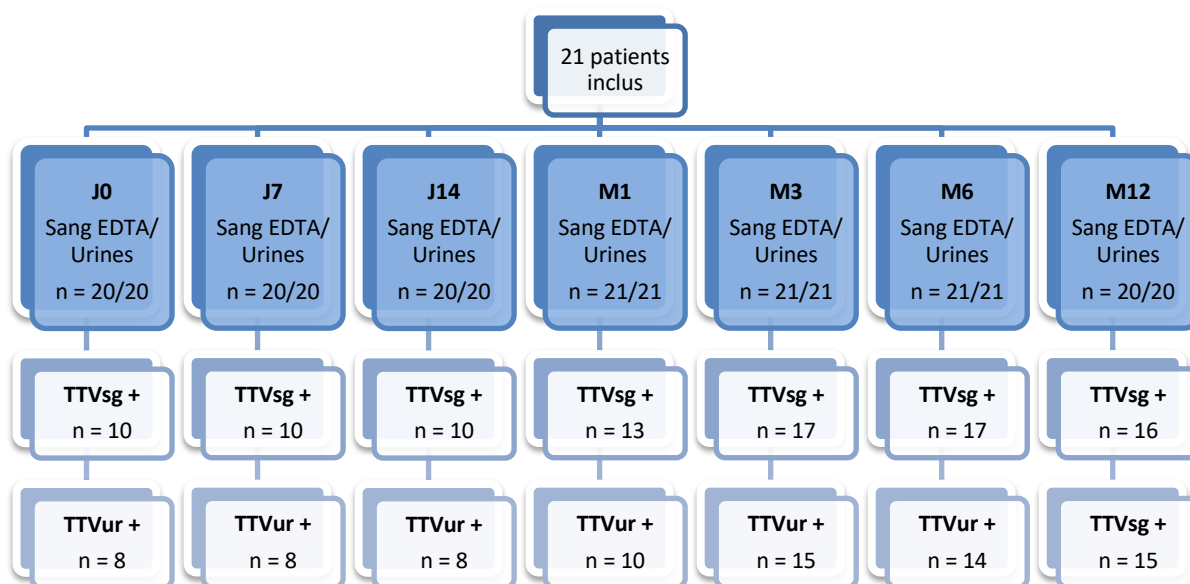


Figure 20 – Détection du TTV dans les échantillons biologiques des 21 patients inclus.

Sur les 21 patients inclus, 143 couples d'échantillons sang/urines ont été recueillis. Des couples d'échantillons étaient manquants pour 3 patients : Le patient 12 pour lequel il manquait les échantillons J0, le patient 13 pour lequel il manquait les échantillons J7 et J14, le patient 18 pour lequel il manquait les échantillons M12.

A J0, le TTV a été détecté dans le sang et les urines de, respectivement, 44,44% et 33,33% des patients. Tandis qu'à M12, le TTV a été détecté dans le sang et les urines de respectivement, 77,78% et 72,22% des patients (Tableau 2).

	PCR TTV positives (sg) (%)	PCR TTV positives (ur) (%)
J0	44,44%	33,33%
J7	44,44%	33,33%
J14	44,44%	33,33%
M1	55,56%	38,89%
M3	77,78%	66,67%
M6	77,78%	66,67%
M12	77,78%	72,22%

Tableau 2 - Pourcentages de PCR TTV positives au cours du suivi

Les pourcentages ont été calculées à partir des données des 18 patients pour lesquels aucun échantillon n'était manquant, afin de pouvoir effectuer une comparaison au cours du suivi.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a cherché à détecter le TTV dans les urines de patients transplantés rénaux, nous ne pouvons pas comparer ces résultats. Herrman et al., (2018) ont détecté du TTV dans 84,6% et 66,6% respectivement des échantillons plasmatiques et urinaires d'une cohorte de 136 patients transplantés hépatiques recueillis en moyenne 10 ans après la greffe (118).

C. Charges virales quantifiées

Les charges virales moyennes des 143 échantillons plasmatiques étaient de 2,80 +/- 2,50 log cp/mL, avec des charges comprises entre indétectable et 8,43 log cp/mL. Les charges virales moyennes des 143 échantillons urinaires étaient de 1,38 +/- 1,67 log cp/mL, avec des charges comprises entre indétectable et 6,21 log cp/mL.

Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus, avec la même trousse TTV R-gene®, par Solis et al., (2017), qui ont déterminé des charges virales plasmatiques TTV moyennes de 2,89 log cp/mL dans une cohorte de 70 patients greffés rénaux (131). Fernández-Ruiz et al., (2019) ont relevé des charges virales plasmatiques TTV moyennes de 2,9 +/- 1,6 log cp/mL dans une cohorte de 221 patients greffés rénaux (132).

Les charges virales TTV sanguines et urinaires semblent suivre une cinétique similaire. On observe une augmentation des charges virales lors des premiers mois suivant la transplantation avec un pic à M3, puis une stabilisation (Tableau 3) (Figure 21).

	Charges sanguines TTV (Log cp/mL) (Moyenne +/- écart-type)	Charges urinaires TTV (Log cp/mL) (Moyenne +/- écart-type)
J0	1,61 +/- 2,11	0,68 +/- 1,34
J7	1,80 +/- 2,24	0,79 +/- 1,56
J14	1,55 +/- 2,07	0,68 +/- 1,09
M1	2,07 +/- 2,26	0,85 +/- 1,27
M3	3,46 +/- 2,60	1,61 +/- 1,71
M6	3,60 +/- 2,60	1,75 +/- 1,94
M12	3,58 +/- 2,48	1,89 +/- 1,87

Tableau 3 - Charges virales TTV sanguines et urinaires au cours du suivi

Les moyennes et écart-types ont été calculées à partir des données des 18 patients pour lesquels aucun échantillon n'était manquant, afin de pouvoir effectuer une comparaison entre les patients au cours du suivi.

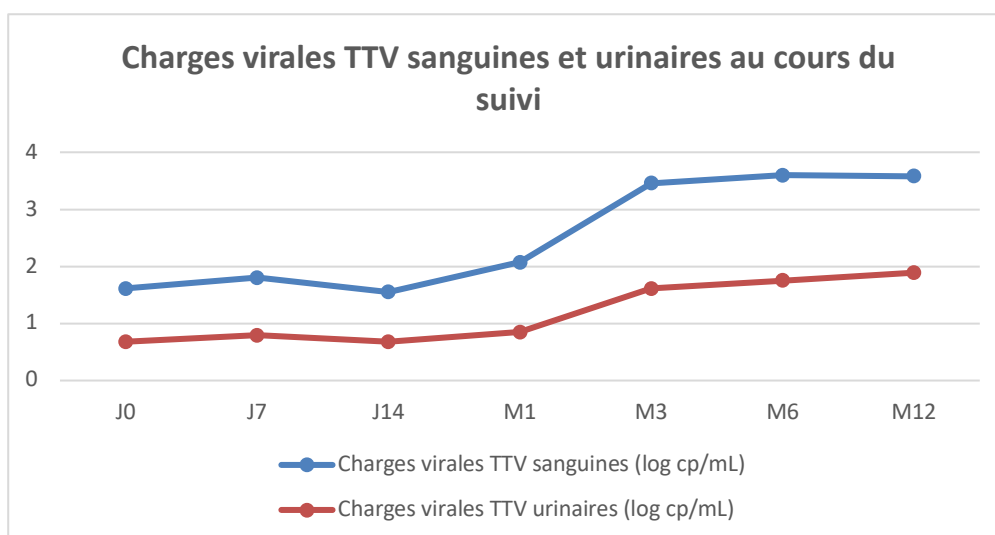


Figure 21 – Charges virales TTV sanguines et urinaires au cours du suivi

Le graphique a été réalisé à partir des données des 18 patients pour lesquels aucun échantillon n'était manquant, afin de pouvoir effectuer une comparaison entre les patients au cours du suivi.

Les charges virales TTV sanguines et urinaires sont significativement corrélées (coefficient de détermination de Pearson : $r^2 = 0,663$, $p\text{-value} < 0,0001$) (Figure 22).

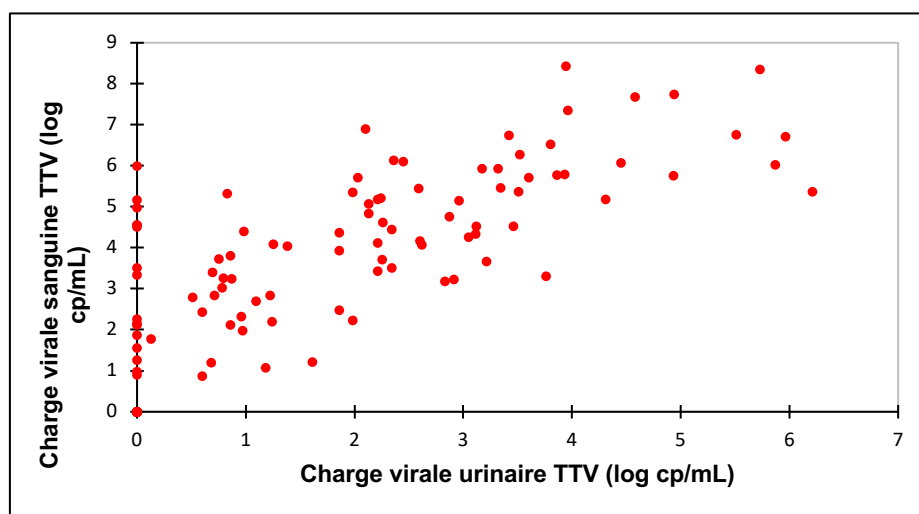


Figure 22 – Corrélation des charges virales TTV sanguines et urinaires

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *nuage de points*. La comparaison statistique a été réalisée à l'aide d'un test de corrélation de Pearson et avec 93 échantillons plasmatiques et urinaires de patients virémiques et/ou viruriques à TTV.

D. TTV et immunosuppresseurs

Parmi les patients infectés par le TTV, les charges virales plasmatiques étaient significativement plus élevées chez les patients recevant l'association Tacrolimus, acide mycophénolique et prednisonne (4,51 +/- 1,69 log cp/mL) que chez ceux recevant un autre traitement immunosuppresseur (3,51 +/- 1,65 log cp/mL) ($p\text{-value} = 0,009$).

Cela concorde avec les résultats obtenus dans 2 études de Schiemann *et al.*, qui montraient aussi des charges virales TTV significativement supérieures chez les patients traités par Tacrolimus. (97) (98) (Figure 23)

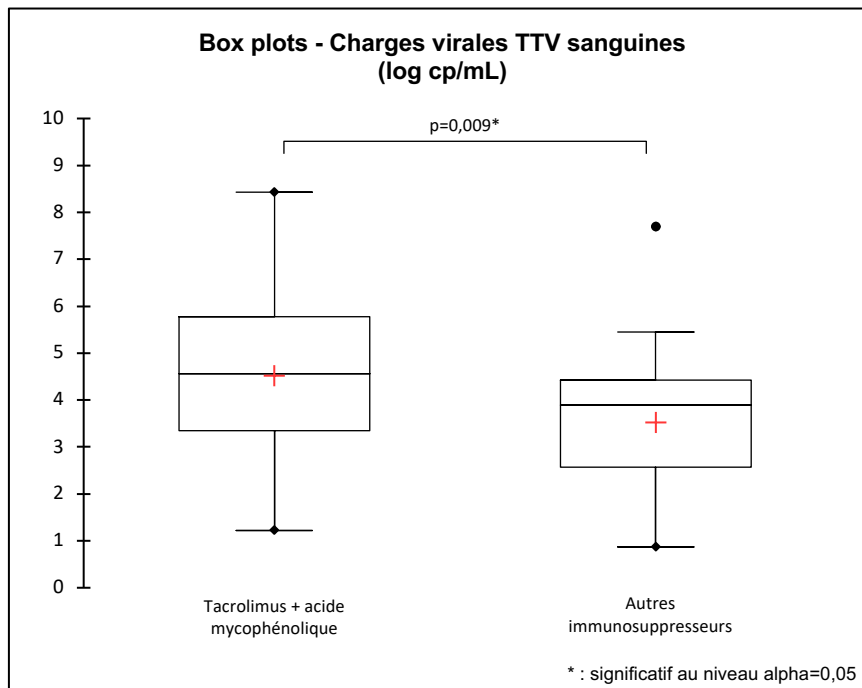


Figure 23 – Comparaison des charges virales TTV sanguines selon le traitement immunosuppresseur suivi par les patients.

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 61 échantillons issus de patients virémiques TTV traités par Tacrolimus et avec 32 échantillons issus de patients virémiques TTV traités par d'autres immunosuppresseurs.

Pour les charges virales urinaires, il est observé une différence significative : Elles sont également plus élevées chez les patients traités par l'association Tacrolimus, acide mycophénolique et prednisone (2,70 +/- 1,59 log cp/mL) que chez les patients recevant un autre traitement immunosuppresseur (2,02 +/- 1,08 log cp/mL) (p-value = 0,039) (Figure 24).

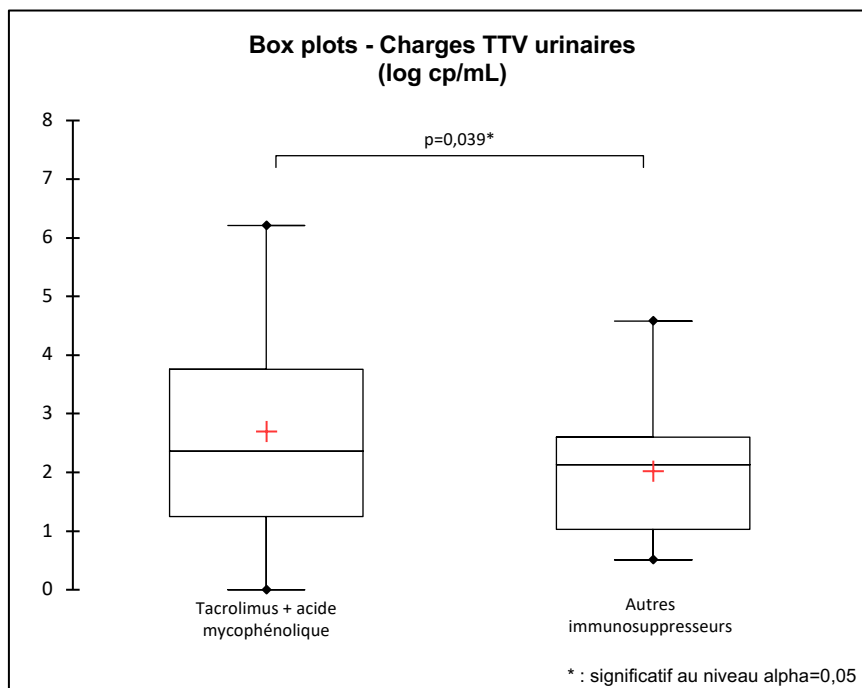


Figure 24 – Comparaison des charges virales TTV urinaires selon le traitement immunosuppresseur suivi par les patients.

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 47 échantillons issus de patients viruriques TTV traités par Tacrolimus et avec 31 échantillons issus de patients viruriques TTV traités par d'autres immunosuppresseurs.

On constate une corrélation significative positive entre les Aires Sous Courbe (AUC) d'acide mycophénolique et les charges virales TTV plasmatiques (coefficient de détermination de Pearson $r^2 = 0,180$, p-value 0,049) (Figure 25). Aucune corrélation n'a été identifiée avec les charges urinaires. Par ailleurs, nous n'avons pas relevé de corrélation significative entre les concentrations plasmatiques des autres immunosuppresseurs (Tacrolimus, Everolimus, Ciclosporine) et les charges TTV (sanguines et/ou urinaires).

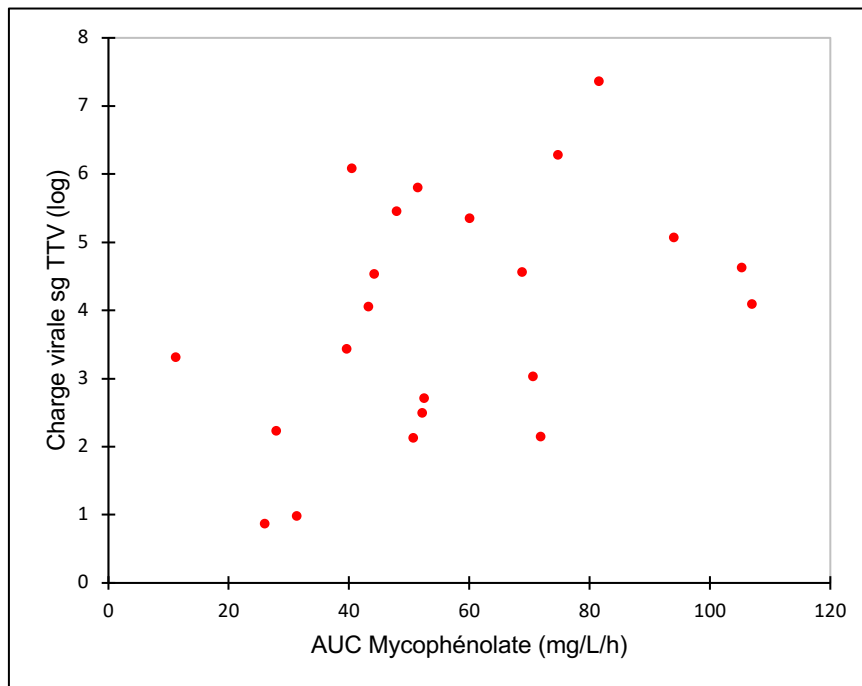


Figure 25 – Corrélation des charges virales sanguines TTV et des aires sous courbes (AUC) du Mycophénolate

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL et les AUC Mycophénolate sont exprimées en mg par litre par heure. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *nuage de points*. La comparaison statistique a été réalisée avec un test de corrélation de Pearson et avec 22 échantillons issus de patients virémiques TTV traités par Acide mycophénolique.

E. Corrélation entre les charges virales TTV et la survenue d'évènements infectieux

L'un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'utilité potentielle du suivi des charges virales TTV comme marqueur prédictif de la survenue d'infections chez des patients greffés rénaux. Pour ce faire, nous avons cherché à déterminer s'il y a ou non une corrélation entre les charges virales TTV à un point de suivi donné et la survenue d'évènements infectieux jusqu'au point de suivi suivant. (*Exemple : la charge virale sanguine TTV à J14 peut-elle être associée à la survenue d'infections entre J14 et M1 ? La charge virale urinaire TTV à M3 peut-elle être associée à la survenue d'infections entre M3 et M6 ?*). Étaient considérées comme infections toutes les affections bactériennes, fongiques ou parasitaires documentées et nécessitant un traitement anti-infectieux et/ou une modification de la thérapie immunosuppressive ; ainsi que les primo-infections et réactivations virales.

On compte au total 33 échantillons issus de patients virémiques TTV (J0, J7, J14, M1, M3 ou M6) ayant fait une infection et 43 échantillons issus de patients virémiques TTV (J0, J7, J14, M1, M3 ou M6) n'ayant pas fait d'infection. Un échantillon (M6 du patient 18) ne sera pas pris en compte dans l'analyse statistique car les données cliniques correspondantes sont manquantes.

Au cours du suivi, 19 patients ont fait au moins 1 épisode infectieux dans l'année suivant la transplantation rénale et on recense un total de 42 épisodes infectieux ; dont 33 épisodes survenus chez des patients virémiques et/ou viruriques à TTV.

Les résultats obtenus ont montré que les taux de charge virale sanguine TTV, tous points de suivi confondus, étaient significativement plus élevés avant la survenue d'infections (4,20 +/- 1,94 log cp/mL) que les taux de charge virale sanguine des patients n'ayant pas fait d'infection (3,13 +/- 1,34 log cp/mL) (p-value = 0,029) (Figure 26).

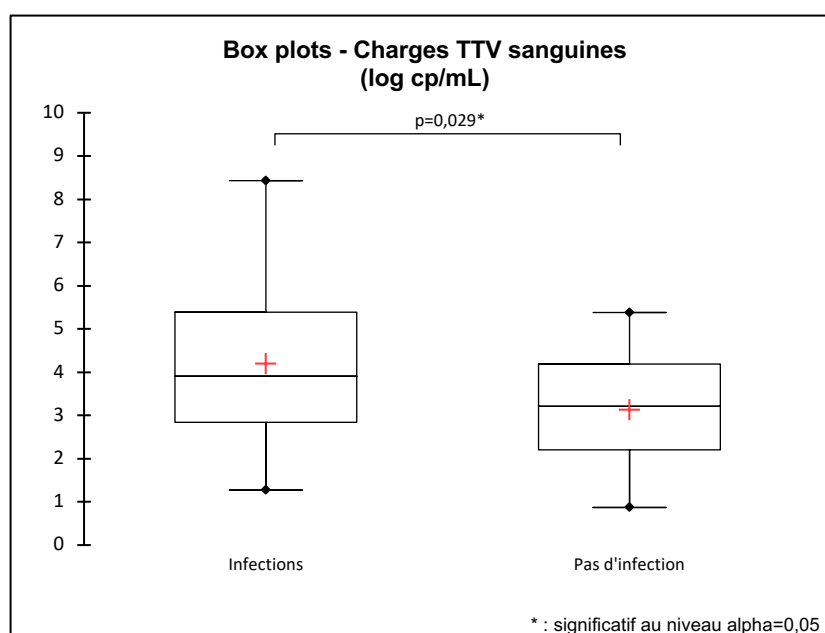


Figure 26 – Comparaison des charges virales TTV sanguines selon la survenue d'évènements infectieux (Tous points de suivi confondus)

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 33 échantillons issus de patients virémiques TTV ayant fait une infection et 43 échantillons issus de patients virémiques TTV n'ayant pas fait d'infection.

On compte au total 20 échantillons issus de patients viruriques TTV (J0, J7, J14, M1, M3 ou M6) ayant fait une infection et 42 échantillons issus de patients viruriques TTV (J0, J7, J14, M1, M3 ou M6) n'ayant pas fait d'infection. Un échantillon (M6 du patient 18) ne sera pas pris en compte dans l'analyse statistique car les données cliniques correspondantes sont manquantes.

L'analyse des charges urinaires ne montre aucune différence significative entre celles correspondant à des patients ayant fait des infections (2,62 +/- 1,60 log cp/mL) et celles correspondant à ceux n'ayant pas fait d'infection (2,51 +/- 1,41 log cp/mL) (p-value = 0,315) (Figure 27).

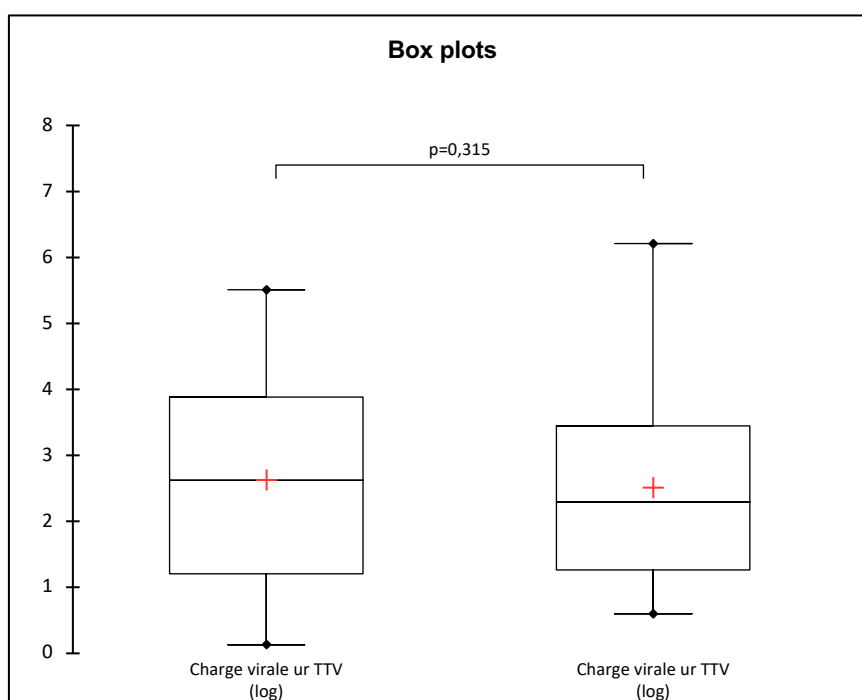


Figure 27 – Comparaison des charges virales TTV urinaires selon la survenue d'évènements infectieux

(Tous points de suivi confondus)

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 20 échantillons issus de patients viruriques TTV ayant fait une infection et 42 échantillons issus de patients viruriques TTV n'ayant pas fait d'infection.

La réalisation d'une courbe de ROC, avec l'ensemble des échantillons sanguins de J0 à M6, a permis la détermination de seuils *cut-off*. Dans l'année suivant la transplantation rénale, le premier seuil défini indique qu'une virémie TTV supérieure à 5,38 log cp/mL serait

prédictive de la survenue d'épisodes infectieux avec une sensibilité de 26,92% et une spécificité de 99,80% (Indice de Youden : 0,269, Overall Accuracy : 0,672). Le deuxième seuil défini est de 1,98 log cp/mL avec une sensibilité de 88,46% et une spécificité de 21,88% (Indice de Youden : 0,103, Overall Accuracy : 0,517). Ces résultats contrastent avec ceux obtenus par d'autres études (Tableau 3).

Type de transplantation	Type d'étude	Taille de la cohorte	Durée du suivi (Jours)	Cut-off virémie TTV (log cp/mL)	Sensibilité - Spécificité	Technique de quantification utilisée	Référence
Rein	Prospective	221	365	>3,1	90% - 31%	TTV R-Gene Biomérieux®	(132)
Rein	Prospective	124	269	>9,5	90% - 20%	PCR « Maison » (Maggi et al., 2003)	(96)
Poumon	Rétrospective	31	720	>9,3	54% - 91%	PCR « Maison » (Maggi et al., 2003)	(138)
Poumon	Prospective	143	197 - 1612	>9,2	87% - 71%	PCR « Maison » (Maggi et al., 2003)	(139)

Tableau 3 – Liste des articles pour lesquels une analyse de courbe ROC a été faite afin de déterminer un cut-off de virémie TTV pour prévenir les événements infectieux.

I. Infections bactériennes

Au cours du suivi, on recense 27 épisodes d'infections bactériennes dont 19 épisodes ayant eu lieu chez des patients virémiques et/viruriques TTV (17 infections urinaires, 1 infection digestive et 1 bactériémie). On ne constate pas de différence significative entre les taux de charges virales sanguines et urinaires TTV avant la survenue d'infections bactériennes

et les taux de charges virales quand il ne survient pas ce type d'infections (p-value = 0,790 pour les charges virales sanguines, p-value = 0,602 pour les charges virales urinaires).

II. Infections virales

Sur la période de l'étude, 3 primo-infections et 2 réactivations CMV, 3 réactivations HSV1/2 ou VZV, 8 BK viruries et 7 BK virémies ont été rapportées. Quatorze épisodes d'infections virales ont eu lieu chez des patients virémiques et/ou viruriques à TTV. Nous n'avons relevé aucune différence significative entre les taux de charges virales sanguines et/ou urinaires TTV avant la survenue de ces primo-infections ou réactivations et les taux de charge lorsqu'il n'y avait pas ce type d'infection.

Au total, il y a 14 couples d'échantillons sang/urine qui correspondaient à des patients virémiques TTV et viruriques BK. Les charges virales BK et TTV pour ces échantillons tendent à être corrélées (p-value = 0,418) (Figure 28). Dans la littérature, une seule étude rapporte une corrélation entre les charges virales sanguines TTV et les charges urinaires BK ; il s'agissait d'une cohorte de patients transplantés hépatiques (118).

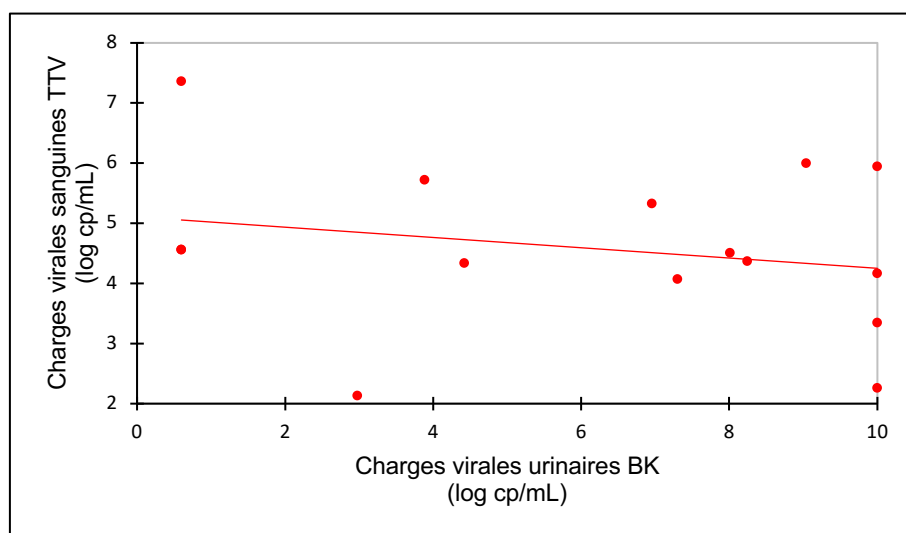


Figure 28 – Corrélation des charges virales TTV sanguines et des charges virales BK urinaires

Les charges virales TTV et BK sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *nuage de points*. La comparaison statistique a été réalisée avec 14 échantillons plasmatiques et urinaires de patients virémiques TTV et viruriques BK.

III. Infections fongiques

Sur les 21 patients étudiés, 2 ont fait 1 infection fongique dans l'année suivant la transplantation rénale. L'un des deux patients étaient virémiques et viruriques à TTV (M1) avant la survenue de l'infection, avec une charge de 2,71log cp/mL.

F. Corrélation entre les charges virales TTV et la survenue d'évènements infectieux selon les points de suivi

I. J0

Au point de suivi J0 (jour de la greffe), on disposait des couples d'échantillons sang/urine de 20 patients dont 10 patients virémiques et/ou 8 patients viruriques. Parmi eux, 4 ont eu un événement infectieux dans la semaine suivant leur transplantation.

Le patient 1 a fait un sepsis bactérien à points de départ pulmonaire et urinaire ayant nécessité un traitement antibiotique par Tazocilline pendant 10 jours.

Le patient 13 a fait une infection urinaire à *Escherichia Coli*.

Le patient 15 a fait une pyélonéphrite aiguë du greffon à *Escherichia Coli*.

Le patient 21 a fait une infection intra-abdominale à *Morganella morganii*.

L'analyse des échantillons sanguins ne montre pas de différence entre les taux de virémie TTV selon la survenue ou non d'un épisode infectieux entre J0 et J7 (Annexe 2).

L'analyse des échantillons urinaires montrent que les niveaux moyens de virurie des patients ayant fait une infection entre J0 et J7 (3,60 +/- 1,15 log cp/mL) tendent à être plus élevés que ceux des patients n'ayant pas fait d'infection (1,64 +/- 1,30 log cp/mL) (p -value = 0,071) (Figure 29).

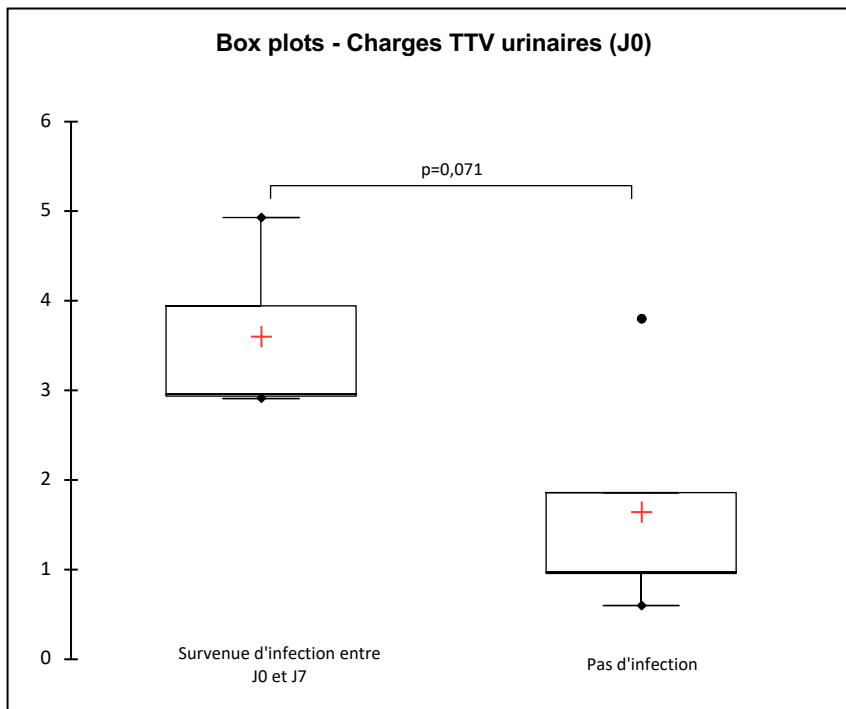


Figure 29 – Comparaison des charges virales TTV urinaires à J0 selon la survenue d'évènements infections

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 3 échantillons de patients viruriques TTV ayant fait une infection et 5 échantillons de patients virémiques TTV n'ayant pas fait d'infection.

II. J7

Au point J7, sur les 20 patients dont on disposait des échantillons sanguins et urinaires, 10 étaient virémiques TTV et 8 étaient viruriques TTV. Trois patients virémiques et viruriques ont fait au moins un épisode infectieux entre J7 et J14.

Le patient 1 a fait une réactivation herpétique 12 jours après sa greffe et a été traité par du Valaciclovir pendant 10 jours. Ses virémie et virurie TTV (J7) étaient, respectivement, de 5,47 log cp/mL et 3,34 log cp/mL.

Le patient 5 a fait une gastro-entérite virale à Norovirus II diagnostiquée le 12^e jour post-greffe et une pyélonéphrite bactérienne à *Escherichia Coli* diagnostiquée le 13^e jour. Ses virémie et virurie TTV (J7) étaient, respectivement, de 2,21 log cp/mL et 1,24 log cp/mL.

Le patient 18 a fait une pyélonéphrite bactérienne à *Enterococcus faecalis* le 11^e jour post-greffe. Ses virémie et virurie TTV (J7) étaient, respectivement, de 6,76 log cp/mL et 5,51 log cp/mL.

La virémie moyenne des patients ayant fait une infection était de 4,81 +/- 2,35 log cp/mL, tandis que celles des patients n'ayant pas fait d'infection étaient de 3,65 +/- 1,79 log cp/mL. Les virémies TTV à J7 tendent à être plus élevées en cas de survenue d'un épisode infectieux entre J7 et J14 (p-value = 0,188) (Figure 30).

La virurie moyenne des patients ayant fait au moins une infection entre J7 et J14 étaient de 3,36 +/- 2,14 log cp/mL tandis que celle de ceux n'ayant pas fait d'infections étaient de 2,19 +/- 2,15 log cp/mL. Comme pour la virémie, la virurie tend à être plus élevée à J7 en cas de survenue d'épisode infectieux entre J7 et J14 (p-value = 0,274) (Figure 31).

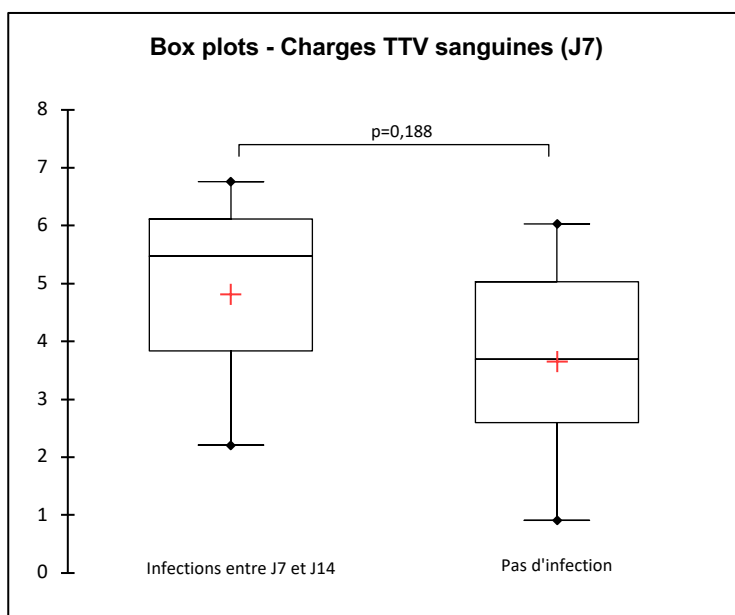


Figure 30 – Comparaison des charges virales TTV sanguines à J7 selon la survenue d'évènements infectieux

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 3 échantillons de patients virémiques TTV ayant fait une infection et 10 échantillons de patients virémiques TTV n'ayant pas fait d'infection.

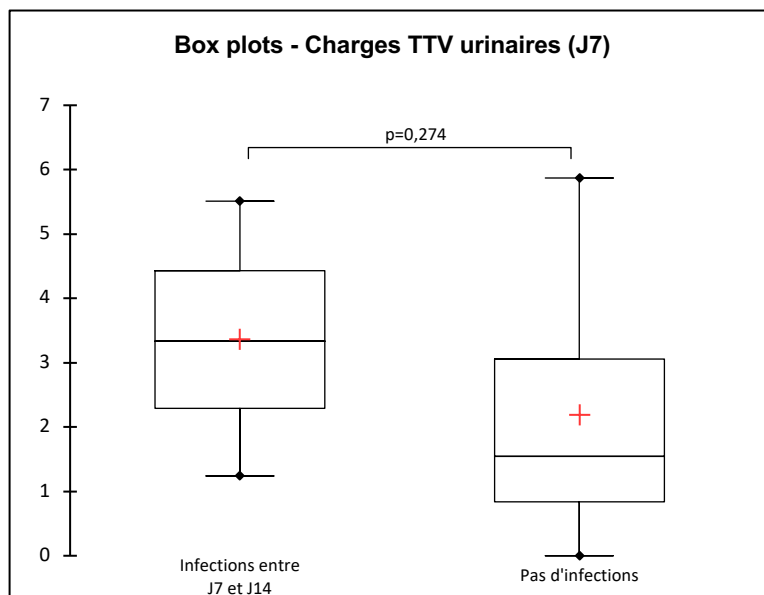


Figure 31 – Comparaison des charges virales TTV urinaires à J7 selon la survenue d'évènements infectieux

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 3 échantillons issus de patients viruriques TTV ayant fait une infection et 5 échantillons issus de patients viruriques TTV n'ayant pas fait d'infection.

III. J14

Au point J14, 1 seul patient virémique et virurique TTV a fait un épisode infectieux entre J14 et M1. Il s'agit du patient 7 qui avaient des charges TTV sanguines et urinaires respectives de 3,26 log cp/mL et 0,79 log cp/mL. Il a eu une pyélonéphrite à *Klebsiella pneumoniae* 3 semaines après sa greffe.

IV. M1

A M1, on comptabilise un total de 13 patients virémiques TTV dont 4 ayant fait au moins un épisode infectieux entre M1 et M3.

La virémie moyenne des patients ayant fait une infection entre M1 et M3 (3,67 +/- 1,10 log cp/mL) semble plus faible que celle des patients n'ayant pas d'infection (4,23 +/- 1,65log cp/mL) (p-value = 0,038) (Figure 32).

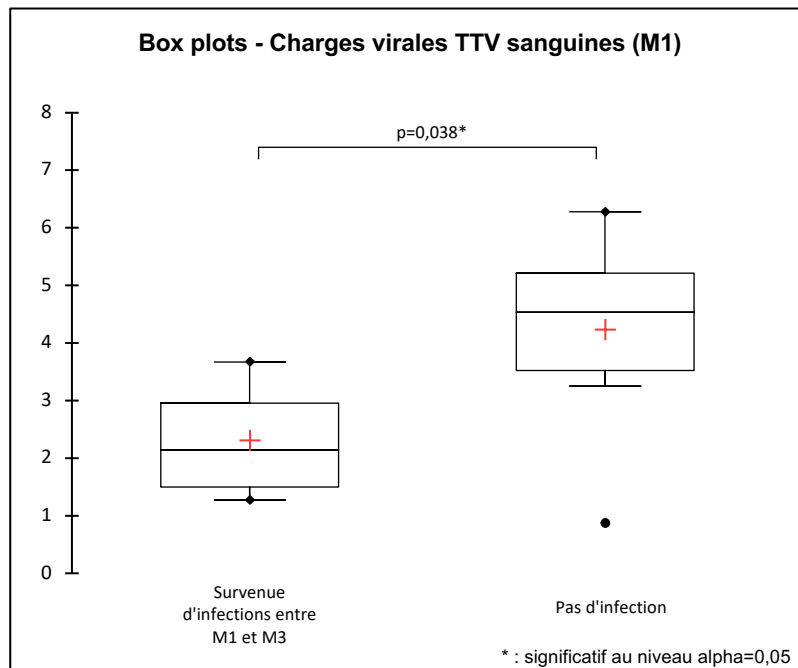


Figure 32 – Comparaison des charges virales TTV sanguines à M1 selon la survenue d'évènements infectieux

Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 4 échantillons issus de patients virémiques TTV ayant fait une infection et 9 échantillons issus de patients virémiques TTV n'ayant pas fait d'infection.

L'analyse des charges urinaires à M1 ne permet pas la mise en évidence d'une différence de niveau de virurie entre les patients ayant fait une infection entre M1 et M3 et ceux n'en ayant pas fait (Annexe 2).

V. M3 et M6

Les analyses des charges virales TTV sanguines et urinaires à M3 et M6 ont donné des résultats similaires : aucune différence n'a été observée entre les niveaux de charges des patients selon la survenue ou non d'évènements infectieux (Annexe 3) (Annexe 4) (Annexe 5) (Annexe 6).

G. TTV et rejet

Au cours de l'étude, 3 patients ont fait des épisodes de rejet.

Le patient 2 a fait une néphropathie à BK survenue à M7. Il était virémique TTV depuis M3 (charge virale = 4,09 log cp/mL) et virémique BK depuis M4 (charge virale = 4,08 log cp/mL). Il a intégré un protocole clinique (BK EVER) et a eu avec 4 cures d'immunoglobulines IV espacées de 3 semaines.

Le patient 8 a fait un rejet cellulaire aigu de type borderline à M2, pour lequel il a reçu 3 bolus de SOLUMEDROL®. Il était virémique TTV à M1 avec une charge de 3,52 log cp/mL.

Le patient 17 a fait un rejet cellulaire aigu de grade IA à M2. Il était virémique TTV à M1 avec une charge virale de 0,87 log cp/mL.

DISCUSSION

Les transplantés rénaux sont sujets à différents types de complications, dont notamment les infections et le rejet de greffe. Les traitements immunosuppresseurs permettent de limiter le risque de perte du greffon mais ils exposent à un risque accru d'infections. L'enjeu de la prise en charge de ces patients repose sur la modulation de la thérapie immunosuppressive.

Les *Anelloviridae* sont des virus émergents, de distribution mondiale et ayant une prévalence élevée dans la population générale. La virémie TTV semble liée au statut immunitaire de l'hôte infecté, ce qui fait de ce virus un marqueur potentiel et un outil prometteur dans le cadre du suivi des patients transplantés rénaux.

Pour cette étude, nous avons inclus 21 patients pour un objectif d'inclusion et une cible totale de, respectivement, 40 et 60 patients. La majorité des sujets ont été exclus pour rupture du suivi clinico-biologique. Cela s'explique par le fait que la période d'inclusion de notre étude se superpose avec la période de l'épidémie COVID 19 pendant laquelle un certain nombre d'interventions et de consultations ont été déprogrammées.

La fréquence de détection du TTV sur la totalité des échantillons sanguins était de 65,03%. Ce résultat est inférieur à celui retrouvé dans la plupart des études réalisées chez les patients transplantés rénaux avec la même trousse TTV R-gene®, qui relatent des fréquences de détection supérieures ou égales à 85% (57) (132). Toutefois, les charges sanguines moyennes étaient de 2,80 +/- 2,50 log cp/mL et leurs cinétiques concordent avec les résultats obtenus dans la littérature avec la même trousse PCR (96) (131) (132).

La limite de détection était de 2,2 log cp/mL dans le sang total et le plasma, ce qui fait que 11,83% des échantillons issus de patients virémiques TTV avaient des taux de charges inférieurs à la limite de détection. Nous avons tout de même choisi d'extrapoler et d'interpréter ces charges.

La fréquence de détection du TTV sur la totalité des échantillons urinaires était de 54,55%. Les charges virales moyennes détectées dans les urines étaient significativement plus faibles que celles détectées dans les échantillons sanguins à tous les points de suivi. Il n'existe aucune donnée dans la littérature sur les taux de détection et les taux de charge TTV dans les urines

chez les greffés rénaux. Ces résultats démontrent l'excrétion urinaire du virus et tendent à laisser penser que les cellules urothéliales ne sont pas un lieu de réplication privilégié de ce virus ; à l'instar du BKV. Par ailleurs, la mise en évidence d'une corrélation entre les charges sanguines et urinaires montre que la virurie TTV peut être considérée comme le reflet de la virémie.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer et évaluer la corrélation entre les charges virales sanguines et/ou urinaires et la survenue de complications infectieuses dans une cohorte de patients greffés rénaux au CHU de Caen.

La virémie était significativement plus élevée, tous points de suivi confondus, chez les patients ayant déclaré une maladie infectieuse. Nous avons pu proposer deux valeurs *cut-off* prédictives d'infections : 5,38, log cp/mL (Se 0,27, Sp 0,99, Indice de Youden : 0,269) et 1,98 log cp/mL (Se 0,88, Sp 0,22, indice de Youden : 0,100). Des valeurs seuils avaient déjà été proposées dans différentes études (cf. Tableau 3, page 74) mais seule l'une d'entre elle avait utilisé la même technique de quantification que notre étude (132). Fernandez Ruiz *et al.*, (2019) ont établi un seuil d'efficacité comparable au notre (Indice de Youden calculé : 0,21).

Bien que la virémie et la virurie semblent suivre une cinétique similaire, nous n'avons pas relevé de différence entre les taux urinaires TTV des patients ayant eu au moins un épisode infectieux et ceux n'en ayant pas eu. Cela pourrait être expliqué par le faible échantillonnage et le fait que les taux urinaires étaient plus faibles et souvent en-dessous de la limite de quantification. Il y a 7 couples d'échantillons sang/urine pour lesquels une virémie sans virurie a été détectée.

Du fait de notre faible échantillonnage, les analyses par type d'infection (bactérienne, virale ou fongique) n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative de virémie et/ou de virurie chez les patients ayant eu ou non un épisode infectieux. Nous avons cependant démontré une tendance à la corrélation des charges sanguines TTV et des charges urinaires BK. Il s'agit de la deuxième étude évoquant ce type de corrélation chez des transplantés d'organes (118) mais de la première chez des greffés rénaux. Ce résultat semble contredire celui d'une étude française publiée en 2019 (119) qui a conclu à l'absence de corrélation entre la virémie TTV et la virurie BK.

L'analyse par points de suivi a été faite sur de petits échantillons. Elle montre une tendance à J0 et J7 des charges virales sanguines et urinaires à être plus élevées chez les patients pour lesquels il est survenu une infection dans la première ou la deuxième semaine suivant la transplantation.

Au point de suivi J14, le faible échantillonnage ne nous a pas permis de conclure.

A M1, nous obtenons un résultat surprenant. Les charges virales sanguines et urinaires semblent plus faibles chez les patients pour lesquels il est survenu une infection entre le premier et le troisième mois suivant la transplantation.

A M3 et M6, aucune tendance n'a été soulignée.

Ces résultats sont intéressants mais à compléter par une étude sur de plus grands échantillons. Au vu de ces tendances, le suivi des charges TTV pourrait être plus adapté à la prévention des infections survenant dans le premier mois post-transplantation.

Pour conclure, les résultats de cette étude sont préliminaires et devront être complétés par ceux d'une étude prospective incluant un plus grand nombre de patients. Il serait alors intéressant de déterminer des valeurs seuil de virémie et virurie prédictives de complications infectieuses pour chaque point de suivi et pour chaque type d'infection.

La variabilité de ce virus étant importante, il serait pertinent d'étudier la prévalence des différents génotypes dans la population de greffés rénaux au CHU de Caen et de déterminer si certains sont associés à un sur-risque de survenue de complications infectieuses.

La perspective du suivi de ce virus chez des patients greffés rénaux semble prometteuse.

Bibliographie

- (1) Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A Novel DNA Virus (TTV) Associated with Elevated Transaminase Levels in Posttransfusion Hepatitis of Unknown Etiology. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Dec 8;241(1):92-7
- (2) De Villiers EM, zur Hausen H, editors. The Still Elusive Human Pathogens. In: *TT Viruses*;2009.
- (3) Okamoto H, Nishizawa T, Kato N et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology Research*. 1998 Jan;10(1):1-16
- (4) Okamoto H, Nishizawa T, Ukita M et al. The entire nucleotide sequence of a TT virus isolate from the United States (TUS01): comparison with reported isolates and phylogenetic analysis. *Virology*. 1999 Apr 8;259(1):437-448.
- (5) Miyata H, Tsunoda H, Kazi A et al. Identification of a Novel GC-rich 113-nucleotide Region to Complete the Circular, Single-Stranded DNA Genome of TT Virus, the First Human Circovirus. *J Virol*. 1999 May;73(5):3582-6.
- (6) Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS. et al. Molecular and Biophysical Characterization of TT Virus: Evidence for a New Virus Family Infecting Humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 16;96(6):3177-82.
- (7) Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, Mishiro S. et al. Identification of a New Human DNA Virus (TTV-like Mini Virus, TLMV) Intermediately Related to TT Virus and Chicken Anemia Virus. *Archives of Virology*. 2000 May 01;145:979-993.
- (8) Ninomiya M, Takahashi M, Nishizawa T, Shimosegawa T, Okamoto H. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. *J Clin Microbiol*. 2008;46(2):507-514.
- (9) King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, editors. *Virus taxonomy: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses*; 2012; pp. 331–341.
- (10) Biagini P. Classification of TTV and related viruses (anelloviruses). *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:21-33.
- (11) *Virus Taxonomy: 2019 Release*. ICTV EC 51; 2019; Berlin, Germany.

- (12) Spandole, S., Cimponeriu, D., Berca, L.M. et al. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects. *Arch Virol.* 2015; 160: 893–908.
- (13) Biagini P, de Micco P. Les anellovirus (TTV et variants): données actuelles dix ans après leur découverte [Anelloviruses (TTV and variants): state of the art 10years after their discovery]. *Transfus Clin Biol.* 2008 Dec;15(6):406-15.
- (14) Kamahora T, Hino S, Miyata H. Three Spliced mRNAs of TT Virus Transcribed from a Plasmid Containing the Entire Genome in COS1 Cells. *Journal of Virology.* 2000 Dec; 74(21):99
- (15) Jianming Qiu, Laura Kakkola, Fang Cheng et al. Human Circovirus TT Virus Genotype 6 Expresses Six Proteins following Transfection of a Full-Length Clone. *Journal of Virology* Apr 2005; 79(10):6505-6510.
- (16) Bettina Mueller, Alexander Maerz, Kai Doberstein, Tim Finsterbusch, Annette Mankertz. Gene expression of the human Torque Teno Virus isolate P/1C1. *Virology.* 2008;381(1): 36-45.
- (17) Kakkola, Heidi Bondén, Lea Hedman, Niina Kivi et al. Expression of all six human Torque teno virus (TTV) proteins in bacteria and in insect cells, and analysis of their IgG responses. *Virology.* 2008; 382(2):182-189
- (18) Kakkola L, Hedman K, Qiu, J, Pintel D, Söderlund-Venermo Maria. Replication of and Protein Synthesis by TT Viruses. *Current topics in microbiology and immunology.* 2009; 331:53-64.
- (19) Zheng H, Ye L, Fang X et al. Torque teno virus (SANBAN isolate) ORF2 protein suppresses NF-kappaB pathways via interaction with IkappaB kinases. *J Virol.* 2007 Nov;81(21):11917-24.
- (20) Asabe SI, Nishizawa T, Iwanari H, Okamoto H et al. Phosphorylation of serin-rich protein encoded by open reading frame 3 of the TT virus genome. 2001 Jul 13. *Biochem and Biophys Research Comm.* 2001 Aug 17;286(2):298-304.
- (21) Zhiqiang M, Xin Y, Guangqian P et al. High-throughput sequencing exclusively identified a novel Torque teno virus genotype in serum of a patient with fatal fever. *Virologica Sinica.* 2014 Apr ;29 :112-8.
- (22) Brajão de Oliveira K. Torque teno virus: a ubiquitous virus. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015 Nov-Dec;37(6):357-8
- (23) Ergünay K, Gürakan F, Usta Y, Yüce A, Karabulut HO, Ustaçelebi S. Detection of TT virus (TTV) by three frequently-used PCR methods targeting different regions of viral

genome in children with cryptogenic hepatitis, chronic B hepatitis and hbs carriers. Turk J Pediatr. 2008 Sep-Oct;50(5):432-7.

- (24) Najafimemar Z, Tabarraei A, Talei G, Moradi A. Prevalence and Genotyping of Torque Teno Virus in HBV/HIV and Chronic HBV Patients in Iran. Iran Biomed J. 2018 Sep;22(5):338-44.
- (25) Bando M, Ohno S, Oshikawa K et al. Infection of TT virus in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory medicine. 2001;95: 935-42. 10.1053
- (26) Mariscal L, López-Alcorocho J, Rodríguez-Iñigo E et al. TT Virus Replicates in Stimulated but Not in Nonstimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells. Virology. 2002;301:121-9.
- (27) Okamoto H, Ukita M, Nishizawa T et al. Circular Double-Stranded Forms of TT Virus DNA in the Liver. Journal of virology. 2000;74:5161-7.
- (28) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T et al. Replicative forms of TT Virus DNA in bone marrow cells.. Biochemical and biophysical research communications. 2000;270:657-62.
- (29) Okamoto H, Nishizawa T, Takahashi M, Asabe S, Tsuda F, Yoshikawa A. Heterogeneous Distribution of TT Virus of Distinct Genotypes in Multiple Tissues from Infected Humans. Virology. 2001;288:358-368.
- (30) Maggi F, Fornai C, Zaccaro L et al. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells. J Med Virol. 2001 Jun;64(2):190-4.
- (31) Kanda Y, Tanaka Y, Kami M et al. TT virus in bone marrow transplant recipients. Blood. 1999 Apr 15;93(8):2485-90.
- (32) Ott C, Duret L, Chemin I, Trépo C, Mandrand B, Komurian-Pradel F. Use of a TT virus ORF1 recombinant protein to detect anti-TT virus antibodies in human sera. J Gen Virol. 2000 Dec;81(Pt 12):2949-2958.
- (33) Tsuda F, Okamoto H, Ukita M et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with post-transfusion non-A to G hepatitis in Japan/ Journal of Virological Methods. 1999;77(2):199-206.
- (34) Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T et al. IgM-class antibodies to TT virus (TTV) in patients with acute TTV infection. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2001;19:1-11.
- (35) Manuel du Kit EZ1 DSP Virus

- (36) Mathys B, Lefèvre P, Fontaine V et al. La PCR en temps réel : principe et application en infectiologie. 2007 Sept ;79(3) :147-216.
- (37) Shi MM, Bleavins MR, de la Iglesia FA. Technologies for detecting genetic polymorphisms in pharmacogenomics. *Mol Diagn*. 1999 Dec;4(4):343-51.
- (38) Erensoy S, Sayiner A, Türkoğlu S et al. TT Virus Infection and Genotype Distribution in Blood Donors and a Group of Patients from Turkey. *Infection*. 2002;30:299-302.
- (39) Vasilyev EV, Trofimov DY, Tonevitsky AG, Ilinsky VV, Korostin DO, Rebrikov DV. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population. *Virol J*. 2009 Sep 7;6:134.
- (40) de Castro Amarante MF, Kashima S, Covas DT. TT virus (TTV) genotyping in blood donors and multiple transfused patients in Brazil. *Virus Genes*. 2007;35:503–509
- (41) Ekaza E, Ogniangué N, Kouassi-M'Bengue A et al. Detection of transfusion transmitted virus (TTV) DNA in sera among three different population groups in Abidjan, Côte d'Ivoire in 2001. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*. 1990;97:85-6.
- (42) Hussain T, Manzoor S, Waheed Y, Tariq H, Hanif K. Phylogenetic analysis of Torque Teno Virus genome from Pakistani isolate and incidence of co-infection among HBV/HCV infected patients. *Virol J*. 2012 Dec 28;9:320.
- (43) Hsiao KL, Wang LY, Lin CL, Liu HF. New Phylogenetic Groups of Torque Teno Virus Identified in Eastern Taiwan Indigenous. *PLoS One*. 2016 Feb 22;11(2):e0149901.
- (44) Spandole-Dinu S, Cimponeriu DG, Crăciun AM et al. Prevalence of human anelloviruses in Romanian healthy subjects and patients with common pathologies. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul 17;18(1):334.
- (45) Katsoulidou A, Paraskevis D, Anastassopoulou C. Prevalence and genotypic distribution of TT virus in Athens, Greece. *Journal of Medical Virology*. 2001;65:423 - 429.
- (46) de Castro Amarante MF, Kashima S, Covas, DT. TT virus (TTV) genotyping in blood donors and multiple transfused patients in Brazil. *Virus Genes*. 2005;35:503–509.
- (47) Saláková M, Němeček V, König J et al. Age-specific prevalence, transmission and phylogeny of TT virus in the Czech Republic. *BMC Infect Dis*. 2004 ;4(56).

- (48) Parreira R, Venenno T, Piedade J, Prieto E, Exposto F, Esteves A. Prevalence and partial characterization of genotypes of the human TT virus infecting Portuguese individuals. *Acta Trop*. 2004 Jul;91(2):197-203.
- (49) Devalle S, Niel C. Distribution of TT virus genomic groups 1-5 in Brazilian blood donors, HBV carriers, and HIV-1-infected patients. *J Med Virol*. 2004 Jan;72(1):166-73.
- (50) Magu SK, Kalghatgi AT, Bhagat MR. Incidence and clinical implication of TT virus in patients with hepatitis and its frequency in blood donors in India. *Med J Armed Forces India*. 2015 Oct;71(4):340-4.
- (51) Ding J, Li Y. Detection of TTV DNA and analysis of partial TTV gene sequence in different population of Guizhou area. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2002 Sep;16(3):226-8.
- (52) Ma D, Guo N, Wang H et al. Detection of TTV DNA and TTV IgG in 328 Serum Samples. *Chin Journ of Experim and Clin Virol*. 2001.
- (53) Yu-Wen H, Moslih IAM, Mahmoud TAA et al. Molecular Detection Method for All Known Genotypes of TT Virus (TTV) and TTV-Like Viruses in Thalassemia Patients and Healthy Individuals. *Journal of Clinical Microbiology*. Aug 2005;43(8):3747-3754.
- (54) Hafez MM, Shaarawy SM, Hassan AA, Salim RF, Abd El Salam FM, Ali AE. Prevalence of transfusion transmitted virus (TTV) genotypes among HCC patients in Qaluobia governorate. *Virol J*. 2007 Dec 6;4:135.
- (55) Hashish MH, El-Barrawy MA, Mahmoud OA, Abdel Rahman NW. TT virus among blood donors in Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc*. 2005;80(5-6):651-64.
- (56) Al-Qahtani AA, Alabsi ES, AbuOdeh R, Thalib L, El Zowalaty ME, Nasrallah GK. Prevalence of anelloviruses (TTV, TTMDV, and TTMV) in healthy blood donors and in patients infected with HBV or HCV in Qatar. *Virol J*. 2016 Dec 28;13(1):208.
- (57) Kulifaj D, Durgueil-Lariviere B, Meynier F et al. Development of a standardized real time PCR for Torque teno viruses (TTV) viral load detection and quantification: A new tool for immune monitoring. *J Clin Virol*. 2018 Aug;105:118-127.
- (58) Prescott LE, MacDonald DM, Davidson F et al. Sequence diversity of TT virus in geographically dispersed human populations. *J Gen Virol*. 1999 Jul;80 (Pt 7):1751-1758.
- (59) Udomsakdi-Auewarakul C, Auewarakul P, Permpikul P, Issaragrisil S. TT virus infection in Thailand: prevalence in blood donors and patients with aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2000 Oct;72(3):325-8.

- (60) Kato H, Mizokami M, Nakano T et al. High prevalence and phylogenetic analysis of TT-virus infection in Mongolia. *Virus Res.* 1999 Apr;60(2):171-9.
- (61) Nakano T, Park YM, Mizokami M et al. TT virus infection among blood donors and patients with non-B, non-C liver diseases in Korea. *J Hepatol.* 1999 Mar;30(3):389-93.
- (62) Muljono DH, Nishizawa T, Tsuda F, Takahashi M, Okamoto H. Molecular epidemiology of TT virus (TTV) and characterization of two novel TTV genotypes in Indonesia. *Arch Virol.* 2001 Jul;146(7):1249-66.
- (63) Puig-Basagoiti F, Cabana M, Guilera M et al. Prevalence and route of transmission of infection with a novel DNA virus (TTV), hepatitis C virus, and hepatitis G virus in patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000 Jan 1;23(1):89-94.
- (64) Stark K, Poggensee G, Höhne M, Bienzle U, Kiwelu I, Schreier E. Seroepidemiology of TT virus, GBC-C/HGV, and hepatitis viruses B, C, and E among women in a rural area of Tanzania. *J Med Virol.* 2000 Dec;62(4):524-30.
- (65) Touinssi M, Gallian P, Biagini P et al. TT virus infection: prevalence of elevated viraemia and arguments for the immune control of viral load. *J Clin Virol.* 2001;21:135–141
- (66) Tyschik, E.A., Rasskazova, A.S., Degtyareva, A.V. et al. Torque teno virus dynamics during the first year of life. *Virol J.* 2018 ;15(96)
- (67) Biagini P, Gallian P, Touinssi M et al. High prevalence of TT virus infection in French blood donors revealed by the use of three PCR systems. *Transfusion.* 2000 May;40(5):590-5.
- (68) Biagini P, Gallian P, Cantaloube JF, Attoui H, de Micco P, de Lamballerie X. Distribution and genetic analysis of TTV and TTMV major phylogenetic groups in French blood donors. *J Med Virol.* 2006 Feb;78(2):298-304.
- (69) P Biagini, P de Micco . La famille des Anelloviridae : virus TTV et genres apparentés. *Virologie.* 2010;14(1):3-16.
- (70) de Villiers EM, Borkosky SS, Kimmel R, Gunst K, Fei JW. The diversity of torque teno viruses: in vitro replication leads to the formation of additional replication-competent subviral molecules. *J Virol.* 2011;85(14):7284-7295.

- (71) Poovorawan Y, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Hirsch P. Transfusion transmissible virus TTV and its putative role in the etiology of liver disease. *Hepatogastroenterology*. 2001 Jan-Feb;48(37):256-60.
- (72) Matsumoto A, Yeo AE, Shih JW, Tanaka E, Kiyosawa K, Alter HJ. Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatology*. 1999;30:283-288.
- (73) Hu ZJ, Lang ZW, Zhou YS et al. Clinicopathological study on TTV infection in hepatitis of unknown etiology. *World J Gastroenterol*. 2002 Apr;8(2):288-93.
- (74) Simmonds P, Prescott LE, Logue C, Davidson F, Thomas AE, Ludlam CA. TT virus -part of the normal human flora? *J Infect Dis*. 1999 Nov;180(5):1748-50.
- (75) Biagini P, Charrel RN, de Micco P, de Lamballerie X. Association of TT virus primary infection with rhinitis in a newborn. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):128-9.
- (76) Maggi F, Pifferi M, Fornai C et al. TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity. *J Virol*. 2003 Feb;77(4):2418-25.
- (77) Maggi F, Bendinelli M. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:65-90.
- (78) Maggi F, Pifferi M, Tempestini E et al. Correlation between Torque tenovirus infection and serum levels of eosinophil cationic protein in children hospitalized for acute respiratory diseases. *J Infect Dis*. 2004 Sep 1;190(5):971-4.
- (79) Li L, Deng X, Linsuwanon P et al. AIDS alters the commensal plasma virome. *J Virol*. 2013 Oct;87(19):10912-5.
- (80) Pifferi M, Maggi F, Caramella D et al. High torquetenovirus loads are correlated with bronchiectasis and peripheral airflow limitation in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Sep;25(9):804-8.
- (81) Pifferi M, Maggi F, Andreoli E et al. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis*. 2005 Oct 1;192(7):1141-8.
- (82) Freer G, Maggi F, Pifferi M, Di Cicco ME, Peroni DG, Pistello M. The Virome and Its Major Component, Anellovirus, a Convuluted System Molding Human Immune Defenses and Possibly Affecting the Development of Asthma and Respiratory Diseases in Childhood. *Front Microbiol*. 2018 Apr 10;9:686.

- (83) Camci C, Guney C, Balkan A et al. The prevalence of TT virus in cancer patients. *New Microbiol.* 2002 Oct;25(4):463-8.
- (84) Bando M, Takahashi M, Ohno S et al. Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer. *Respirology.* 2008 Mar;13(2):263-9.
- (85) Sawata T, Bando M, Nakayama M et al. Clinical significance of changes in Torque teno virus DNA titer after chemotherapy in patients with primary lung cancer. *Respir Investig.* 2018 Mar;56(2):173-178.
- (86) de Villiers, E.-M., Bulajic, M., Nitsch, C., Kecmanovic, D., Pavlov, M., Kopp-Schneider, A. and Löhr, M. TTV infection in colorectal cancer tissues and normal mucosa. *Int. J. Cancer.* 2007;121: 2109-2112.
- (87) Kakkola L, Tommiska J, Boele LCL et al. Construction and biological activity of a full-length molecular clone of human Torque teno virus (TTV) genotype 6. *The FEBS Journal.* 2007;274:4719-4730.
- (88) Jelcic I, Hotz-Wagenblatt A, Hunziker A, Zur Hausen H, de Villiers EM. Isolation of multiple TT virus genotypes from spleen biopsy tissue from a Hodgkin's disease patient: genome reorganization and diversity in the hypervariable region. *J Virol.* 2004 Jul;78(14):7498-507.
- (89) Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Lefrère F et al. Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. *Blood.* 2000 Jan 1;95(1):347-51.
- (90) Maggi F, Andreoli E, Lanini L et al. Relationships between total plasma load of torquetenovirus (TTV) and TTV genogroups carried. *J Clin Microbiol.* 2005 Sep;43(9):4807-10.
- (91) Pistello M, Morrica A, Maggi F et al. TT virus levels in the plasma of infected individuals with different hepatic and extrahepatic pathology. *J Med Virol.* 2001 Feb;63(2):189-95.
- (92) Chen T, Väisänen E, Mattila PS, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Antigenic diversity and seroprevalences of Torque teno viruses in children and adults by ORF2-based immunoassays. *J Gen Virol.* 2013 Feb;94(Pt 2):409-417.
- (93) Madsen CD, Eugen-Olsen J, Kirk O et al. TTV viral load as a marker for immune reconstitution after initiation of HAART in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2002 Jul-Aug;3(4):287-95.

- (94) Fogli M, Torti C, Malacarne et al. Emergence of exhausted B cells in asymptomatic HIV-1-infected patients naïve for HAART is related to reduced immune surveillance. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:829584.
- (95) Sospedra M, Zhao Y, zur Hausen H et al. Recognition of conserved amino acid motifs of common viruses and its role in autoimmunity. *PLoS Pathog*. 2005 Dec;1(4):e41.
- (96) Strassl R, Schiemann M, Doberer K et al. Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients. *J Infect Dis*. 2018 Sep 8;218(8):1191-1199.
- (97) Schiemann M, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F et al. Torque Teno Virus Load-Inverse Association With Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017 Feb;101(2):360-367.
- (98) Strassl R, Doberer K, Rasoul-Rockenschaub S et al. Torque Teno Virus for Risk Stratification of Acute Biopsy-Proven Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2019 May 24;219(12):1934-1939.
- (99) Akbari H, Piroozmand A, Dadgostar E et al. Prevalence of Transfusion-transmitted Virus (TTV) Infection and its Association with Renal Post-transplantation Complications in Iran. *Int J Organ Transplant Med*. 2018;9(3):126-131.
- (100) Nordén R, Magnusson J, Lundin A et al. Quantification of Torque Teno Virus and Epstein-Barr Virus Is of Limited Value for Predicting the Net State of Immunosuppression After Lung Transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Mar 6;5(4):ofy050.
- (101) Blatter JA, Sweet SC, Conrad C et al. Anellovirus loads are associated with outcomes in pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018 Feb;22(1):10.
- (102) Abbas AA, Diamond JM, Chehoud C et al. The Perioperative Lung Transplant Virome: Torque Teno Viruses Are Elevated in Donor Lungs and Show Divergent Dynamics in Primary Graft Dysfunction. *Am J Transplant*. 2017 May;17(5):1313-1324.
- (103) Görzer I, Jaksch P, Seitz T, Klepetko W, Puchhammer E. Torque Teno virus kinetics after lung transplantation and its association to immunosuppression schemes and to clinical complications. *European Respiratory Journal*. 2015;46.
- (104) Béland K, Dore-Nguyen M, Gagné MJ et al. Torque Teno virus in children who underwent orthotopic liver transplantation: new insights about a common pathogen. *J Infect Dis*. 2014 Jan 15;209(2):247-54.

- (105) Maggi F, Focosi D, Stazu M et al. Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients. *Sci Rep*. 2018 Oct 19;8(1):15490.
- (106) Focosi D, Maggi F, Albani M et al. Torquetenovirus viremia kinetics after autologous stem cell transplantation are predictable and may serve as a surrogate marker of functional immune reconstitution. *J Clin Virol*. 2010 Feb;47(2):189-92.
- (107) Coppo P, Buffet M, Lassoued K. Signification clinique des expansions polyclonales lymphocytaires T CD8 + /CD57 +. 2012 Mar ;4036(3) :249-e88.
- (108) Maggi F, Focosi D, Albani M et al. Role of hematopoietic cells in the maintenance of chronic human torquetenovirus plasma viremia. *J Virol*. 2010 Jul;84(13):6891-3.
- (109) Bal A, Sarkozy C, Josset L et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing Reveals Individual Composition and Dynamics of Anelloviruses during Autologous Stem Cell Transplant Recipient Management. *Viruses*. 2018 Nov 14;10(11):633.
- (110) Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. *J Head Trauma Rehabil*. 1999 Dec;14(6):602-15.
- (111) Irimia A. Dynamique de répllication des torque teno virus dans une cohorte de patients cérébro-lésés. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie t mémoire du diplôme d'études spécialisés de biologie médicale]. Poitiers : Faculté de Médecine et de pharmacie ; 2019.
- (112) Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971 Jun 19;1(7712):1253-7.
- (113) Caillard S. Infection à Virus BK après transplantation rénale ; Université de Strasbourg ;2019.
- (114) De Silva LM, Bale P, De Courcy J, Brown D, Knowles W. Renal failure due to BK virus infection in an immunodeficient child. *J. Med. Virol*. 1995;45:192-196.
- (115) Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis*. 1995 Oct;26(4):671-3.
- (116) Lanot A, Bouvier N, Chatelet V et al. Infections à BK virus en transplantation rénale. 2015 Apr ;4933(2) :67-129

- (117) Andreoletti L, Si-Mohamed A, Antoine C, Nochy D, Glotz D, Bélec L. Néphropathie tubulo-interstitielle à Polyomavirus de type BK chez le transplanté rénal. 2001.
- (118) Herrmann A, Sandmann L, Adams O et al. Role of BK polyomavirus (BKV) and Torque teno virus (TTV) in liver transplant recipients with renal impairment. *J Med Microbiol.* 2018 Oct;67(10):1496-1508.
- (119) Handala L, Descamps V, Morel V et al. No correlation between Torque Teno virus viral load and BK virus replication after kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2019 Jul;116:4-6.
- (120) Brick C, Atouf A, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. 2010 feb ;1821(1) :1-68
- (121) Owen JA, Punt J, Stranford SA, auteurs. *Immunologie : Le cours de Janis Kuby. 7^e éd ;2014.*
- (122) Legendre C, autor. La transplantation rénale. Médecine Sciences Publications ; 2012.
- (123) Mamzeer-Bruneel. Infections bactériennes et fongiques après transplantation rénale. La lettre de l'infectiologue Juillet-août 2012 ; Tome XXVII.
- (124) Lavillegrand et al., (2016) « Complications infectieuses graves chez le transplanté rénal en réanimation »
- (125) Legendre C, Loupy A, Anglicheau D et al. Rejets aigus humoraux. 2010 Janvier 29.
- (126) Transplantation rénale. Moulin B, Peraldi MN et al. Néphrologie. 7^e éd.
- (127) Calmus C. Le rejet humoral après transplantation d'organe solide. *Le Courrier de la Transplantation* janvier-février-mars 2014 ; Vol. XIV.
- (128) Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation.* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S254-64.
- (129) Hertig A, Rondeau E. Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20 ans. 2006 Aug ;15(4) :253-258.
- (130) Kim HC, Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Park KK. BK virus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004 Sep;36(7):2113-5.
- (131) Solis M, Velay A, Gantner P et al. Long-term follow-up of Torquetenovirus viremia after kidney transplantation. *ESCV.* 2017.

- (132) Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E et al. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2019;19:1139–1149.
- (133) Rocchi J, Ricci V, Albani M et al. Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9. *Virology.* 2009 Nov 25;394(2):235-42.
- (134) Elesinnla AR, Adeleye IA, Ayolabi CI, Bessong PO. Prevalence of torque viruses in HIV-infected and non-HIV-infected Nigerian subjects: analysis of near-full-length genome sequences. *Arch Virol.* 2020 Mar;165(3):571-582.
- (135) Jeffers LK, Madden V, Webster-Cyriaque J. BK virus has tropism for human salivary gland cells in vitro: implications for transmission. *Virology.* 25 nov 2009;394(2):183-93.
- (136) Comar M, Zanotta N, Rossi T, Pelos G, D'Agaro P. Secondary lymphoid tissue as an important site for WU polyomavirus infection in immunocompetent children. *J Med Virol.* août 2011;83(8):1446-50.
- (137) Comar M, Zanotta N, Bovenzi M, Campello C. JCV/BKV and SV40 viral load in lymphoid tissues of young immunocompetent children from an area of north-east Italy. *J Med Virol.* juill 2010;82(7):1236-40.
- (138) Görzer I, Haloschan M, Jaksch P, Klepetko W, Puchhammer-Stöckl E. Plasma DNA levels of torque teno virus and immuno-suppression after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014 March;33(3):320-3.
- (139) Jaksch P, Kundi M, Görzer I et al. Torque Teno Virus as a Novel Biomarker Targeting the Efficacy of Immunosuppression After Lung Transplantation. *J Infect Dis.* 2018 Nov 5;218(12):1922-1928.

Annexes

Annexe 1 - Cahier de recueil de données

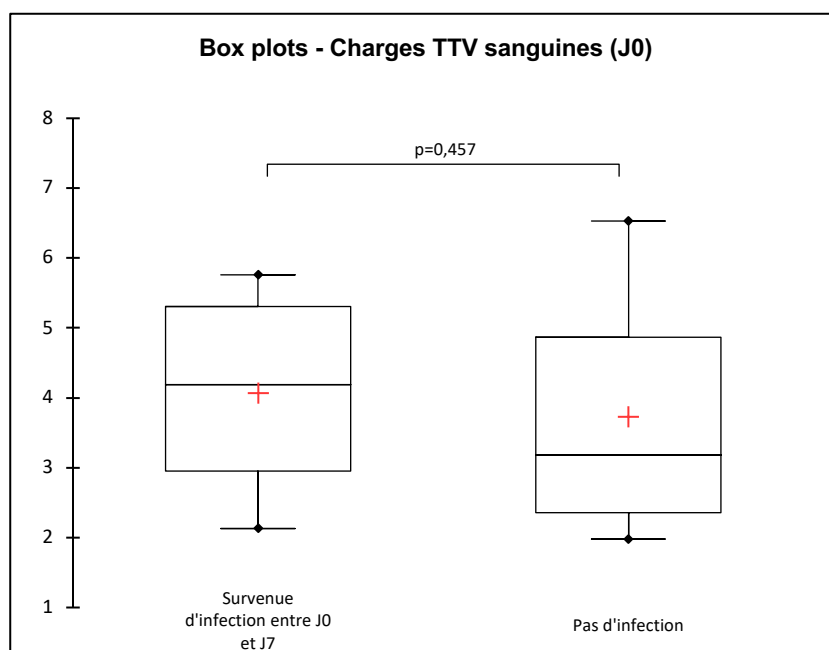
A- Renseignements CLINIQUES			
I- DÉMOGRAPHIE DU PATIENT			
1. Initiales : Nom (<i>1^{ère} lettre</i>) - Prénom (<i>1^{ère} lettre</i>)	_ - _		
2. Date de naissance (mm/aaaa)	_ _ / 19 _ _		
3. Sexe	<input type="checkbox"/> Homme	<input type="checkbox"/> Femme	
ANTÉCÉDENT D'INTÉRÊT			
4. Diabète sucré	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	NR <input type="checkbox"/>
II- INFORMATION SUR LA TRANSPLANTATION RENALE EN COURS			
5. Nombre de transplantations rénale(s) réalisée(s)	_		
6. Maladie causale ayant motivé la transplantation <i>(Néphropathie diabétique : ND ; Néphropathie vasculaire : NV ; Urologique : U ; Glomérulonéphrite : GN ; Autre : A ; Inconnu : I)</i>	<input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> NV <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> GN <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> I		
7. Date de transplantation <i>(Si plusieurs transplantations, veuillez renseigner la date de la dernière transplantation)</i>	_ _ / _ _ / _ _ _ _		
8. Age du donneur (années)	_ _		
9. Profil CMV donneur	<input type="checkbox"/> CMV +	<input type="checkbox"/> CMV -	
10. Profil CMV receveur au moment de la greffe	<input type="checkbox"/> CMV +	<input type="checkbox"/> CMV -	
11. Profil sérologique VIH du receveur au moment de la greffe	<input type="checkbox"/> VIH +	<input type="checkbox"/> VIH -	
12. Profil sérologique VHC du receveur au moment de la greffe	<input type="checkbox"/> VHC +	<input type="checkbox"/> VHC -	
13. Profil sérologique EBV du receveur au moment de la greffe	<input type="checkbox"/> EBNA +	<input type="checkbox"/> VCAG +	<input type="checkbox"/> VCAM +
14. Profil sérologique VHB du receveur au moment de la greffe	<input type="checkbox"/> AgHBS +	<input type="checkbox"/> Ac antiHbc +	<input type="checkbox"/> Ac anti HBs +

15. Type de don d'organe	<input type="checkbox"/> Donneur cadavérique	<input type="checkbox"/> Donneur vivant	<input type="checkbox"/> Donneur à cœurs arrêtés
16. Poids du receveur (kg)	_ _ _		
17. Traitement d'immunosuppression administré lors de la greffe	<input type="checkbox"/> Thymoglobuline <input type="checkbox"/> AR-IL2 <input type="checkbox"/> Alentuzumab <input type="checkbox"/> Belatacept <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Mycophenoate mofétil <input type="checkbox"/> Acide Mycophénolique <input type="checkbox"/> Ciclosporine <input type="checkbox"/> Sirolimus <input type="checkbox"/> Everolimus <input type="checkbox"/> Azathioprine <input type="checkbox"/> Corticoïdes <input type="checkbox"/> Autres		
18. Bilan rénal au moment de la greffe	Créatinémie : _ _ μmol/L DFG (CKD-EPI): _ _ Protéinurie : _ _ g/24h Créatinurie : _ _ mmol/24h		
19. Bilan hématologique au moment de la greffe	Taux d'hémoglobine : _ _ g/dL Taux de plaquettes: _ _ G/L Taux de leucocytes : _ _ G/L		
20. Charge virale TTV plasmatique au moment de la greffe	_ _ log cp/mL		
21. Charge virale TTV urinaire au moment de la greffe	_ _ log cp/mL		
B- Évolution à J7/J14/M1/M3/M6 ou M12 de la transplantation rénale			
Date de recueil	_ _ / _ _ / 20 _ _		

22. Survie globale		Oui	Non	NR
22.1. Décès		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.2. Hospitalisation toujours en cours		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.3. Nouvelle hospitalisation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.4. Poids (kg)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.5. Survenue d'une infection		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.5.1. Si oui, date de survenue	_ _ / _ _ / 20 _ _			
22.5.2. Type d'infection (Bactérienne : B ; Virale : V ; Fongique : F ; Autre : A ; Inconnu : I)	<input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> I			
22.5.3. Traitement anti-infectieux ou prise en charge :				
22.6. Bilan hématologique au moment du recueil :	Taux d'hémoglobine : _ _ g/dL Taux de plaquettes : _ _ G/L Taux de leucocytes : _ _ G/L			
23. Survie du greffon				
23.1. Majoration de la créatinémie > 20% de la créatinine de base	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	NR <input type="checkbox"/>	
23.2. Créatininémie au moment du recueil	_ _ _ μmol/L			
23.3. Protéinurie au moment du recueil	_ _ _ g/24h			
23.4. Créatinurie au moment du recueil	_ _ _ mmol/24h			
23.5. DFG au moment du recueil	_ _ _			
23.6. Retour en dialyse :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	NR <input type="checkbox"/>	
23.6.1. Si oui, date de retour	_ _ / _ _ / 20 _ _			
23.6.2. Type de dialyse	<input type="checkbox"/> HD	<input type="checkbox"/> DP	: <input type="checkbox"/> NR	
23.7. Rejet aigu	<input type="checkbox"/> Rejet humoral	<input type="checkbox"/> Rejet cellulaire	<input type="checkbox"/> Non	
24. Suivi pharmacologique				
24.1. Modification du traitement immunosuppresseur				

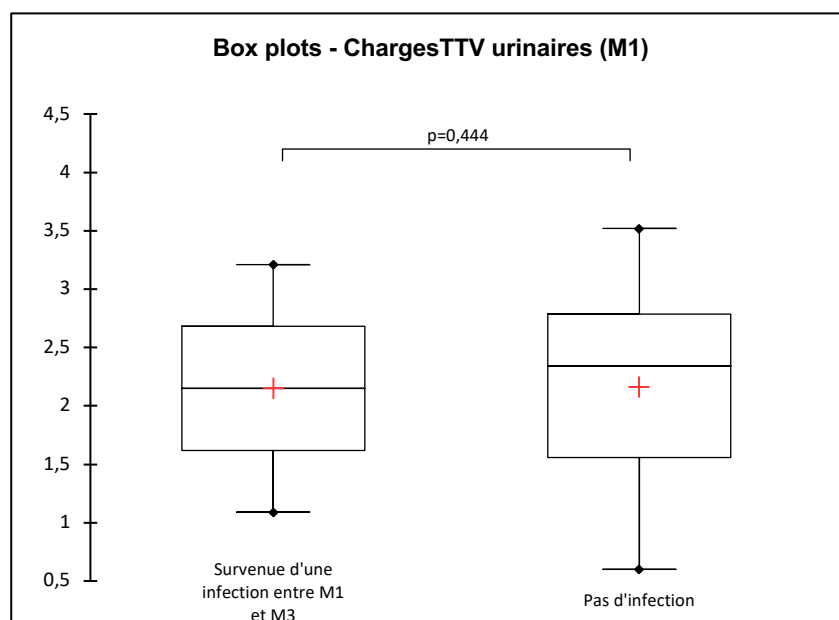
(cad arrêt, changement ou démarrage d'un traitement immunosuppresseur, modification des cibles thérapeutiques) :	
24.2. Posologies des traitements immunosuppresseurs suivis :	
24.3. Concentrations plasmatiques des traitements immunosuppresseurs suivis :	
25. Suivi virologique	
25.1. Charge virale plasmatique TTV au moment du recueil :	_ _ _ log cp/mL
25.2. Charge virale urinaire TTV au moment du recueil :	_ _ _ log cp/mL
25.3. Charge virale plasmatique BK au moment du recueil :	_ _ _ log cp/mL
25.4. Charge virale urinaire BK au moment du recueil :	_ _ _ log cp/mL

Annexe 2 – Comparaison des charges TTV sanguines J0 selon la survenue d'évènements infectieux



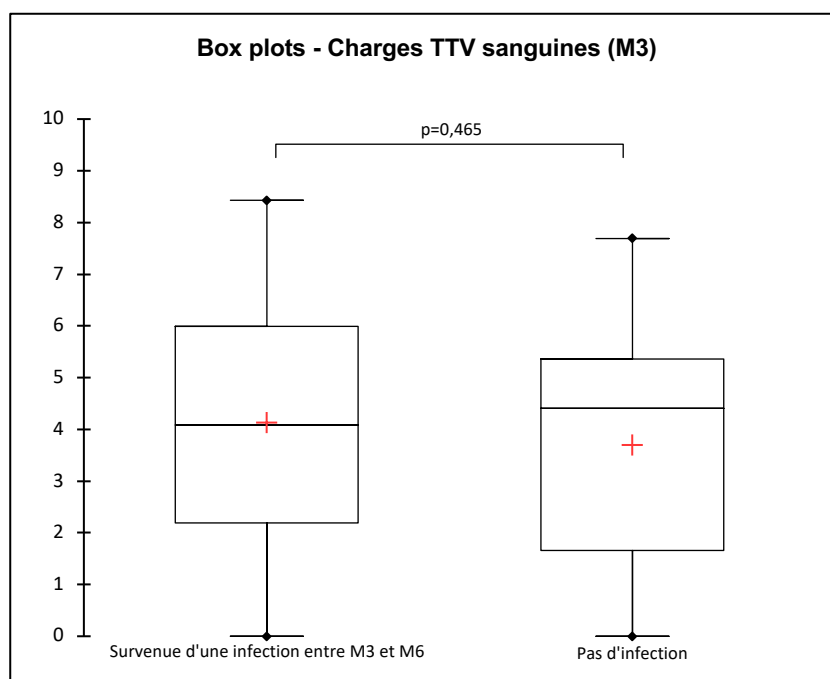
Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 4 échantillons de patients virémiques TTV ayant fait une infection et 6 échantillons de patients virémiques TTV n'ayant pas fait d'infection.

Annexe 3 – Comparaison des charges TTV urinaires à M1 selon la survenue d'évènements infectieux



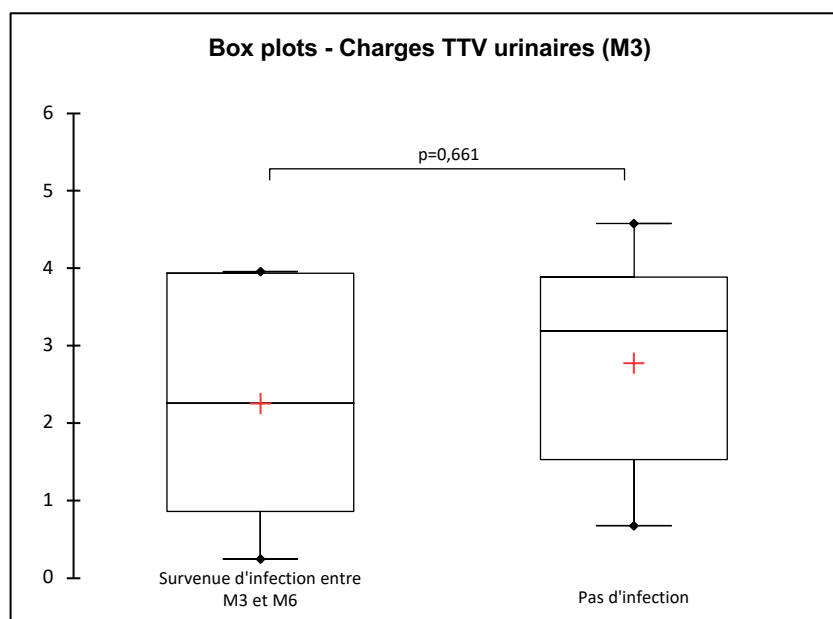
Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 2 échantillons issus de patients viruriques TTV ayant fait une infection et 8 échantillons issus de patients viruriques TTV n'ayant pas fait d'infection.

Annexe 4 – Comparaison des charges TTV sanguines à M3 selon la survenue d'évènements infectieux



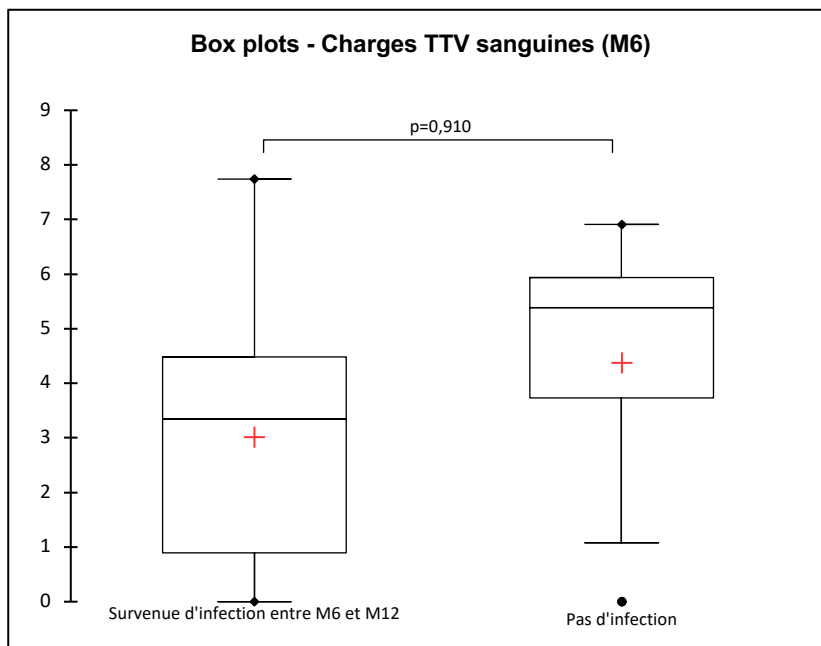
Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 6 échantillons issus de patients virémiques TTV ayant fait une infection et 11 échantillons issus de patients virémiques TTV n'ayant pas fait d'infection.

Annexe 5 – Comparaison des charges TTV urinaires à M3 selon la survenue d'évènements infectieux



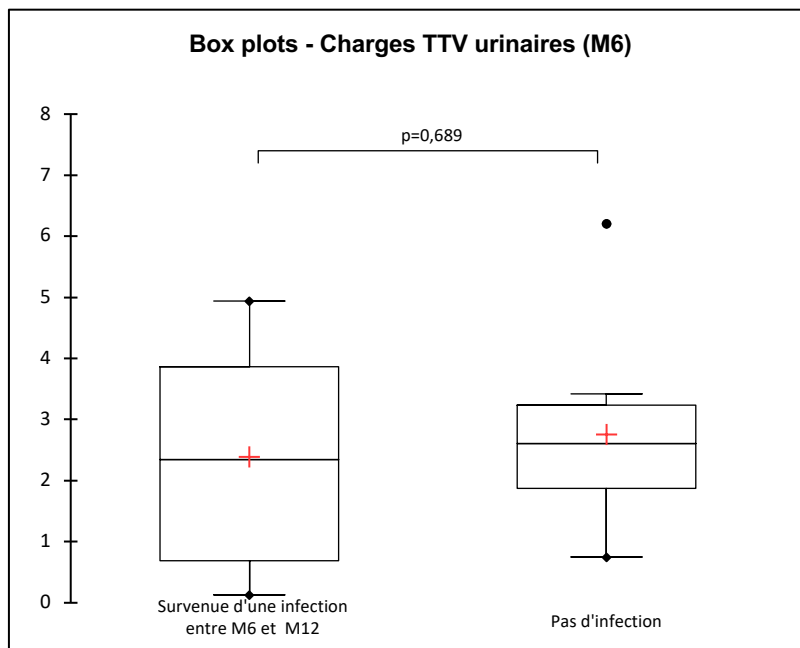
Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 5 échantillons issus de patients viruriques TTV ayant fait une infection et 10 échantillons issus de patients viruriques TTV n'ayant pas fait d'infection.

Annexe 6 – Comparaison des charges TTV sanguines à M6 selon la survenue d'évènements infectieux



Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 8 échantillons issus de patients virémiques TTV ayant fait une infection et 8 échantillons issus de patients virémiques TTV n'ayant pas fait d'infection. Le patient 18 a été exclu de l'analyse statistique pour manque de données cliniques.

Annexe 7 – Comparaison des charges TTV urinaires à M6 selon la survenue d'évènements infectieux



Les charges virales TTV sont exprimées en log copies par mL. L'ensemble des charges virales des patients de l'étude ont été combiné en *box plots*. La comparaison statistique a été faite à l'aide d'un Test de Mann-Whitney et a été réalisée avec 5 échantillons issus de patients viruriques TTV ayant fait une infection et 8 échantillons issus de patients viruriques TTV n'ayant pas fait d'infection. Le patient 18 a été exclu de l'analyse statistique pour manque de données cliniques.



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SUIVI DE LA REPLICATION DU TORQUE TENO VIRUS DANS LE CADRE DE LA PREVENTION DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES CHEZ LES PATIENTS GREFFES RENaux AU CHU DE CAEN

Résumé

Le Torque Teno virus (TTV) est un virus de découverte récente. Le spectre de maladies liées au TTV n'est pas encore défini. Les études évoquent un lien entre la charge virale plasmatique TTV et le statut immunitaire de l'hôte.

L'objectif de notre étude rétrospective est de déterminer la cinétique de réplication TTV dans une cohorte de patients ayant eu une greffe de rein au CHU de Caen sur une période d'inclusion de 6 mois, du 01 janvier au 01 juin 2019, et d'évaluer la pertinence du suivi de ce virus dans le cadre de la prévention des complications infectieuses chez le greffé de rein. Le protocole de suivi comprend 7 couples d'échantillons (sang/urines) dans l'année post-greffe : J0, J7, J14, M1, M3, M6 et M12.

Pour les 21 patients inclus, 143 couples plasmas/urines ont été analysés. Les charges virales moyennes plasmatiques et urinaires étaient de 2,80 +/- 2,50 log cp/mL et 1,38 +/- 1,67 log cp/mL respectivement. Elles étaient significativement corrélées. Les patients ayant eu au moins une complication infectieuse avaient des charges virales plasmatiques TTV significativement plus élevées. Cette corrélation était plus forte dans le mois suivant la greffe. Dans notre étude, une charge virale plasmatique supérieure à 5,38 log cp/mL est associée à un sur-risque de complications infectieuses.

Le TTV semble être un marqueur prédictif de complications infectieuses précoces post-transplantation rénale. Une étude prospective sur une plus grande population serait nécessaire pour confirmer ces résultats.

MONITORING OF TORQUE TENO VIRUS REPLICATION AS PART OF PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN KIDNEY TRANSPLANTS AT CHU DE CAEN

Summary

Torque Teno virus (TTV) is a recently discovered virus. The spectrum of illnesses associated with TTV is not yet identified. Studies suggest a link between plasma TTV viral load and host immune status.

The aim of our retrospective study is to determine the kinetics of TTV replication in a cohort of patients who received a kidney transplant at CHU Caen over an inclusion period of 6 months, from January 01 to June 01, 2019, and to assess the relevance of monitoring this virus in the context of the prevention of infectious complications in kidney transplant recipients. The follow-up protocol includes 7 pairs of samples (blood/urine) in the post-transplant year: D0, D7, D14, M1, M3, M6 and M12.

For the 21 patients included, 143 plasma/urine pairs were analyzed. The mean plasma and urine viral loads were 2.80 ± 2.50 log cp / mL and 1.38 ± 1.67 log cp / mL, respectively. They were significantly correlated. Patients with at least one infectious complication had significantly higher TTV plasma viral loads. This correlation was stronger in the month following the transplant. In our study, a plasma viral load greater than 5.38 log cp / mL is associated with an increased risk of infectious complications.

TTV appears to be a predictor of early infectious complications after kidney transplantation. A prospective study on a larger population would be necessary to confirm these results.

Mots-clés

Torque teno virus – TTV – Transplantation rénale – Greffe de rein – Infections – Anelloviridae – BK Virus - biomarqueur