



HAL
open science

Virus dans les selles après transplantation hépatique : étude transversale au CHU de Rouen

Antoine Corne

► **To cite this version:**

Antoine Corne. Virus dans les selles après transplantation hépatique : étude transversale au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04784521

HAL Id: dumas-04784521

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04784521v1>

Submitted on 15 Nov 2024

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2024

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

CORNE Antoine

Né le 13 septembre 1995 à Croix

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 9 octobre 2024

VIRUS DANS LES SELLES APRES TRANSPLANTATION HEPATIQUE :
ETUDE TRANSVERSALE AU CHU DE ROUEN

PRESIDENT DE JURY : Professeur Guillaume SAVOYE

DIRECTRICE DE THÈSE : Docteur Hélène MONTIALOUX

MEMBRES DU JURY : Professeur Chloé MELCHIOR

Professeur Sébastien DHARANCY

Docteur Adeline BARON

Docteur Charlotte LAURENT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET** UFR Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** UFR Médecine Générale

Mme Charlotte **SIEFRIDT** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Guillaume Savoye,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Votre expertise et la pertinence de vos conseils ont été pour moi une source d'inspiration tout au long de mon internat, et c'est un immense honneur que vous me faites aujourd'hui en jugeant mon travail. Je tiens également à exprimer ma gratitude pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé au sein de votre service ainsi que pour les conditions de travail favorables que vous avez mises à disposition.

À ma directrice de thèse, le Docteur Hélène Montialoux,

Je tiens à t'exprimer toute ma reconnaissance pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Ce fut un véritable plaisir de travailler à nouveau sous ta direction, comme cela l'a été dans le service de soins intensifs. Tes conseils avisés et ta disponibilité m'ont été d'une grande aide tout au long de ce travail, et je t'en remercie sincèrement.

À Madame le Professeur Chloé Melchior,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse. Votre expertise apportée en matière de physiologie digestive et de recherche universitaire, est pour moi un grand honneur.

À Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy,

Votre présence parmi mon jury, malgré la distance, est grandement appréciée et je vous en remercie. Votre expertise reconnue dans le domaine de la greffe hépatique, transmise lors de vos consultations en hôpital de jour et en staff de transplantation hépatique, a grandement contribué à ma formation professionnelle. C'est un véritable privilège de bénéficier de votre évaluation et de votre soutien.

À Madame le Docteur Adeline Baron,

Je tiens tout d'abord à vous remercier pour votre présence parmi mon jury de thèse mais également pour l'aide que vous avez apporté dans l'élaboration de ce travail en lien avec le laboratoire de virologie du CHU de Rouen. Votre expertise approfondie en matière d'infections virales apporte une grande valeur à l'analyse de mon travail.

À Madame le Docteur Charlotte Laurent,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre regard en tant qu'experte dans le suivi des patients greffés du rein m'honore et apporte une perspective précieuse à mon travail.

Aux patients transplantés hépatiques suivi au CHU de Rouen,

Je vous remercie pour votre participation volontaire à ce travail de recherche, malgré les éventuelles contraintes qu'il a pu engendrer dans votre quotidien. Je garde un souvenir chaleureux de nos échanges téléphoniques et apprécie sincèrement votre contribution.

Au service d'hépatogastroentérologie du CHU de Rouen,

Je souhaite exprimer ma sincère reconnaissance au service d'hépatogastroentérologie du CHU de Rouen pour son soutien inestimable dans l'élaboration de cette thèse. Votre aide précieuse, tant en termes d'expertise que de ressources mises à disposition, a grandement contribué à la réalisation de ce travail. Je tiens également à adresser un remerciement tout particulier à Cécile Cuvillier, infirmière coordinatrice de greffe, ainsi qu'aux infirmières de consultation en gastroentérologie pour leur aide indispensable dans le recueil des échantillons et des questionnaires de cette étude.

Au laboratoire de virologie du CHU de Rouen,

Je tiens à vous remercier pour le soutien technique et scientifique qui a été essentiel à la réalisation de cette recherche. Les compétences et les ressources mises à disposition ont grandement contribué à l'avancement de ce travail. Je vous suis également reconnaissant pour les explications détaillées que vous m'avez fournies. Votre collaboration a été précieuse et est particulièrement appréciée.

Aux différentes équipes des stages qui ont jalonné mon parcours, médicales, comme paramédicales et administratives,

Merci pour avoir contribué à ma formation que ce soit au CHU de Rouen ou de Lille, le Centre hospitalier Monod ou le CHI d'Elbeuf. J'ai grandement apprécié le travail en équipe avec vous. Votre soutien, vos enseignements et votre collaboration ont été essentiels pour mon développement professionnel.

À mes parents,

Merci infiniment d'avoir été à mes côtés et pour votre soutien constant durant toutes ces années. Votre accueil toujours aussi chaleureux durant ce semestre à Lille. La disponibilité et la générosité dont vous avez fait preuve tout au long de cette période ont été d'un grand réconfort. Vous avez été d'un soutien précieux, non seulement dans mes études, mais aussi dans ma vie personnelle, m'aidant à garder le cap à chaque étape. Et que dire de tous les moments drôles passés ensemble ! Ce sera toujours un plaisir de passer par la maison.

À mon frère, Mathis,

Merci pour ta bonne humeur, tes délires, ta complicité et tes partages de mêmes internet et autres conneries notamment pendant ce semestre. Toujours des bons moments passés avec toi. À bientôt au volant du bolide (« guettes ça ! »), sans ta conduite à la GTA s'il te plait.

À toute ma famille, mes grands-parents, mamie Brigitte, ma marraine Caroline, Elodie, mes cousins et cousines, Ludovic,

Merci pour votre soutien sans faille. Bien que nos moments passés ensemble aient été peu nombreux, ils ont toujours été précieux. Vos encouragements, vos attentions et nos moments partagés ont été une véritable source de réconfort tout au long de cette aventure.

À Estelle,

Ma « vendeuse de boîtes préférée », merci pour ton soutien inconditionnel tout au long de cette aventure. Ta patience, ton écoute et ta présence constante ont été d'une aide inestimable, même dans les moments les plus difficiles. Avec toi, les défis semblent toujours plus légers, comme le dit si bien le célèbre dicton : « Hakuna matata ! ». Ta capacité à rendre les choses plus simples et joyeuses a été un vrai réconfort pour moi. Je suis très heureux de partager ce chemin avec toi.

À mes amis,

Maximilien, Arnaud, Cyril et Simon, je tiens à vous remercier pour tous les moments mémorables que nous avons partagés, que ce soit dans le passé ou aujourd'hui. Votre amitié et les souvenirs que nous avons construits depuis nos années de primaire ont été des sources précieuses de soutien tout au long de ce parcours. Votre présence, même à distance, reste essentielle pour moi.

Tanguy, je veux te remercier pour ton amitié sincère et pour toutes ces défaites endurées à FIFA. Comme tu le vois, je n'en garde pas de rancœur ; au contraire, j'en redemande avec plaisir !

Thibault, merci pour toutes ces soirées et les moments de franche rigolade que nous avons passés ensemble.

À mes cointernes,

Je tiens à vous adresser un grand merci. Grâce à vous, mon acclimatation à Rouen s'est faite sans difficulté, même en pleine période de pandémie. Votre soutien constant et votre bonne humeur ont été essentiels tout au long de mon parcours. Je garde des souvenirs inoubliables : des soirées pizzas dans la petite salle aux week-ends gastro, en passant par des parties de Mario Kart de haute intensité et les Secret Santas. Ces moments ont non seulement égayé mon quotidien, mais ils ont aussi renforcé notre camaraderie. Merci pour ces précieux instants qui resteront gravés dans ma mémoire. J'espère que nous continuerons à partager de nombreux autres moments ensemble, malgré la distance ou les nouveaux chemins que nous prendrons.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	19
1. LES SYMPTOMES DIGESTIFS CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES D'ORGANES	19
A. LA DIARRHEE	19
B. LES NAUSEES, VOMISSEMENTS ET DOULEURS ABDOMINALES	19
2. PRINCIPALES ETIOLOGIES DE TROUBLES DIGESTIFS CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES	20
A. CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE	21
B. NOROVIRUS	23
C. CMV	26
D. ROTAVIRUS	29
E. ADENOVIRUS	32
F. ASTROVIRUS	35
G. SAPOVIRUS	37
H. THERAPEUTIQUES IMMUNOSUPPRESSIVES	39
I. AUTRES CAUSES DE DIARRHEE	41
J. PRISE EN CHARGE DE LA DIARRHEE CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE	42
3. ENJEUX DES AFFECTIONS DIGESTIVES CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES	44
A. IMPACT EN TERMES DE MORBI-MORTALITE ET QUALITE DE VIE	44
B. INFLUENCE DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR	44
C. OBJECTIFS DE L'ETUDE	45
II. METHODE	45
1. POPULATION DE L'ETUDE	45
2. MODE DE RECRUTEMENT	45
3. DONNEES RECUEILLIES	46
4. OUTILS DIAGNOSTIQUES	46
A. QUESTIONNAIRE	46
B. TEST RAPIDE ANTIGENIQUE	46
C. TEST (RT-)PCR	47
5. METHODES STATISTIQUES	48
III. RESULTATS	49
1. RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS	49
2. CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS	50
3. CARACTERISTIQUES DE LA TRANSPLANTATION	51
A. INDICATION A LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE	51
B. HISTOLOGIE DU FOIE NATIF	52
C. CIRRHOSE SUR LE GREFFON	52
4. THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES	53
A. TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR	53
B. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX POURVOYEURS DE DIARRHEE	55
5. REPONSES AU QUESTIONNAIRE	56
6. RESULTATS DES TESTS RAPIDES ANTIGENIQUES	60
A. TROD ADENOVIRUS	60
B. TROD ROTAVIRUS	60

7. RESULTATS DES (RT-)PCR	61
8. TEST D'HOMOGENEITE DES RESULTATS	61
9. COMPARAISON DE LA SYMPTOMATOLOGIE ENTRE LES PATIENTS POSITIFS ET NEGATIFS	62
10. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES, DE L'EXPOSITION A DES TOXIQUES ET DE L'IMMUNOSUPPRESSION ENTRE LES PATIENTS PRESENTANT UN TEST (RT-)PCR POSITIF ET NEGATIF	63
11. RECHERCHE D'UNE ASSOCIATION ENTRE HEPATOPATHIE AUTO-IMMUNE SOUS-JACENTE ET (RT-) PCR POSITIVE	66
12. COMPARAISON DES TRAITEMENTS ASSOCIES A LA DIARRHEE ENTRE LES PATIENTS SYMPTOMATIQUES ET ASYMPTOMATIQUES	66
13. COMPARAISON DE LA PREVALENCE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN ENTRE LES PATIENTS SYMPTOMATIQUES ET ASYMPTOMATIQUES	67
IV. DISCUSSION	67
1. CARACTERISTIQUES DE LA TRANSPLANTATION	67
2. TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR	68
3. COMPARAISON AVEC L'IMMUNOSUPPRESSION DE LA GREFFE RENALE	69
4. MARQUEURS VIROLOGIQUES SANGUINS DE SUR-IMMUNOSUPPRESSION	70
5. PREVALENCE DES SYMPTOMES DIGESTIFS	70
6. RESULTATS DES TESTS RAPIDES ANTIGENIQUES	70
7. RESULTATS DES (RT-)PCR	71
8. VALEUR DU CYCLE DE SEUIL	72
9. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	73
10. PERSPECTIVE DU DEPISTAGE DES VIRUS DANS LES SELLES DES PATIENTS GREFFES DU FOIE	74
V. CONCLUSION	75
VI. BIBLIOGRAPHIE	76
VII. ANNEXES	90
1. ANNEXE – 1 : QUESTIONNAIRE VIROSTRA	90

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADN-c : Acide Désoxyribonucléique complémentaire
AI : Auto-Immune
ARN : Acide Ribonucléique
CBP : Cirrhose Biliaire Primitive
CHC : Carcinome Hépatocellulaire
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMV : Cytomégalovirus
CSP : Cholangite Sclérosante Primitive
Ct : Cycle threshold
EBV : Epstein-Barr Virus
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GDH : Glutamate Deshydrogénase
GVHD : Graft Versus Host Disease
HAI : Hépatite Auto-Immune
HBGA : Human Blood Group Antigens
HLA : Human Leucocyte Antigen
IMC : Indice de Masse Corporelle
IS : Immunosuppression
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MMF : Mycophenolate Mofétil
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Polymerase Chain Reaction
PTLD : Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SIBO : Small Intestinal Bacterial Overgrowth
TAAN : Tests d'Amplification des Acides Nucléiques
TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VHE : Virus de l'Hépatite E
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. Introduction

1. Les symptômes digestifs chez les patients transplantés d'organes

a. La diarrhée

La diarrhée est un symptôme fréquemment rapporté après une transplantation d'organe. Elle correspond, selon la définition de l'OMS, à l'émission d'au moins 3 selles molles ou liquides dans une journée (ou des selles plus fréquentes que ce qui est habituel pour le sujet atteint).(1) Elle peut être qualifiée d'aiguë si inférieure à 14 jours, persistante entre 14 et 29 jours et chronique si elle dure plus de 30 jours.(2)

En moyenne, la diarrhée est retrouvée chez 20 à 50% des patients greffés d'un organe solide et entre 20 et 44% au sein de la population transplantée de cellules souches.(3) Chez les transplantés rénaux, l'incidence cumulée sur trois ans post transplantation a été estimée à 22% chez les bénéficiaires du Medicare aux Etats-Unis.(4)

La prévalence est à 51,5% dans une cohorte de transplantés rénaux espagnols(5) et 53% dans une étude scandinave.(6)

Dans une cohorte espagnole, la prévalence de la diarrhée chez les transplantés pulmonaires a été chiffrée à 29,4%.(7)

Dans le cas d'une greffe cardiaque, la prévalence de la diarrhée peut atteindre 53,9%.(8)

Il existe également quelques données plus anciennes concernant la population des transplantés du foie : Wong et al. ont calculé une prévalence de 10% de diarrhée dans une cohorte de 302 patients transplantés suivis entre 1992 et 2000, et ce, après exclusion des cas de rectocolites hémorragiques.(9)

L'étude espagnole MITOS (qui inclue les transplantations de plusieurs organes solides) a identifié la diarrhée comme étant le principal symptôme digestif post transplantation, celle-ci survenant chez 82 des 417 patients soit 19,6% d'entre eux.(10)

b. Les nausées, vomissements et douleurs abdominales

Les nausées, plus ou moins associées à des vomissements ou des douleurs abdominales peuvent également présenter un retentissement sur la qualité de vie des patients transplantés. L'étude MITOS estime la prévalence de la nausée et des vomissements à 27,2 et 17,5% respectivement chez les transplantés hépatiques. Les douleurs abdominales concernent 29,1% d'entre eux.(10)

Les taux retrouvés par les auteurs sont assez similaires dans le cas d'une transplantation rénale.(5)

2. Principales étiologies de troubles digestifs chez les patients transplantés

Selon la société américaine de transplantation, les principales étiologies de diarrhées chez les transplantés d'organes solides peuvent être résumées de la manière suivante (11):

Infectieuse			Non infectieuse		
Bactérienne	Parasitaire	Virale	Thérapie immunosuppressive	Autres traitements	Autres causes
<ul style="list-style-type: none"> • Clostridioides difficile • Campylobacter spp. • Salmonella spp. • SIBO (Small intestinal bacterial overgrowth) • Aeromonas spp. • Escherichia coli 	<ul style="list-style-type: none"> • Giardia • Cryptosporidium • Cystoisospora • Cyclospora • Microsporidium • Entameoba 	<ul style="list-style-type: none"> • CMV • Norovirus • Sapovirus • Rotavirus • Adénovirus • Enterovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Mycophenolate • Tacrolimus • Cyclosporine • Sirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibactériens • Antiarythmiques • Antidiabétiques • Laxatifs • Inhibiteurs de la pompe à protons • Inhibiteurs de protéase 	<ul style="list-style-type: none"> • Greffon vs hôte disease • Maladies lymphoprolifératives post-transplantation (PTLD) • MICI • Tumeur colorectale • Malabsorption

Tableau 1 : Causes communes de diarrhée post transplantation

Dans le cadre d'une greffe du foie, les travaux concernant les étiologies de la diarrhée sont plus anciens : en 2005, Ginsburg et Thuluvath ont classé les principales causes de la manière suivante (12) :

Fréquence	Étiologies
++++	CMV Clostridioides difficile MMF
+++	Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
++	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
+	Campylobacter, adénovirus, astrovirus, rotavirus, salmonella, intolérance au lactose, GVHD, Maladies lymphoprolifératives post-transplantation, Cancer du côlon, adénome villositaire, maladie coeliaque, microsporidie cryptosporidie, shigella, amoebiose, SIBO

Tableau 2 : Causes communes de diarrhée post transplantation hépatique

Les principaux agents infectieux responsables de diarrhée, décrits dans la population des immunodéprimés, sont par ordre de fréquence : le clostridioides difficile, le norovirus et le cytomégalovirus. Il existe également des causes non infectieuses.(3)

Une étude monocentrique menée au Northwestern Memorial Hospital à Chicago a permis la réalisation d'un bilan étiologique de diarrhée à la fois bactériologique, parasitologique et virologique (CMV et norovirus) entre 2012 et 2013 chez 534 patients symptomatiques, transplantés d'organes solides. Les auteurs ont comparé les résultats entre les diarrhées communautaires versus les diarrhées hospitalières : il n'y avait pas d'étiologie infectieuse retrouvée chez 62,2% des diarrhées communautaires et 77,3% des diarrhées hospitalières. Le premier agent infectieux mis en évidence était le clostridioides difficile (13,3% vs 11,8% en milieu communautaire et hospitalier respectivement) puis le norovirus (8,2% vs 2,7%) et enfin le CMV (6,3% vs 2,7%)(13).

a. Clostridioides difficile

Bactériologie

Le Clostridioides difficile est une bactérie bacille gram positif anaérobie stricte et sporulée.

Les toxines A et B produites par cette bactérie ont une cytotoxicité directe sur la muqueuse colique avec pour conséquence la formation d'un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles et une production de cytokines pro-inflammatoires. Les toxines entraînent également une augmentation de la perméabilité de la muqueuse colique.(14)

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque connus d'une infection à Clostridioides difficile sont l'âge supérieur à 65 ans, les antécédents d'hospitalisation et la prise d'une antibiothérapie (15,16). La retransplantation et la greffe, en particulier du foie, ont également été identifiés comme facteurs de risques.(17)

Épidémiologie

L'infection à Clostridioides difficile est une cause majeure de diarrhée associée aux soins dans les pays développés. En Europe, elle représente environ 120 000 cas d'infections nosocomiales par an.(18) A noter qu'il existe également des cas d'infection communautaire qui sont en augmentation.(19)

L'incidence d'une diarrhée attribuée au Clostridioides difficile est estimée entre 3 et 7% dans la population des transplantés hépatiques.(17,20,21)

Symptomatologie

La colite à *Clostridoides difficile* est responsable d'une colite présentant plusieurs degrés de gravité, de symptômes de diarrhée le plus souvent abondante à la colite fulminante. Des tableaux sévères peuvent inclure un mégacolon toxique, une colite pseudomembraneuse, une perforation intestinale, une septicémie, une défaillance multiviscérale. L'exploration endoscopique peut mettre en évidence un tableau typique de colite pseudomembraneuse.(18)

Particularités du transplanté

Cette infection est souvent décrite comme précoce, survenant avec un délai médian d'un mois post transplantation (9). Le pic est également décrit entre 6 et 10 jours post opératoire.(17)

La colite à *C.difficile* chez les transplantés d'organes solides entraîne plus de taux de défaillance d'organes et une augmentation de la durée d'hospitalisation.(22)

Diagnostic

Pour poser le diagnostic de colite à *Clostridoides difficile*, il est nécessaire de mettre en évidence un tableau clinique compatible avec l'infection ou une colite pseudomembraneuse, associé à la preuve de la présence du *clostridoides difficile* toxinogène dans les selles, sans autre cause évidente de diarrhée.

Les toxines A et B peuvent être détectées par un test de cytotoxicité cette méthode est longue, peu sensible mais très spécifique.

En pratique sont plutôt utilisés la PCR en temps réel par TAANs (Technique d'amplification des acides nucléiques) qui permet la détection quantitative d'ADN de *C.Difficile* ou bien la détection de GDH (glutamate déshydrogénase), une enzyme produite par le *C.Difficile*.

Ces tests ne donnent pas d'information sur la production ou non de la toxine.

Des tests immunoenzymatiques (ELISA) permettant d'identifier les toxines A et B.

Des algorithmes en une ou deux étapes sont ensuite mis en application pour affirmer le diagnostic.(23,24)

Traitement

Selon les dernières recommandations européennes de 2021, le traitement médicamenteux de première intention des formes non sévères chez les patients immunodéprimés repose sur la FIDAXOMICINE PO 200mg deux fois par jour pendant dix jours. En alternative, peut être proposé un traitement par VANCOMYCINE PO 125mg quatre fois par jour pendant dix jours en association à un anticorps monoclonal ciblant la toxine B, le BEZLOTOXUMAB. Le traitement des formes graves repose sur la FIDAXOMICINE ou la VANCOMYCINE. Une approche multidisciplinaire précoce est requise en cas de forme réfractaire aux antibiotiques, un avis chirurgical doit être sollicité en cas de dégradation de l'état clinique du patient ou d'absence de réponse sous antibiothérapie.(24)

b. Norovirus

Virologie

Le norovirus est un virus appartenant à la famille des Caliciviridae. Il se présente sous la forme d'un virus non enveloppé contenant un simple brin d'ARN.(25,26)

Les différentes souches sont regroupées sous dix génogroupes nommés de GI à GX qui se divisent ensuite en 49 génotypes.(27) Seuls les virus des génogroupes I, II et IV peuvent infecter l'Homme. Actuellement le génotype GII.4 est le principal responsable des épidémies en raison de l'apparition régulière de nouvelles souches tous les deux à trois ans.(28)

Le génome du norovirus code à la fois des deux protéines structurales VP1 et VP2 et six protéines non structurales. Nous pouvons citer VP1 la protéine majeure de capsid : une des principales cibles thérapeutiques et vaccinales étudiées. La protéine VP1 possède dans l'une de ses régions un domaine hypervariable et saillant nommé P2 qui a pour rôle d'adhérer à un glycanne tel que les antigènes de groupes sanguins tissulaires ou HBGA (Human Blood Group Antigens) et ainsi faciliter l'entrée du virus dans les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal.(29–31)

Épidémiologie

Le norovirus touche aussi bien la population pédiatrique qu'adulte. Il s'agit d'un des principaux agents infectieux non bactérien responsable de diarrhée. Il représente entre 19 et 21 millions de cas et entre 570 et 800 décès par an aux Etats-Unis.(32) Le norovirus serait responsable d'une hospitalisation sur 400 en Europe.(33)

Mode de contamination

La transmission du virus se fait essentiellement par voie féco-orale mais peut aussi se faire via l'inhalation d'aérosols provenant de vomissements ou bien par le contact avec des surfaces contaminées.(34)

Symptomatologie

L'infection peut survenir toute l'année mais la contamination est prédominante en période hivernale.(34) Chez les sujets immunocompétents, les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont la diarrhée, les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements. La plupart des symptômes régressent en deux à trois jours. La diarrhée peut parfois se prolonger jusqu'à 28 jours (34,35). L'excrétion du virus quant à elle peut persister jusqu'à 2 à 3 semaines après résolution des symptômes.(36)

Particularités du transplanté

Dans la population des transplantés, les patients peuvent présenter une infection aiguë mais aussi développer une excrétion chronique plus ou moins symptomatique pouvant durer plusieurs années. Cette infection chronique par le norovirus a plus particulièrement été étudiée dans la population des transplantés rénaux : cet agent pourrait avoir une incidence entre 17 et 18%. (25)

Parmi les patients positifs au norovirus, 94% d'entre eux présentaient une diarrhée chronique et 81% voyaient leur diarrhée chronique compliquée d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë. Cette diarrhée chronique a donc pour conséquence une augmentation de la morbi-mortalité dans la population des transplantés d'organes.(37) De plus, l'infection chronique peut mener à des modifications génétiques virales contribuant à la persistance de l'excrétion du virus.(38)

Diagnostic

Le norovirus est excrété dans les selles, ses antigènes et son ADN peuvent y être détectés à partir d'un échantillon.

Des tests sont disponibles sous forme de test ELISA ou de tests rapide immunochromatographique. Ces techniques présentent une spécificité satisfaisante mais une sensibilité médiocre.

Les tests antigéniques sont aujourd’hui largement remplacés par les RT-PCR qui sont devenues les outils standards de détection et de suivi épidémiologique. De plus, il est possible grâce à la RT-PCR de quantifier la charge virale et rechercher d’autres agents viraux à partir d’un même échantillon.(11,26)

Traitement

Il n’existe à ce jour aucun traitement spécifique curatif ou préventif de l’infection au norovirus. Le traitement est avant tout symptomatique de la diarrhée, associé à une réhydratation si nécessaire.

Un ajustement du traitement immunosuppresseur peut être nécessaire chez les patients transplantés en cas d’infection prolongée.(37,39) Il semblerait même que certains classes d’immunosuppresseurs présenteraient des propriétés antivirales comme les inhibiteurs mTOR tels que le sirolimus et l’everolimus. (40–42)

Différentes pistes thérapeutiques ont déjà été explorées sur des effectifs limités telles que des immunoglobulines orales ou intraveineuses, le lait maternel, la ribavirine, ainsi que la nitazoxanide.(11).

Les études sur les immunoglobulines orales n’ont pas permis de montrer une différence significative en termes de durée de la diarrhée, durée de séjour à l’hôpital ou de coût.(43,44) Le nitazoxanide est un antiprotozoaire approuvé par la FDA, qui posséderait également des propriétés antivirales.(45) Une étude retrospective sur un petit échantillon a récemment identifié une amélioration significative des symptômes chez les patients ayant bénéficié d’un traitement par nitazoxanide.(46)

Un traitement par nitazoxanide pendant trois jours a également été testé en double aveugle contre placebo dans une population de 50 patients présentant une gastroentérite virale. Parmi les 13 patients infectés au norovirus, 6 ont reçu le traitement et 7 le placebo. La durée avant la résolution de la diarrhée était significativement plus courte dans le groupe traitement versus le groupe placebo avec un délai médian de 1,5 versus 2,5 jours.(47)

Prévention

Il n’existe à ce jour aucun vaccin disponible permettant de prévenir ou traiter une infection au norovirus mais 4 vaccins sont évalués dans des essais cliniques dont un

actuellement en phase 2b. D'autres pistes de recherches sont basées sur la technologie de l'ARNm à l'image du vaccin contre la COVID-19.(48)

c. CMV

Virologie

Le Cytomégalovirus appartient à la famille des herpèsvirus. Il s'agit d'un virus enveloppé contenant un double brin d'ADN.(49)

Épidémiologie

La séroprévalence de ce virus serait estimée entre 66 et 90% de la population mondiale.(50) La primo-infection survient le plus souvent au cours des vingt premières années de vie. Elle est le plus souvent asymptomatique ou se présente sous forme d'un syndrome mononucléosique bénin chez l'immunocompétent.

Particularités du transplanté

Chez l'immunodéprimé tel que le patient transplanté hépatique, le CMV peut être responsable de multiples atteintes directes ou indirectes pouvant mener à des insuffisances d'organes, des infections opportunistes voire le décès. En l'absence de stratégie de prévention, l'infection à CMV survient typiquement dans les 3 mois suivant la transplantation.(51)

Facteurs de risque

Une classification spécifique est utilisée dans le contexte de la transplantation d'organe : par exemple un donneur séropositif (présence d'IgG anti CMV dans le sérum) est classé D+, un receveur négatif est classé R-. C'est d'ailleurs dans cette situation que le receveur est le plus à risque d'une primo-infection par le CMV.(51,52)

L'âge avancé, un niveau d'immunosuppression trop important, un rejet aigu, une dysfonction de l'allogreffe dans le cadre d'une transplantation rénale sont également d'autres situations à risque d'infection à CMV.(53)

Symptomatologie

Chez le sujet immunodéprimé, l'infection à CMV couvre un large spectre de manifestations pouvant aller de la présence de l'ADN viral dans le sang à des symptômes généraux comme la fièvre, l'asthénie.

Biologiquement : une leucopénie, une anémie et une thrombopénie peuvent être mis en évidence. (54,55)

Sur le plan digestif, les signes cliniques sont parfois discrets. L'infection virale peut se présenter sous la forme d'une œsophagite, une gastrite, une colite, une inflammation intestinale ou d'une pancréatite.(53,56) L'infection digestive à CMV a été également associée avec d'autres étiologies de colites comme l'infection au clostridium difficile et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.(57–59)

Les symptômes les plus fréquemment rapportés par les patients sont assez aspécifiques et doivent attirer l'attention : il peut s'agir de fièvre, de douleurs abdominales, de diarrhée.(60)

Sur le plan hépatique, le CMV peut être responsable d'une hépatite, de cholangiopathies et cholangites.(61,62) L'infection à CMV peut mener à de graves conséquences chez les transplantés hépatiques : une étude sur 3 ans après la greffe a montré que 48% des receveurs ayant développé une maladie à CMV ont soit perdu leur greffon soit sont décédés. 35% présentaient une infection à CMV asymptomatique et 17% n'ont pas développé d'infection.(61,63,64)

Diagnostic

La sérologie n'est pas recommandée pour faire le diagnostic d'une infection à CMV dans la population des transplantés d'un organe solide car la production d'anticorps est retardée dans le contexte d'immunosuppression.(65)

La méthode diagnostique la plus utilisée pour le diagnostic du CMV est la PCR. Elle présente l'avantage de recueillir une donnée quantitative de la charge virale et ainsi permettre un suivi de l'expression virale.(66)

L'antigénémie pp65 permet de quantifier de manière rapide les leucocytes du sang périphérique marqués par le CMV. L'usage de cette technique est cependant en déclin depuis la démocratisation de la PCR car elle est moins sensible aux faibles charges virales et est moins précise chez les patients leucopéniques.(67)

La biopsie d'organe est la technique de référence afin de mettre en évidence une maladie tissulaire invasive, en effet le CMV peut être responsable d'une infection dans les organes cibles sans pour autant être détectable dans la circulation sanguine, et d'autant plus chez les patients séropositifs.(68)

Une invasion tissulaire responsable d'une diarrhée nécessite un examen endoscopique œsogastroduodéal et/ou colique avec réalisation de biopsies. L'examen du tissu au microscope peut permettre la mise en évidence des corps d'inclusion de CMV. Le tissu peut également bénéficier d'une analyse en hybridation in situ, d'une culture rapide, d'immunohistochimie ou de techniques d'hybridation de l'ADN. La PCR ou l'antigénémie positive ne représentent pas des arguments suffisants pour le diagnostic d'une atteinte gastro-intestinale du CMV. (69,70)

Traitement

Le traitement de l'infection à CMV repose sur des agents antiviraux per os tels que le valganciclovir et le letermovir ou bien IV comme le ganciclovir, le cidofovir, le foscarnet et le letermovir. Ces traitements nécessitent une adaptation à la fonction rénale. Le choix de la voie d'administration est guidé par la gravité de la maladie : une forme intraveineuse sera préférée sur une atteinte sur une forme tissulaire invasive avec des symptômes sévères de diarrhée. Le traitement de première intention repose sur le ganciclovir 5mg/kg deux fois par jour et le valganciclovir 900mg deux fois par jour pendant 21 jours. Une résistance du CMV au traitement par valganciclovir a été décrite chez jusqu'à 7% des transplantés d'organes solides, notamment chez ceux ayant reçu une prophylaxie prolongée au valganciclovir et motive un traitement par une molécule de deuxième intention comme le foscarnet. (11,71,72)

Prévention

Il existe un traitement prophylactique de l'infection à CMV indiqué chez les patients les plus à risque de développer une infection : le statut D+/R- justifie d'une prophylaxie pendant trois à six mois après la greffe et le statut D+/R+ une prévention de trois mois.(52)

Le CMV, un indicateur de sur-immunosuppression ?

L'expression des virus du groupe herpesviridae et notamment le CMV et EBV est favorisée dans le contexte de thérapie immunosuppressive qui inhibe la réponse cellulaire des lymphocytes T vis-à-vis de ces virus.

Il est à noter que l'utilisation d'une immunosuppression intense est associée à une augmentation du risque d'infection à CMV. Un monitoring par PCR CMV hebdomadaire, et PCR EBV (dans les situations à risque) est d'ailleurs recommandé en post greffe immédiat.

(70,73,74)

Dans le cas de l'infection à CMV, certains travaux suggèrent qu'un traitement immunosuppresseur moins intensif pendant le traitement anti-CMV permet une éradication plus rapide de la virémie chez les transplantés d'organes solides. Qui plus est, une bithérapie immunosuppressive, par rapport à une trithérapie, ainsi que des dosages sanguins plus faibles des inhibiteurs de la calcineurine (à savoir une tacrolémie inférieure à 5ng/mL ou une ciclosporinémie résiduelle en deçà de 150 ng/mL) sont significativement associés à une éradication plus importante du CMV après 21 jours de traitement anti-CMV.(75,76)

d. Rotavirus

Virologie

Le rotavirus appartient à la famille des Reoviridae. Il se présente sous la forme d'un virus non enveloppé contenant un double brin d'ARN.

Son architecture complexe en forme de roue en microscopie électronique correspond à trois capsides concentriques renfermant 11 segments d'ADN à l'origine du codage de 6 protéines structurales (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7) et 6 non structurales (de NSP1 à NSP6).

La protéine VP6 de la couche intermédiaire de la capside détermine une dizaine de sérogroupes de A à J. Parmi les différents sérogroupes, les seuls responsables des infections de l'Homme sont les sérogroupes A, B et C. Le séro groupe A représente la principale cause d'infection chez l'enfant.(77)

Épidémiologie

La diarrhée liée au rotavirus est une maladie principalement hivernale, elle concerne essentiellement la population pédiatrique puisque presque tous les enfants âgés de trois à cinq ans développent cette infection.(78)

Avant le développement d'un vaccin spécifique, cette infection était responsable d'environ 450 000 décès d'enfants de moins de 5 ans dans le monde chaque année, notamment dans les pays en voie de développement.(79) En effet, les maladies saisonnières sont plus fréquentes dans les pays les moins développés. De plus, l'infection survient à un âge plus jeune dans ces régions du monde entraînant ainsi plus d'hospitalisations des enfants de moins de cinq ans. On dénombre par exemple 43% d'hospitalisation des nourrissons de 8 mois en Afrique contre 23% en Europe.(80)

Facteurs de risque

Dans la population des adultes, on note un taux d'hospitalisation plus important des sujets immunodéprimés et séropositifs au VIH.(81)

Mode de transmission

La transmission de ce virus, exprimé en quantité importante dans les selles lors de l'infection, se fait le plus souvent par voie féco-orale par contact entre personnes ou via des surfaces contaminées, notamment en milieu hospitalier.(77,82)

Symptomatologie

L'infection au rotavirus est responsable d'un tableau de gastro-entérite aiguë durant le plus souvent entre 1 et 5 jours avec des symptômes tels qu'une diarrhée non sanglante, des nausées et vomissements, une légère augmentation des transaminases et une fièvre plus ou moins associés à un syndrome inflammatoire biologique limité. (77,83,84)

La diarrhée liée au rotavirus n'est pas distinguable des autres causes de diarrhée comme le norovirus, l'adénovirus ou l'astrovirus, mais elle présente en général plus de critères de sévérité.

Diagnostic

Son diagnostic peut être supposé sur des contextes épidémiques et de saisonnalité. Lorsqu'une confirmation est nécessaire, l'antigène du virus peut être détecté dans les selles par des techniques ELISA ou d'immunochromatographie.

Dans les études épidémiologiques et des vaccins, le recours à des techniques de RT-PCR est fréquent car il permet une meilleure sensibilité et de déterminer le génotype des virus

impliqués. Qui plus est, la sensibilité de la RT-PCR permet d'élargir la fenêtre de détection du virus : la technique ELISA peut mettre en évidence le virus jusqu'à une semaine après résolution des symptômes, or, l'excrétion virale peut être prolongée de 4 à 57 jours. (77,85,86)

Traitement

Il n'existe aucun traitement viral validé spécifique au rotavirus. La prise en charge consiste surtout en l'administration d'une hydratation précoce à l'aide d'un soluté de réhydratation orale.(87)

Prévention

La prévention de l'infection repose avant tout sur des règles d'hygiène avec le lavage systématique des mains, l'utilisation de solutions hydroalcooliques, la limitation des contacts avec les personnes infectées. Le nourrisson âgé de moins de trois mois semble protégé de l'infection grâce aux anticorps maternels et possiblement à l'aide de l'allaitement.(88)

La vaccination présente une efficacité sur les formes sévères de la maladie de 80 à 90% dans les pays à revenus élevés mais la séroconversion n'est que de 30 à 50% pour certains sérotypes.(89)

La vaccination reste débattue dans le monde, en effet le vaccin semble présenter une efficacité moindre de 30 à 40% dans les pays à faible revenu par rapport aux pays aux revenus plus importants.(90,91)

En France, le Haut Conseil de santé publique recommande l'administration du vaccin vivant atténué par voie orale de l'ensemble des nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois, selon un schéma vaccinal en deux doses (à 2 mois et 3 mois de vie) pour Rotarix® et trois doses (à 2 mois, 3 mois et 4 mois de vie) pour RotaTeq®. Cette vaccination n'est pas recommandée chez l'adulte ou de sujet immunodéprimé. (92) Le principal effet secondaire de cette vaccination est l'augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë dans les 7 jours suivant la première dose de vaccination. Cette politique vaccinale réduirait significativement l'incidence de la maladie et les événements de santé dans la population des vaccinés et des non vaccinés et pourrait être rentable sous certaines conditions.(93)

e. Adénovirus

Virologie

L'adénovirus responsable d'un tableau de gastroentérite aiguë est issu de la famille des Adenoviridae. Il s'agit d'un virus non enveloppé, renfermant de l'ADN double brin linéaire. Il existe à ce jour plus d'une centaine de génotypes différents, répartis en 7 sous-groupes nommés de A à G en fonction des propriétés d'hémagglutination, des similarités génétiques et du potentiel oncogène chez les rongeurs. En fonction de son génotype, l'adénovirus peut, grâce à son tropisme tissulaire, se multiplier dans le tractus digestif, les voies respiratoires ou urinaires, les conjonctives voire engendrer une atteinte multiviscérale. Ce qui explique la multiplicité des tableaux cliniques. Nous pouvons citer les sérotypes 40 et 41 responsables de la majorité des diarrhées à adénovirus chez l'enfant. (94,95)

Épidémiologie

L'infection à adénovirus n'est pas soumise à un phénomène de saisonnalité et elle peut survenir après une primo-infection, une réactivation ou après une transplantation d'organe.(96,97)

Les primo-infections à adénovirus surviennent le plus souvent durant les cinq premières années de vie en raison d'un manque d'immunité humorale. (98) Les infections à adénovirus sont endémiques en population pédiatrique et dans le cas des personnes vivant dans la promiscuité. (96)

Particularités du transplanté

Dans la population des transplantés d'organes solides, les infections à adénovirus semblent également plus fréquentes chez l'enfant : on note par exemple une incidence hépatique entre 3,5 et 38% chez l'enfant contre 5,8% chez l'adulte et un taux d'incidence d'atteinte intestinale et multiviscérale entre 4,3 et 57,1% chez l'enfant.(99–101) Une virémie transitoire et limitée peut être observée au cours de la première année de suivi post transplantation d'organe solide.(102)

Mode de transmission

La transmission de l'adénovirus peut se faire par voie respiratoire après inhalation d'aérosols infectés, inoculation directe dans les conjonctives, contact de personne à personne

ou via une surface contaminée, exposition à du sang, à un tissu infecté ou bien par voie féco-orale.(96) Le délai d'incubation dépend du sérotype et du mécanisme de transmission, il varie en moyenne entre 2 jours et 2 semaines. L'excrétion virale est en général prolongée chez les immunodéprimés alors qu'elle est limitée entre 3 jours et 6 semaines en fonction de la localisation chez l'immunocompétent. (103)

Symptomatologie

L'infection à adénovirus chez les patients transplantés d'organe solide peut être asymptomatique comme être responsable d'un tableau sévère avec des formes disséminées potentiellement léthales. Les manifestations cliniques dépendent des organes atteints et de l'organe transplanté : les patients transplantés hépatiques peuvent présenter une affection respiratoire, gastro-intestinale et urinaire. Ils peuvent aussi présenter un tableau de fièvre, de stomatite, de pneumonie et d'élévation des transaminases. (101)

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque d'infection à adénovirus dans le contexte de transplantation d'organe solide sont l'âge jeune inférieur à 5 ans, le type d'allogreffe (plus à risque en cas de greffe intestinale), le degré d'immunosuppression et une inadéquation sérologique adénovirus entre le receveur et le donneur, bien qu'il n'existe pas de recommandations dans la pratique quotidienne.(99)

Diagnostic

L'adénovirus peut être identifié après détection directe d'antigène, avec des méthodes moléculaires comme la PCR, la culture virale ou via analyse histopathologique. La microscopie électronique et la sérologie sont également disponibles mais ne sont pas utilisées en pratique quotidienne. La mise en évidence par PCR du virus dans les urines, les sécrétions respiratoires ou les selles ne confirme pas l'infection car les patients peuvent porter le virus de manière asymptomatique et prolongée.(96,104)

Les kits de détection rapide des antigènes permettent l'obtention de résultats rapides et spécifiques mais leur sensibilité et spécificité n'a pas été étudiée dans la population des transplantés d'organes solides. Les tests immunoenzymatiques sont également utilisés dans les selles pour un diagnostic rapide d'affection gastro-intestinale.(104)

La PCR est très sensible (la limite inférieure de détection varie de 100 à 1 000 copies/mL) et rapide. Le sérotypage du virus peut être obtenu par séquençage du virus amplifié et peut être informatif dans les enquêtes sur d'éventuelles épidémies.(105)

Dans la population des transplantés de cellules souches, la détection de l'adénovirus dans les selles précède souvent la virémie, ce qui plaide pour un rôle de réservoir du tractus gastro-intestinal précédant la réactivation du virus. Cette séquence et la valeur d'un test prédictif de la virémie par analyse des selles n'ont pas été mises en évidence dans la population des transplantés d'organes solides.(106,107)

L'analyse histopathologique reste le gold standard pour le diagnostic des infections invasives avec la mise en évidence au sein des cellules d'un gros noyau et d'un bord fin de cytoplasme, la présence du virus peut être confirmée par immunohistochimie et par hybridation in situ.(105,107)

Traitement

Le traitement de l'infection à adénovirus chez l'immunodéprimé repose avant tout sur un traitement de support et une réduction de l'immunosuppression sans qu'il existe de consensus précis sur les modifications à apporter au traitement immunosuppresseur.(105)

A ce jour, aucun traitement antiviral n'a bénéficié d'un essai clinique randomisé et n'est donc validé dans l'indication du traitement d'une infection à adénovirus.

Un traitement par cidofovir, un inhibiteur de l'ADN polymérase virale intraveineux, peut être proposé dans les formes graves de l'immunodéprimé. Ce traitement a montré son efficacité dans les tests in vitro sur la plupart des sérotypes mais au prix d'un risque de néphrotoxicité et de neutropénie. Une prodrogue orale du cidofovir nommée brincidofovir semblant comportant moins d'effets secondaires est en cours de développement. La ribavirine et le ganciclovir ne sont pas recommandés dans les guidelines américaines. Le nitazoxanide pourrait être bénéfique dans la population des transplantés d'organe solide présentant une forme entérique de la maladie. Les immunoglobulines intraveineuses sont également une possible solution alternative chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie. L'utilisation d'infusions de lymphocytes T spécifiques de l'adénovirus est également en cours de développement en essai clinique de phase 3. Le niveau de preuve chez les transplantés d'organes solides reste faible pour le moment.(47,105)

Prévention

La prévention de la transmission repose avant tout sur l'hygiène des mains et la précaution gouttelettes et contact en milieu hospitalier. Un vaccin vivant atténué par voie orale visant les sérotypes 4 et 7 est approuvé pour la population militaire aux Etats-Unis entre 17 et 50 ans. Il n'existe pas de recommandations concernant la population transplantée d'organes.(105,108)

f. Astrovirus

Virologie

Les Astroviridae sont des virus non enveloppés contenant un simple brin d'ARN. Ils représentent une des principales causes de diarrhée infectieuse chez l'enfant, la personne âgée et l'immunodéprimé. Les astrovirus peuvent à la fois infecter l'humain comme les animaux domestiques et sauvages. Les virus sont ainsi répartis en deux genres principaux : les *Avastrovirus* et les *Mamastrovirus* touchant respectivement les oiseaux et les mammifères. Certains virus partagent des similitudes entre différentes espèces indiquant une possible transmission croisée.(109,110)

Il existe actuellement 8 génotypes différents de HAstV-1 à 8 différenciés capable d'infecter l'être humain. HAstV-1 est le plus prévalent dans le monde.(111–115)

Épidémiologie

La prévalence de l'astrovirus est d'environ 5% (variation entre 0 et 20% selon les études) dans le tableau de gastroentérite chez l'enfant.

Cette infection, surtout hivernale, concerne principalement des enfants pris en charge à domicile plutôt qu'hospitalisés.(116)

Ces virus ont une prévalence mondiale importante avec un taux d'immunisation contre l'astrovirus de type 1 de 90% à l'âge de 9 ans et plus.(109,117–119)

Les cas se manifestent avant tout de manière sporadique à la différence du norovirus qui lui est responsable d'épidémies mondiales.(116)

Mode de transmission

L'astrovirus est essentiellement transmis par voie féco-orale dans les pays développés. Le virus a également montré sa stabilité dans l'environnement et les eaux usées et représenterait un autre mode de contamination dans les pays défavorisés.

Plus rarement, les astrovirus ont été impliqués dans des épidémies alimentaires, le plus souvent à partir de mollusques, les salades vertes et les fruits rouges arrosés avec des eaux contaminées.

Enfin, l'astrovirus peut être transmis par une surface contaminée : les virus peuvent classiquement survivre pendant au moins deux jours à température ambiante dans des matériaux non poreux comme des carreaux de toilettes et pendant au moins une semaine dans des matériaux poreux tels que du papier toilette et du linge de lit. (116,120,121)

Symptomatologie

L'astrovirus est classiquement responsable chez l'enfant âgé de deux à cinq ans d'un tableau de gastroentérite avec une diarrhée hydrique durant deux à trois jours. Il est rapporté moins de vomissements que lors d'une infection à rotavirus ou norovirus.

La présence du virus dans les selles en l'absence de symptômes est également possible et a été mise en évidence chez l'enfant.(116,122–124) Ainsi, il est relevé un taux de positivité d'environ 4% et jusqu'à 20% de RT-PCR parmi les patients asymptomatiques de cette population.(116,125–127)

Les infections les plus sévères chez l'adulte ont été consignées chez les patients âgés et les immunodéprimés. Dans ce groupe de patients, les symptômes digestifs sont plus sévères et prolongés et des formes extra digestives tels qu'une virémie sont possibles.(128,129)

Enfin, il a été rapporté au moins neuf cas de méningites et d'encéphalites, principalement chez des patients immunodéprimés, pour lesquels un lien causal avec l'astrovirus a été suspecté.(109,130,131)

Diagnostic

La méthode utilisée en pratique courante pour la mise en évidence et la quantification de l'astrovirus est la RT-PCR en raison de sa haute sensibilité et sa spécificité, son délai rapide d'exécution et sa capacité à mettre en évidence d'autres agents infectieux.

Récemment ont été commercialisés des tests d'immunochromatographie rapides revendiquant une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Ces tests sont en cours d'évaluation, mais leur développement est freiné par l'usage des techniques de diagnostic moléculaire. (132–135)

Traitement et prévention

Il n'y a pas de traitement spécifique ou préventif de l'astrovirus, la prise en charge repose essentiellement sur la réhydratation per os voire intraveineuse en fonction de la sévérité. Les patients immunodéprimés présentant une diarrhée persistante ou une forme sévère peuvent recevoir des immunoglobulines intraveineuses bien que le niveau de preuve d'efficacité soit faible.(116,136)

g. Sapovirus

Virologie

Le sapovirus appartient à la famille des Caliciviridae tout comme le norovirus. Le virus contient un simple brin d'ARN de sens positif. Il est non enveloppé.(137)

Ce virus a été mis en évidence chez différentes espèces de mammifères comme le porc, l'otarie, le chien, la chauve-souris. La transmission de l'animal à l'humain n'a pas été mise en évidence.

Le sapovirus est considéré comme l'une des principales étiologies de diarrhée infantile.

Il existe une vingtaine de génogroupes différents du virus. Les génogroupes GI, GII, GIV et GV infectent uniquement l'homme.

Au sein de ces génogroupes, a été identifiée une vingtaine de variants génétiques dénommés génotypes. Dans le monde, le génotype le plus fréquemment identifié est GI.1.(138–140)

Chez les patients symptomatiques comme asymptomatiques, le génotype GI.1 est majoritairement retrouvé, il concerne entre 18 et 75% des infections à sapovirus. Il est suivi de GI.2, GII.1 et GII.2.(138)

Contrairement au norovirus, le sapovirus n'est pas à l'origine d'épidémies mondiales, cela étant probablement lié à la diversité génétique limitée de ce virus.(141)

Épidémiologie

Le sapovirus est responsable de cas sporadiques comme d'épidémies locales de diarrhée aiguë. La plupart des épidémies ont été rapportées à partir de centres de soins, de crèches, d'institutions militaires ou scolaires de pays aux revenus élevés.

Cet agent infectieux est retrouvé dans 1 à 17% des cas de diarrhée aiguë dans le monde et 10% des enfants de moins de 18 ans hospitalisés ou consultants pour diarrhée aux Etats-Unis. (138,142)

Une détection plus importante du virus chez les enfants vivant dans des pays à faible et à moyen revenus a été rapportée au cours des dernières années. Cette tendance peut être expliquée par les progrès réalisés en matière d'analyse moléculaire mais aussi par le déploiement de la vaccination contre le rotavirus entraînant une augmentation de la proportion des cas de diarrhée à sapovirus. (138,143)

La plupart des études incluant des sujets asymptomatiques relèvent des taux de détection plus faibles du sapovirus par rapport aux individus symptomatiques. (138,142,144–147)

Mode de transmission

Le sapovirus se transmet par voie féco-orale par contact de personne à personne, pollution des eaux potables et des aliments, notamment via les fruits de mer. (148–152)

L'excrétion virale a été mesurée à un délai médian d'environ 18,5 jours chez l'enfant. Il n'y avait pas de différence de durée d'excrétion entre une forme symptomatique ou non. (153)

Symptomatologie

L'infection au sapovirus peut entraîner une diarrhée, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales et de la fièvre. Ces symptômes sont généralement résolutifs en une semaine. Le sapovirus provoquerait moins de vomissements que le norovirus et moins de fièvre que le rotavirus. (147,154,155)

Particularités du transplanté

Le sapovirus a été mis en évidence dans des cas de diarrhée chronique, notamment chez des patients immunodéprimés. (156,157)

Chez les transplantés rénaux, il a été mis en évidence des complications à type d'insuffisance rénale aiguë et d'élévation de la tacrolémie chez les patients traités par tacrolimus. (158)

Diagnostic

En pratique courante le diagnostic biologique n'est pas exécuté en raison du coût du test et de la difficulté d'accès dans la plupart des pays. De plus, dans la plupart des cas, le diagnostic de sapovirus ne modifie pas la prise en charge clinique.

La RT-PCR est la méthode de choix pour le diagnostic du sapovirus grâce au développement d'amorces de plus en plus sensibles. Elle est surtout utilisée dans les études épidémiologiques et peut également permettre le génotypage du virus.(138,140,143,159,160)

A noter que le recours à la microscopie électronique est parfois nécessaire pour la mise en évidence de nouveaux variants non détectés par les techniques de RT-PCR.(161)

Traitement et prévention

Il n'existe pas de traitement spécifique ou préventif du sapovirus, la prise en charge repose essentiellement sur la réhydratation per os voire intraveineuse en fonction de la sévérité. La prévention se base sur le lavage des mains, la limitation des contacts avec les personnes infectées et le matériel souillé par les selles ou le vomi. Il n'existe actuellement aucun vaccin spécifique du sapovirus.(138)

Le niveau de protection apporté par l'allaitement maternel manque pour le moment de preuves.(162)

h. Thérapeutiques immunosuppressives

Mycophenolate Mofétil

Le MMF est un médicament de la classe des antimétabolites. Il réprime la prolifération des lymphocytes T et B en inhibant une voie purique nécessaire à la division cellulaire. (163)

Il est le traitement immunosuppresseur pour lequel l'incidence de la diarrhée est la plus élevée. Cela étant lié à sa toxicité directe, dose dépendante sur les entérocytes.(164,165)

On dénombre ainsi des effets indésirables digestifs liés au MMF chez environ 20 à 30% des patients transplantés hépatiques.(166,167)

Approximativement un tiers des patients traités par MMF bénéficie d'une modification de posologie en raison d'une diarrhée.(13)

Cette diarrhée semble être moins prévalente, autour de 15%, lorsque le traitement est utilisé par la suite en monothérapie.(168)

Inhibiteurs de la calcineurine

Les anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) se lient sur des récepteurs intracytosoliques spécifiques : la cyclophiline pour la ciclosporine et la FKBP12 pour le tacrolimus. Le complexe « récepteur-anticalcineurine » inhibe une autre protéine intracytosolique : la calcineurine. Cela entraîne l'inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T.(169,170)

C'est aujourd'hui le traitement par tacrolimus qui est préféré à la ciclosporine compte tenu de taux de rejet inférieurs sous ce traitement, on note également sous tacrolimus une réduction des taux de perte du greffon et une réduction de la mortalité à un et trois ans.(171,172)

Le tacrolimus présente également des effets indésirables gastro-intestinaux chez les transplantés d'organes solides, tels que diarrhée, nausée et constipation. La diarrhée est présente entre 22% et 72% des greffés du foie, la prévalence de la nausée est comprise entre 17 et 46%. La constipation quant à elle est présente chez 31 à 35% des sujets et l'anorexie dans 34% des cas.(173–176) La diarrhée induite par le traitement s'explique par l'effet macrolide du tacrolimus ayant pour conséquence une accélération du transit.(177)

La ciclosporine, semble être moins responsable de diarrhées que le tacrolimus. Les études estiment la prévalence de la diarrhée sous ciclosporine entre 27 et 47% chez les transplantés hépatiques.(176,178) La formulation plus récente, par microémulsion présente des effets secondaires comparables.(179–181)

Inhibiteurs m-TOR

Les inhibiteurs m-TOR couramment utilisés sont le sirolimus et l'évérolimus. Ils fonctionnent par blocage de la production de l'interleukine-2 tout comme le tacrolimus mais en agissant plus tard dans le cycle cellulaire.(182) La diarrhée est retrouvée chez 14 à 42% des patients transplantés d'organes solides avec un effet dose dépendant. (183–186)

D'autres effets indésirables tels que les ulcérations orales, les douleurs abdominales, la nausée et les vomissements sont également possibles.(187) La diarrhée induite par le traitement reste en général bien tolérée par les patients mais dans certains cas la sévérité peut justifier de

l'arrêt du traitement. Cette diarrhée pourrait être liée à une proximité structurelle avec les macrolides et une atrophie villositaire jéjunale induite.(188–190)

i. Autres causes de diarrhée

La maladie greffon versus hôte (GVHD)

La GVHD est une cause rare difficile à traiter et associée à une forte mortalité. Elle se déclare le plus souvent entre deux et six semaines après la transplantation. Les symptômes peuvent comporter fièvre, pancytopénie, manifestations cutanées et diarrhée sévère. Le traitement consiste généralement en une augmentation de l'immunosuppression et administration de facteur de croissance pour lutter contre les cytopénies.(12)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont rarement de forme de novo post greffe, elles sont le plus souvent préexistantes à la greffe.(59)

L'incidence annuelle des MICI de novo dans la population des transplantés d'organes solides reste cependant plus importante que dans la population générale avec 206 cas pour 100 000 parmi les transplantés d'organes solides contre 20 cas pour 100 000 individus dans la population générale.(191) Cela s'explique notamment par la forte association entre la cholangite sclérosante primitive et l'hépatite auto-immune avec les MICI.(192) Il est à noter que le risque de MICI de novo après une transplantation hépatique pour CSP est plus faible que le risque de nouvelles poussées de MICI (10% vs 11% à 5 ans et 14% vs 30% à 10 ans, respectivement).(193)

En effet, les MICI préexistantes présentent souvent des poussées dans les suites de la transplantation hépatique pour une CSP ou une HAI. Une étude a mis ainsi en évidence une nécessité d'escalade du traitement médical ou de colectomie dans la moitié des cas.(194)

Le traitement par tacrolimus, une maladie active au moment de la transplantation, un diagnostic récent de MICI sont des facteurs de risque de récurrence de la maladie en post transplantation hépatique. Au contraire, l'utilisation de dérivés salicylés et de l'azathioprine ont été identifiés comme facteurs protecteurs.(195,196)

Le mécanisme à l'origine des cas de MICI de novo n'est pas parfaitement élucidé. Le traitement médicamenteux pourrait altérer la flore intestinale provoquant une dérégulation de la fonction

immunitaire intestinale qui, chez un patient génétiquement prédisposé, pourrait amorcer la MICI.(197)

Les lymphoproliférations post transplantation (PTLD)

Le contexte d'immunosuppression chronique et l'infection au virus EBV représentent des facteurs de risque de développement de maladies lymphoprolifératives post transplantation.

Le PTLD complique environ 3% des transplantations hépatiques des adultes et 10% des cas dans la population pédiatrique. La maladie se déclare souvent sous forme d'un syndrome mononucléosique, la diarrhée est associée à des signes généraux comme la fièvre et l'anorexie. Les symptômes gastro-intestinaux peuvent être isolés dans environ 30% des cas notamment sous forme de saignement digestifs, d'anémie, d'hypoalbuminémie, de diarrhée chronique et douleurs abdominales.(12,198,199) Le diagnostic doit rapidement être évoqué devant l'association de ces symptômes et mener à la réalisation de biopsies endoscopiques du tractus digestif supérieur et inférieur.(200) Le traitement repose sur une réduction de l'immunosuppression, une chimiothérapie associée à du rituximab, une radiothérapie, une thérapie cellulaire ou une combinaison de ces traitements. Un traitement antiviral par aciclovir peut être employé contre la réplication d'EBV.(188,201)

Cancer colorectal

Un cancer colorectal peut parfois être responsable d'un tableau de diarrhée, d'autant plus que les patients transplantés hépatiques sont plus à risque d'adénome colorectal (202). Le risque est majoré si la maladie hépatique est accompagnée d'une MICI (203) et surtout dans le cas d'une MICI associée à une cholangite sclérosante primitive.(204,205) L'acide ursodesoxycholique pourrait avoir un rôle préventif du cancer colorectal chez les patients présentant une rectocolite hémorragique et une cholangite sclérosante primitive mais cela ne dispense pas d'une surveillance endoscopique annuelle dans cette situation et ce même après la transplantation hépatique. (206,207)

j. Prise en charge de la diarrhée chez le patient transplanté

A ce jour, il n'existe pas de recommandation de prise en charge de la diarrhée s'appliquant spécifiquement aux patients greffés du foie. L'American Society of Transplantation

Infectious Diseases a émis des recommandations concernant les patients transplantés d'organes solides selon l'algorithme suivant (11) :

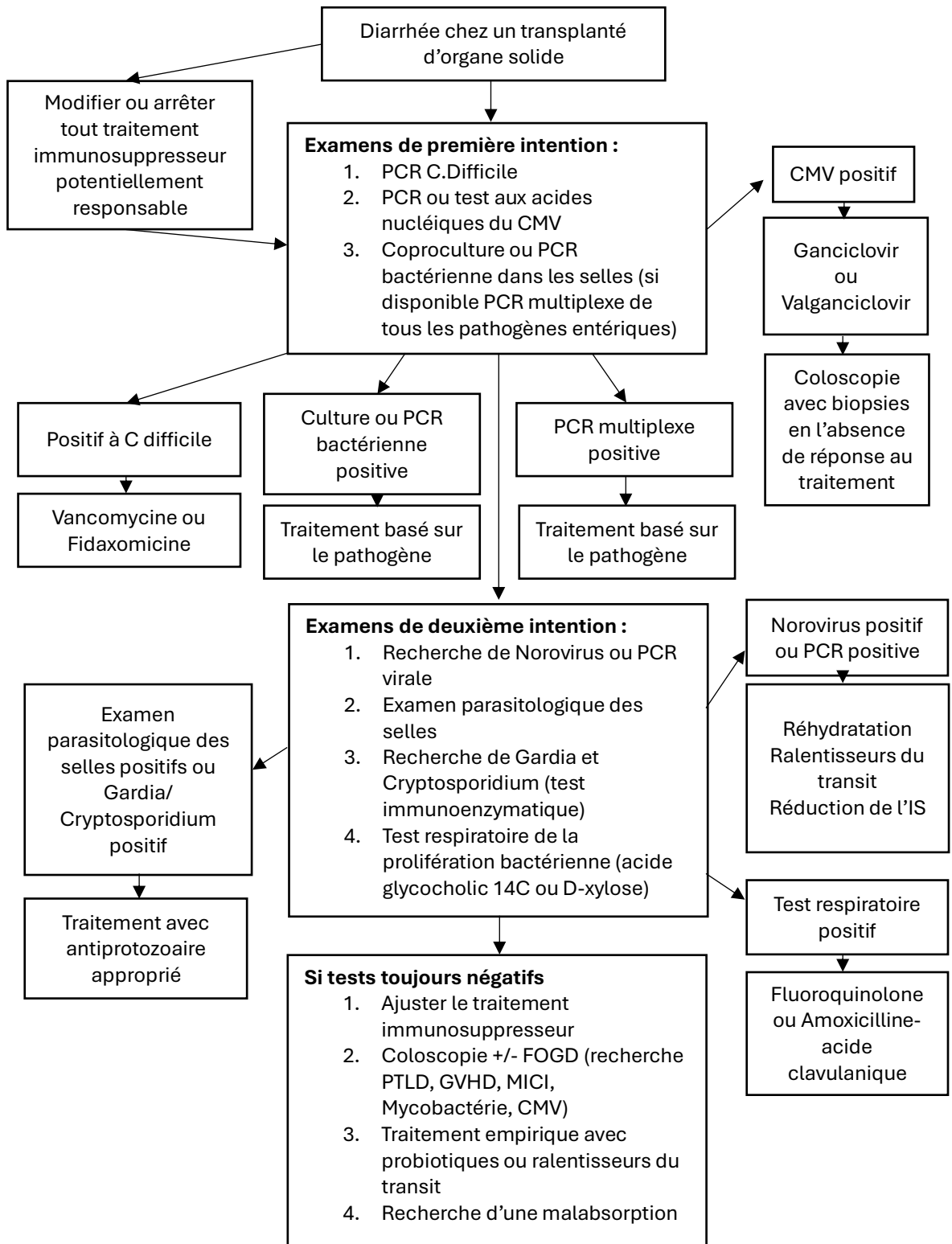


Figure 1 : Algorithme proposé par l'American Society of Transplantation Infectious Diseases pour le diagnostic de la diarrhée post-transplantation

3. Enjeux des affections digestives chez les patients transplantés

a. Impact en termes de morbi-mortalité et qualité de vie

La diarrhée chez les patients transplantés d'organes solides est responsable d'une morbidité et une mortalité importante. Elle peut être à l'origine d'une déshydratation, d'une dysfonction du greffon, d'une augmentation de la toxicité médicamenteuse et donc des hospitalisations.(208)

La toxicité médicamenteuse se retrouve notamment chez les patients traités par inhibiteurs de la calcineurine, ceux-ci vont en effet être plus sujets à développer une toxicité rénale dans le contexte de déshydratation.(173)

Certaines cohortes de patients transplantés rénaux dénombrent par exemple dans un contexte de diarrhée aiguë jusqu'à 91,4% de dysfonction rénale, 48,2% de lésions chroniques de l'allogreffe et 14,1% de rejet aigu et/ou chronique.(209)

Bien que les symptômes digestifs soient fréquents post transplantation hépatique, il existe peu de données concernant leur retentissement sur la qualité de vie des patients.(210–213)

b. Influence du traitement immunosuppresseur

L'immunosuppression dans le contexte de la transplantation du foie est un challenge constant. Une immunosuppression idéale emploie une dose minimale efficace pour prévenir le rejet tout en limitant les effets secondaires, à savoir : l'altération de la fonction rénale, le cancer de novo, le syndrome métabolique et les complications infectieuses.(214)

Bien que de nombreuses étiologies de diarrhée soient communes entre les non transplantés et les transplantés d'organes solides, ces derniers sont davantage sujets à des infections opportunistes dans le contexte d'immunosuppression. Ils sont plus enclins au développement de diarrhée chronique (par exemple à Norovirus) et peuvent développer une diarrhée médicamenteuse (par exemple au Mycophenolate Mofétil).(2)

En pratique, la distinction entre la cause infectieuse et celle liée à l'immunosuppression n'est pas toujours aisée et peut complexifier la prise en charge.(215)

L'infection virale digestive chronique des transplantés peut se manifester sous forme de diarrhée chronique ou d'une excrétion asymptomatique en conséquence de l'absence de clairance suffisante du virus. L'infection chronique au norovirus a été particulièrement étudiée chez les transplantés rénaux, notamment à la recherche d'éléments physiopathologiques

expliquant l'échappement chronique au système immunitaire. (216,217)

Les données concernant les patients transplantés hépatiques sont moins nombreuses et plus anciennes.(12,218)

c. Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre travail étaient de déterminer la prévalence des virus (adéno-, rota-, astro-, sapo- et norovirus) dans les selles de patients transplantés hépatiques, d'identifier les facteurs de risque ainsi que rechercher une association éventuelle avec des symptômes digestifs.

II. Méthode

1. Population de l'étude

Nous avons mené une étude transversale observationnelle nommée VIROSTRA de novembre 2023 à juin 2024 au CHU de Rouen parmi les patients transplantés hépatiques âgés de 18 ans et plus se présentant en consultation de suivi avec leur hépato-gastro-entérologue référent.

2. Mode de recrutement

La majorité des patients transplantés hépatiques suivis au CHU de Rouen, adressés par leur hépatologue référent rouennais, ont bénéficié de la greffe au CHU de Lille.

Cent trente-neuf patients ont été contactés environ deux à trois semaines en amont de la date de leur consultation par téléphone. En cas de non-réponse, un message explicatif était laissé sur leur répondeur.

Il était proposé aux transplantés hépatiques, s'ils exprimaient leur accord oral, de se procurer un récipient stérile pour le recueil des selles soit dans le service de consultation au CHU, en pharmacie ou en laboratoire d'analyse médicale.

L'échantillon de selles, conservé au réfrigérateur après le prélèvement, devait dater de moins de 48 heures et dans l'idéal moins de 24 heures avant la consultation.

Les patients étaient également informés qu'un questionnaire leur serait remis au moment de la réception de l'échantillon au CHU.

En cas de non-participation à l'issue de la consultation et en l'absence de refus exprimé, la participation à l'étude était à nouveau proposée avant la consultation suivante.

À la suite de ce processus de recrutement, soixante-treize patients ont participé à l'étude.

3. Données recueillies

A partir des dossiers médicaux des patients, étaient recueillis : l'âge à la consultation, le sexe, le poids, la taille, l'IMC, la présence d'un diabète, la fonction rénale, la consommation d'alcool en grammes par semaines, le nombre de cigarettes par jour, le diagnostic d'une MICI, le diagnostic d'une insuffisance pancréatique exocrine, l'indication à la greffe, la présence et le type de cirrhose sur le foie natif, la récurrence d'une cirrhose sur le greffon, le nombre de transplantations hépatiques, l'ancienneté de la greffe en années, la greffe d'autres organes et le statut donneur et receveur CMV.

Le compte rendu de la dernière consultation permettait d'obtenir des renseignements sur le traitement immunosuppresseur et les taux résiduels de tacrolimus, ciclosporine et évérolimus lorsque disponibles ainsi que les médicaments habituels pourvoyeurs de diarrhée.(219–221) Les résultats d'une coproculture ou d'une recherche de clostridioides difficile au cours des trois derniers mois et les résultats des PCR EBV et CMV réalisées au cours des trois derniers mois étaient également recueillis.

4. Outils diagnostiques

a. Questionnaire

Au moment du recueil de l'échantillon de selles, était remis un questionnaire aux patients par les infirmières de consultation ou l'infirmière coordinatrice de greffe hépatique. Celui-ci était complété sur place par les patients volontaires. (Cf annexe 1) (222)

b. Test rapide antigénique

Les échantillons de selles, une fois acheminés au laboratoire de virologie du CHU de Rouen, étaient orientés selon un circuit spécifique. Les échantillons bénéficiaient de la réalisation du test antigénique avant congélation dans l'attente de la réalisation du test PCR et RT-PCR.

Le test antigénique RIDA®QUICK Rotavirus/Adenovirus Combi, est un test immunochromatographique. Il nécessitait tout d'abord une dilution à 10% de l'échantillon

dans un tampon d'extraction avant une centrifugation à 1 600g puis une sédimentation. Le surnageant était ensuite prélevé à la pipette et déposé dans l'ouverture de la cassette.

La cassette du test est recouverte d'anticorps monoclonaux dirigés contre les deux virus, ils sont couplés à des particules de latex rouges (spécifiques au rotavirus) ou bleues (spécifiques à l'adénovirus). Ainsi, lors de la lecture de la cassette par le technicien du laboratoire à 5 minutes du dépôt de l'échantillon sur celle-ci, devait apparaître une bande de contrôle verte, signifiant la validité du test plus ou moins associée à une bande rouge et/ou bleue en cas de positivité aux virus.

Les performances diagnostiques du test annoncées par le fabricant en comparaison avec un test ELISA vendu dans le commerce sont respectivement pour l'adénovirus et le rotavirus les suivantes : sensibilité 90% et 100%, spécificité 100% et 99%, valeur prédictive positive 100% et 99,1%, valeur prédictive négative 99,5% et 100%.

c. Test (RT-)PCR

Les échantillons de selles bénéficiaient à leur arrivée au laboratoire d'une dilution avant centrifugation à 16 000g. Ils étaient congelés à une température de -80°C.

Après décongélation, les échantillons passaient par une étape d'extraction du matériel génétique avant une amplification de celui-ci.

La technique employée était celle d'une RT-PCR en temps réel par plaques, en utilisant la réaction de transcriptase inverse pour convertir l'ARN des norovirus GI, norovirus GII, rotavirus, astrovirus et sapovirus en ADN complémentaire (ADNc). Une réaction en chaîne par polymérase amplifiait les séquences cibles spécifiques des virus. Enfin, des sondes cibles marquées par fluorescence permettaient la détection de l'ADN de l'adénovirus et l'ADNc amplifié.

Les kits FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 et FlexStar® HAdV & HAdV & SaV RT-PCR Detection Mix 1.5 en combinaison avec le FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5 ont été utilisés pour cette étude.

D'après le fabricant, les performances diagnostiques du test Norovirus et rotavirus sont comparables avec une sensibilité et une spécificité proches de 100% par rapport à un autre kit (RT-)PCR bénéficiant du marquage CE.

Les résultats des PCR positives étaient exprimés en unité de Ct : le cycle seuil ou valeur Ct désigne le nombre de cycles d'amplification nécessaires pour produire suffisamment de

copies d'ADNc ou ADN viral permettant sa détection. Lorsque la quantité d'ADNc ou ADN viral dans l'échantillon du patient est élevée, le signal est détecté après un nombre réduit de cycles, ce qui se traduit par une valeur Ct « faible ». À l'inverse, si l'échantillon contient peu de matériel génétique, un plus grand nombre de cycles est requis. Ainsi, une valeur Ct faible indique une charge virale élevée, tandis qu'une valeur Ct élevée suggère une charge virale faible.

5. Méthodes statistiques

Les résultats sont exposés sous forme de valeur absolue et de pourcentage ou de moyenne \pm écart type.

Les comparaisons statistiques ont été réalisées grâce au test du Khi2 pour les variables qualitatives et à l'aide du test u de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Tout d'abord, un test unilatéral à droite de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer quantitativement le nombre de selles par jour et la tacrolémie résiduelle entre les patients positifs et négatifs. Ensuite, un test bilatéral de Mann-Whitney a été employé pour comparer les âges moyens et l'ancienneté de la greffe.

Enfin, un test de corrélation de Pearson a été manié à la recherche d'une corrélation entre l'ancienneté de la greffe et la diminution du taux résiduel d'immunosuppresseurs.

Le risque de première espèce (alpha) adopté pour ces tests a été fixé à 5%. Ainsi, un test statistique est considéré comme statistiquement significatif lorsque la p value (p) est inférieure à 0,05.

III. Résultats

1. Recrutement des participants

La figure ci-dessous illustre les réponses reçues et la participation lors du recrutement téléphonique des patients :

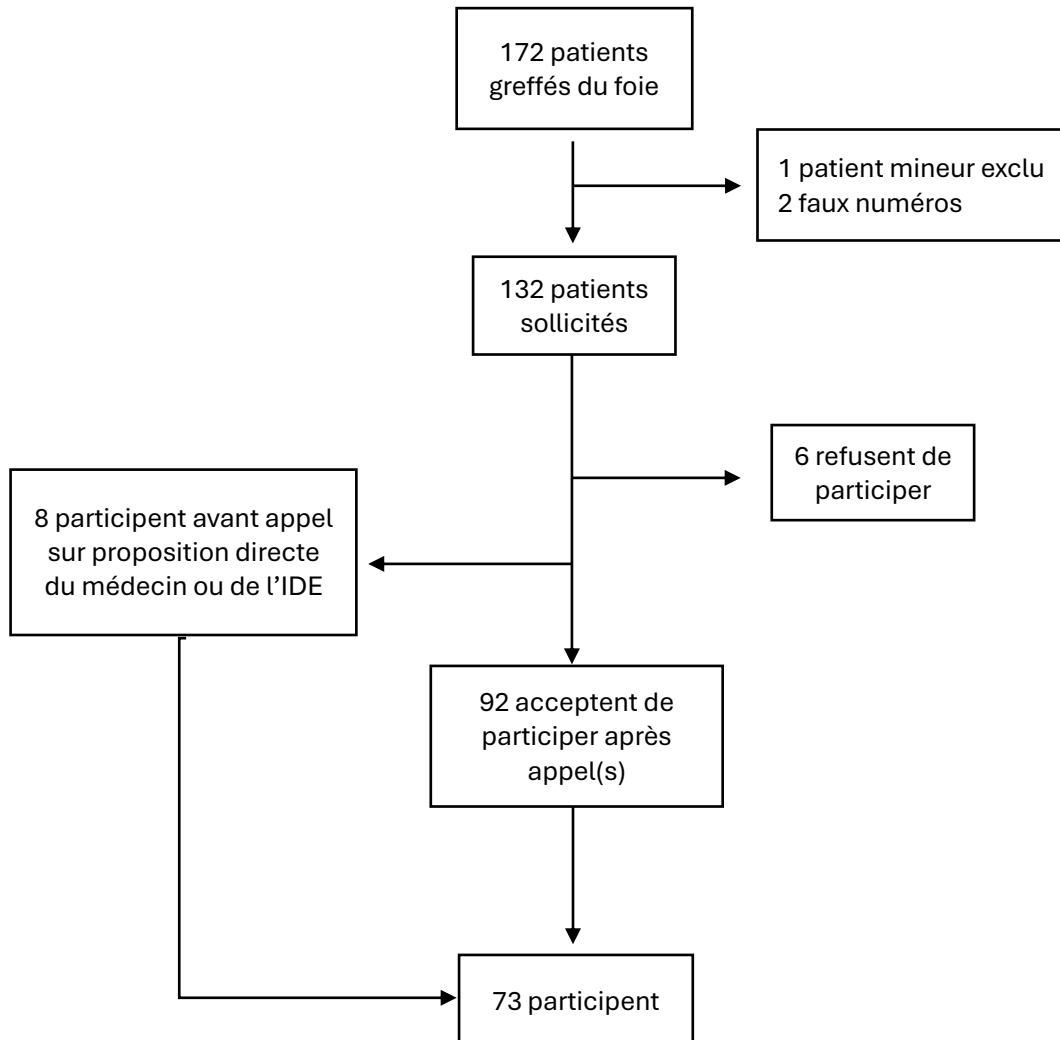


Figure 2 : Recrutement téléphonique des patients

Cent soixante-douze patients suivis en consultation de suivi de greffe hépatique ont été identifiés. Un patient, dont l'âge était inférieur à 18 ans, n'a pas été invité à participer à l'étude.

Lors de l'appel, deux à trois semaines en amont de la consultation, la majorité des patients (n=65) a reçu un message sur répondeur expliquant les modalités de l'étude. Le taux de participation suite au dépôt d'un message sur le répondeur était alors de 37%. Soixante-deux patients ont exprimé leur accord pour participer à l'étude puis 36 ont participé soit 58% d'entre eux. Parmi les motifs invoqués justifiant la non-participation après acceptation,

figuraient notamment l'irrégularité du transit et la constipation compliquant l'obtention de selles datant de moins de 48 heures. Était également évoquée la distance kilométrique avec le CHU complexifiant la conservation des échantillons à basse température.

Quatre patients ont exprimé d'emblée leur refus de participation. Enfin, 8 patients ont participé à l'étude avant réception de l'appel téléphonique en raison d'une information donnée au cours d'une hospitalisation ou d'une précédente consultation.

Une seconde sollicitation téléphonique a été réalisée avant une nouvelle consultation, en cas de non-participation à la précédente, ayant permis l'obtention de cinq participations supplémentaires. Au total, 73 patients ont participé à l'étude.

2. Caractéristiques des participants

Les caractéristiques des patients participants à l'étude sont résumées dans le tableau suivant :

Caractéristiques des participants n=73 (%)	
Âge moyen (en années)	61,04 ± 12,74
Sexe	Féminin : 22 (30,1%) Masculin : 51 (69,9%)
IMC moyen (kg/m ²)	27,4 ± 5,38
Diabète	20 (27,4%)
Fonction rénale	Inconnue : 1 (1,4%) Normale : 17 (23,3%) Insuffisance rénale chronique de stade 1 et 2 : 22 (30,1%) Insuffisance rénale chronique de stade 3 à 5 : 33 (45,2%)
Consommation d'alcool	2 (2/58=3,4%)
Tabagisme actif	6 (6/60 =10%)
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	Maladie de Crohn : 2 (2,7%) Rectocolite hémorragique : 5 (6,8%)
Transplantation d'organes solides	Greffe hépatique seule : 70 (95,9%) Greffe hépatique et rénale : 3 (4,1%)
Nombre de transplantations hépatiques	1,10 ± 0,34

Temps moyen écoulé depuis la dernière transplantation hépatique (en années)	8,5 ± 6,74
--	------------

Tableau 3 : Caractéristiques des participants

Les participants à l'étude présentent un âge moyen de 61,04 ans. Ils sont en majorité de sexe masculin avec un IMC moyen à 27,4. Environ un quart d'entre eux sont diabétiques. Plus de 75% d'entre eux ont développé une insuffisance rénale chronique.

La transplantation hépatique était majoritairement unique, la dernière greffe datait en moyenne de 8,5 ans. La présence d'une insuffisance pancréatique exocrine n'a pu être déterminée par manque de données disponibles.

3. Caractéristiques de la transplantation

a. Indication à la transplantation hépatique

La figure ci-dessous illustre les indications à la transplantation hépatique :

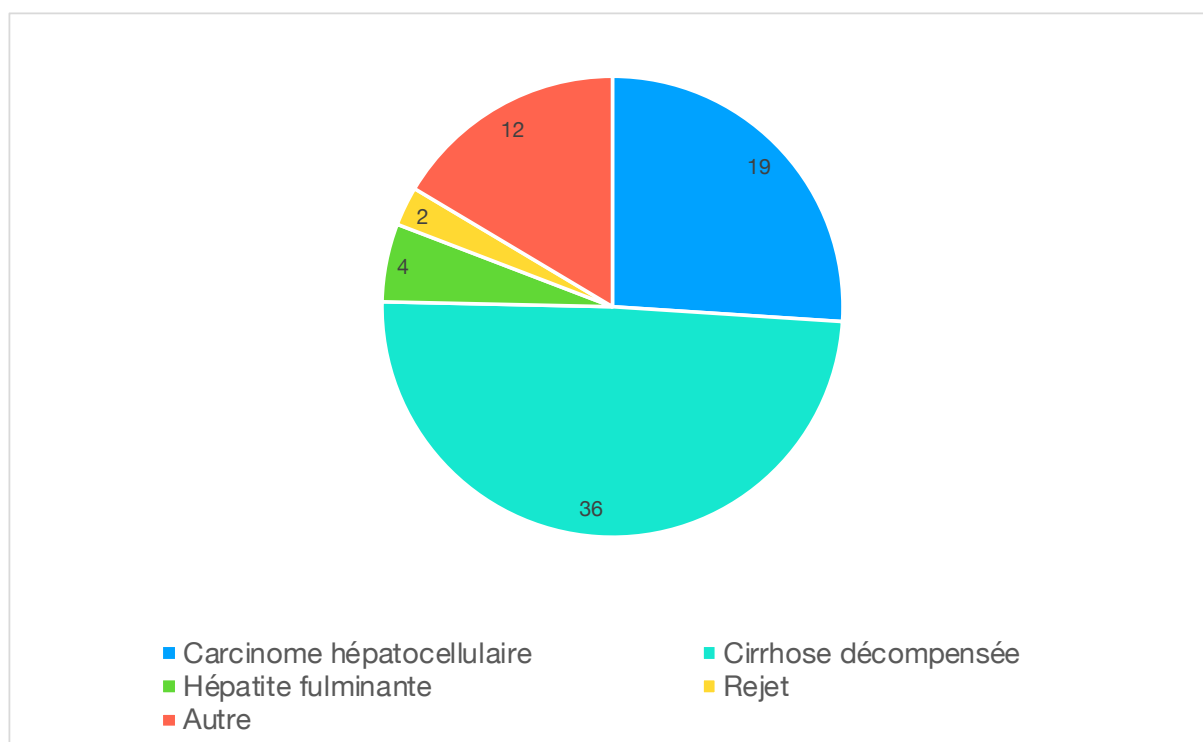


Figure 3 : Indication à la transplantation hépatique

La principale indication à la transplantation hépatique correspondait à la cirrhose décompensée pour presque la moitié des patients, cette indication inclut les cirrhoses de

toutes étiologies ainsi que les hépatites alcooliques aiguës (n=2). La seconde indication la plus fréquente était le carcinome hépatocellulaire dans plus d'un quart des transplantations. Viennent ensuite d'autres indications plus rares regroupées sous le qualificatif « Autre » à savoir l'atrésie des voies biliaires, la polykystose hépatorénale, la cholangite ischémique, l'hypertension portale non cirrhotique, le syndrome hépato-pulmonaire, l'hépatoblastome et le syndrome de Crigler-Najjar. Enfin, l'hépatite fulminante puis le rejet étaient les indications les plus rares de notre cohorte.

b. Histologie du foie natif

La présence d'une maladie cirrhotique, sur le foie natif du patient, est représentée dans le tableau suivant :

Cirrhose sur le foie natif n=73 (%)	
Liée à l'alcool	22 (30,1%)
Mixte	15 (20,5%)
Post virale	7 (9,6%)
Auto-immune (cirrhose AI, CBP, overlap syndrome)	5 (6,8%)
Dysmétabolique	4 (5,5%)
Cirrhose biliaire secondaire	2 (2,7%)
Cirrhose d'étiologie indéterminée	1 (1,4%)
Absence de cirrhose	17 (23,3%)

Tableau 4 : Cirrhose sur le foie natif

La greffe intervenait majoritairement sur un foie cirrhotique dans plus de trois quarts des cas. L'analyse histologique et l'histoire de la maladie permettaient de conclure à une cirrhose liée à une consommation excessive en alcool chez au moins 30% des patients. La seconde étiologie de cirrhose mêlait la consommation excessive d'alcool et une cause dysmétabolique puis se dégageaient la cirrhose post virale C (n=6) puis B (n=1).

c. Cirrhose sur le greffon

Une cirrhose a été identifiée sur trois greffons. Les étiologies identifiées étaient : liée à une consommation excessive en alcool, dysmétabolique et enfin dysmétabolique et post VHE.

4. Thérapeutiques médicamenteuses

a. Traitement immunosuppresseur

Schéma thérapeutique

La figure ci-dessous résume le schéma thérapeutique immunosuppresseur employé chez les patients :

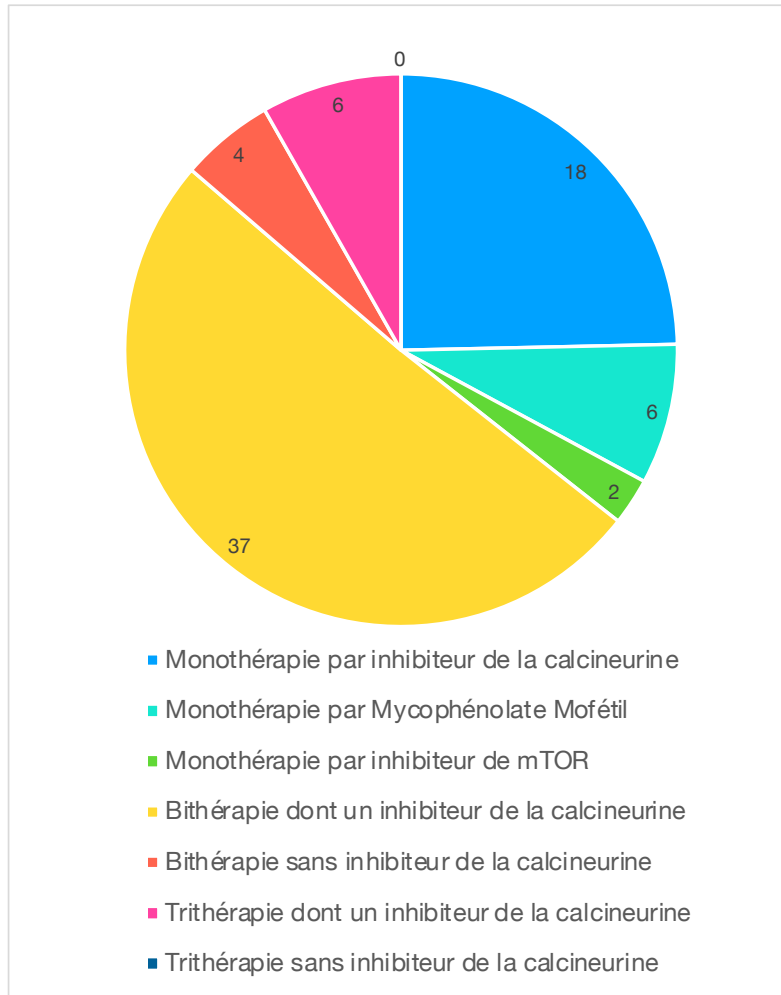


Figure 4 : Schéma immunosuppresseur

La moitié des patients bénéficient d'une bithérapie comportant un inhibiteur de la calcineurine : la bithérapie la plus représentée était celle du tacrolimus associé au mycophenolate mofétil (n=26) puis le tacrolimus combiné à l'évérolimus (n=6).

La monothérapie par inhibiteur de la calcineurine correspond au deuxième schéma le plus retrouvé notamment par tacrolimus (n=13) puis ciclosporine (n=5). Enfin, le schéma par trithérapie était le moins représenté, il correspondait le plus souvent à l'association entre le tacrolimus, le mycophenolate mofétil et la corticothérapie (n=5).

À partir des dossiers médicaux, nous avons identifié la nécessité de remplacer le mycophénolate mofétil par l'évérolimus chez un patient en raison de la diarrhée induite par le traitement. Trois autres patients ont bénéficié d'une réduction de la posologie de MMF, tandis qu'un dernier a dû arrêter complètement ce traitement pour les mêmes raisons. Le remplacement du MMF par l'évérolimus a également pu être justifié dans trois cas par des réactivations répétées du CMV, et dans un autre cas par la survenue de cytopénies. Au total sept patients bénéficiaient d'une corticothérapie soit 9,6% d'entre eux. La posologie moyenne était alors de $5,71 \pm 1,89$ mg.

Taux résiduels

Les taux résiduels des traitements immunosuppresseurs étaient disponibles chez 86,8%, 50% et 66,7% des patients sous tacrolimus, ciclosporine et évérolimus respectivement. Les concentrations résiduelles moyennes, lors de la dernière consultation, au moment du recueil des selles sont présentées dans le tableau suivant :

Concentrations résiduelles moyennes des immunosuppresseurs	
Tacrolémie résiduelle moyenne (ng/mL) (n=46)	5,20 ± 2,44
Ciclosporinémie résiduelle moyenne (ng/mL) (n=4)	66,25 ± 33,3
Évérolémie résiduelle moyenne (ng/mL) (n=8)	5,05 ± 1,73

Tableau 5 : Concentrations résiduelles moyennes des immunosuppresseurs

Grâce à un test de corrélation, nous avons recherché une relation entre l'ancienneté de la greffe et les objectifs de taux résiduels des traitements immunosuppresseurs. Les résultats sont présentés dans le tableau ci dessous :

Concentration résiduelle de l'immunosuppresseur	Coefficient de corrélation de Pearson en fonction de l'ancienneté de la greffe (en années) (95% CI)	P value
Tacrolémie résiduelle (n=46)	-0,326 [-0,563 ; -0,039]	0,027
Ciclosporinémie résiduelle (n=4)	-0,925 [-0,998 ; 0,327]	0,075
Évérolémie résiduelle (n=8)	0,321 [-0,496 ; 0,836]	0,438

Tableau 6 : Corrélation de Pearson entre l'ancienneté de la transplantation hépatique et les taux résiduels d'immunosuppresseurs

Dans notre échantillon, il existe une tendance à la décroissance du taux résiduel du traitement immunosuppresseur par tacrolimus au cours du temps avec une corrélation faible. Cette relation n'a pas été mise en évidence pour la ciclosporine et l'évérolimus. Un modèle de régression linéaire illustre ci-dessous cette décroissance de la tacrolémie au cours du temps :

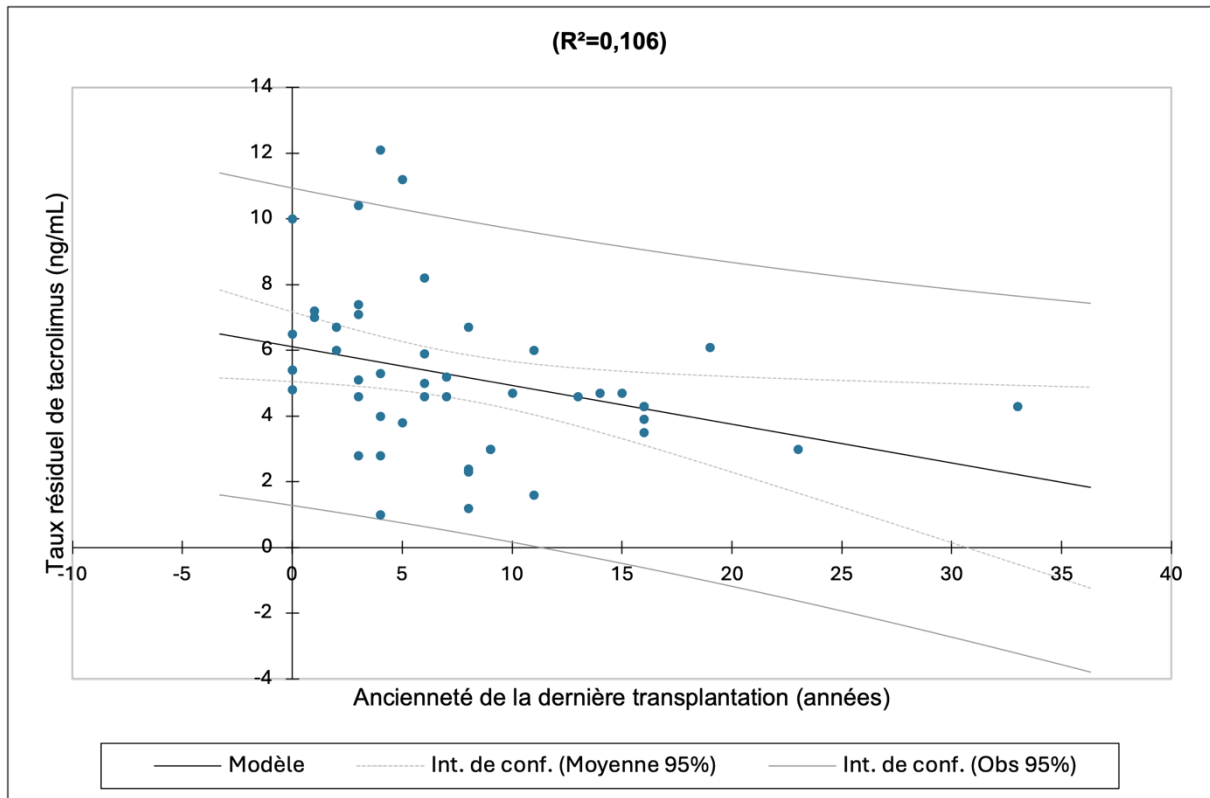


Figure 5 : Modèle de régression linéaire de la tacrolémie résiduelle au cours du temps

b. Traitements médicamenteux pourvoyeurs de diarrhée

Le tableau ci-dessous détaille les médicaments présents dans le traitement habituel des patients pouvant être à l'origine d'une diarrhée médicamenteuse :

Traitements médicamenteux pourvoyeurs de diarrhée n=73 (%)	
Mycophénolate Mofétil	44 (60,3%)
Acide ursodesoxycholique	31 (42,5%)
Inhibiteur de la pompe à protons	26 (35,6%)
Bétabloquant	25 (34,2%)
Statine	23 (31,5%)
Anti-infectieux	7 (9,6%)
Antigoutteux	7 (9,6%)

Ezetimibe	5 (6,8%)
Analogue GLP-1	5 (6,8%)
Laxatif	4 (5,5%)
Dérivé aminosalicylé	4 (5,5%)
Fibrate	3 (4,1%)
Metformine	2 (2,7%)
Glinide	1 (1,4%)
Digoxine	1 (1,4%)
Fer oral	1 (1,4%)
Anticancéreux	0 (0%)
Sertraline	0 (0%)

Tableau 7 : Prescriptions au sein de notre cohorte des traitements médicamenteux pourvoyeurs de diarrhée

Par ordre de fréquence, le mycophénolate mofétil est le traitement inducteur de diarrhée le plus fréquemment retrouvé dans le traitement habituel des patients. Il concerne plus de la moitié d'entre eux. L'acide ursodesoxycholique est présent sur plus de 40% des ordonnances. Environ un tiers des patients bénéficient d'une gastro protection par inhibiteur de la pompe à protons, d'un traitement bêtabloquant ou hypolipémiant par statine. Les médicaments antigoutteux et les anti-infectieux concernent près d'un patient sur dix. Viennent ensuite les thérapeutiques antidiabétiques.

5. Réponses au questionnaire

Parmi les 73 participants, 68 d'entre eux ont complété le questionnaire. Le taux de réponse au questionnaire est de 93,2%, les résultats sont détaillés dans le tableau suivant :

Réponses au questionnaire n=68 (%)	
Nombre de selles par jour	
<i>Réponses</i>	66
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	2
Nombre de selles par jour en moyenne	1,89 ± 1,12
Aspect habituel des selles	
<i>Réponses</i>	63

<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	5
Bristol 1 et 2 (en faveur d'une constipation)	11 (17,5%)
Bristol 3 et 4 (aspect des selles idéal)	38 (60,3%)
Bristol 5 à 7 (tendance à la diarrhée)	14 (22,2%)
Fréquence des douleurs abdominales	
<i>Réponses</i>	61
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	7
Jamais	33 (54,1%)
Une fois par mois	13 (21,3%)
Une fois par semaine	7 (11,5%)
Plusieurs fois par semaine	6 (8,8%)
Quotidiennement	2 (3,3%)
Fréquence des nausées et/ou vomissements	
<i>Réponses</i>	65
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	3
Jamais	51 (78,5%)
Une fois par mois	6 (9,2%)
Une fois par semaine	3 (4,6%)
Plusieurs fois par semaine	4 (6,2%)
Quotidiennement	1 (1,5%)
Fréquence de prise d'un traitement antidiarrhéique	
<i>Réponses</i>	65
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	3
Jamais	58 (89,2%)
Une fois par mois	2 (3,1%)
Une fois par semaine	2 (3,1%)
Plusieurs fois par semaine	1 (1,5%)
Quotidiennement	2 (3,1%)
Traitement antidiarrhéique employé	
<i>Réponses</i>	9
Molécule non connue	1 (11,1%)

Racécadotril	1 (11,1%)
Diosmectite	0 (0%)
Lopéramide	6 (66,7%)
Probiotiques	1 (11,1%)
Fréquence de prise d'un traitement laxatif	
<i>Réponses</i>	65
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	3
Jamais	61 (93,8%)
Une fois par mois	0 (0%)
Une fois par semaine	1 (1,5%)
Plusieurs fois par semaine	2 (3,1%)
Quotidiennement	1 (1,5%)
Traitement laxatif employé	
<i>Réponses</i>	4
Non connu	1 (25%)
Macrogol	3 (75%)
Infection au cours des trois derniers mois	
<i>Réponses</i>	67
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	1
Aucune	50 (74,6%)
Oui, mais de siège inconnu	1 (1,5%)
Urinaire	5 (7,5%)
ORL	4 (6%)
Respiratoire	5 (7,5%)
COVID-19	1 (1,5%)
Digestive	1 (1,5%)
Cutanée	1 (1,5%)
Antibiothérapie au cours des trois derniers mois	
<i>Réponses</i>	62
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	6
Aucune	44 (71%)

Oui, molécule non connue	5 (8,1%)
Amoxicilline	5 (8,1%)
Augmentin	1 (1,6%)
Bactrim	2 (3,2%)
Ceftriaxone et Rovamycine	2 (3,2%)
Oxacilline	1 (1,6%)
Cefpodoxime	1 (1,6%)
Tazocilline	1 (1,6%)
Prise de médicaments en automédication	
<i>Réponses</i>	66
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	2
Oui	11 (16,7%)
Non	55 (83,3%)
Médicaments pris en automédication	
<i>Réponses</i>	11
Paracétamol	9 (81,82%)
Tramadol	1 (9,09%)
Anti-acide	1 (9,09%)
Prise de médicaments en automédication au cours des quatre dernières semaines	
<i>Réponses</i>	64
<i>Question non répondue ou réponse non valide</i>	4
Aucun	56 (87,5%)
Oui, molécule non connue	1 (1,6%)
Paracétamol	5 (7,8%)
Anti-acide	2 (3,1%)
Indication à l'automédication	
<i>Réponses</i>	11
Inconnue	5 (45,5%)
Céphalées	4 (36,3%)
Douleurs abdominales	1 (9,1%)
Reflux gastro-œsophagien	1 (9,1%)

Lombalgies	1 (9,1%)
-------------------	----------

Tableau 8 : Réponses au questionnaire

Les répondeurs déclarent en moyenne moins de deux selles par jour. Presque deux tiers ont des selles d'aspect normal quand 22% présentent des selles molles à liquides. Cinq patients (8,1%) relevaient au moins trois selles par jour d'aspect Bristol 5 à 7 pouvant entrer dans la définition de diarrhée.

Plus de la moitié des transplantés hépatiques qui ont répondu au questionnaire ne ressentent jamais de douleur abdominale et presque 80% n'ont ni nausée ni vomissement. Quasiment 90% des participants ne prenaient jamais de traitement antidiarrhéique. La molécule la plus employée si nécessaire était le loperamide. Seulement 6,1% des répondeurs ont recours aux traitements laxatifs. Le traitement mis au premier plan est le macrogol.

Les trois quarts des patients n'ont pas présenté d'infection au cours des trois derniers mois, les autres ont notamment contracté des infections urinaires ou respiratoires.

L'antibiothérapie la plus prescrite était l'amoxicilline.

Plus de 80% des patients n'ont pas recours à l'automédication. Le principal médicament employé si nécessaire était le paracétamol pour des symptomatologies douloureuses comme les céphalées, les douleurs abdominales et les lombalgies.

6. Résultats des tests rapides antigéniques

Sur les 73 participants à l'étude, 71 ont fourni au moins un échantillon de selles. Deux de ces participants ont apporté deux échantillons chacun. Parmi ces doubles échantillons, l'un d'eux avait été prélevé plus de 48 heures avant l'arrivée au laboratoire et a donc été exclu. Seuls les tests contemporains de la consultation d'inclusion ont été retenus, soit 71 tests.

a. TROD Adénovirus

Aucun des 71 tests rapides adénovirus ne s'est révélé positif.

b. TROD Rotavirus

Le test rotavirus s'est positivé sur 2 échantillons cela correspond à 3% des prélèvements retenus pour l'analyse.

7. Résultats des (RT-)PCR

Parmi les 73 échantillons de selles, deux n'ont pas été orientés dans le circuit de traitement spécifique à l'étude et ont donc uniquement bénéficié du TROD. Un échantillon, prélevé plus de 48 heures avant son arrivée au laboratoire, a été exclu de l'analyse. Un patient ayant apporté deux échantillons a bénéficié de deux analyses, mais seule celle réalisée en même temps que la consultation d'inclusion a été retenue. Au total, 69 PCR ont été retenues pour l'analyse. Le tableau ci-dessous résume les résultats :

Résultats des (RT-)PCR n=69 (%)	
PCR Adénovirus	
Positives	2 (2,9%)
Cycle seuil moyen (Ct)	37,62 ± 4,24
Négatives	67 (97,1%)
RT-PCR Astrovirus	
Positives	0 (0%)
Négatives	69 (100%)
RT-PCR Sapovirus	
Positives	0 (0%)
Négatives	69 (100%)
RT-PCR Norovirus génogroupe GI	
Positives	4 (5,8%)
Cycle seuil moyen (Ct)	30,01 ± 2,33
Négatives	65 (94,2%)
RT-PCR Norovirus génogroupe GII	
Positives	2 (2,9%)
Cycle seuil moyen (Ct)	21,22 ± 1,63
Négatives	67 (97,1%)
RT-PCR Rotavirus	
Positives	0 (0%)
Négatives	69 (100%)

Tableau 9 : Résultats des (RT-)PCR

Sur les 69 échantillons analysés, 8 examens (RT-)PCR apparaissent positifs : 2 à adénovirus, 4 à norovirus de génogroupe GI et 2 à norovirus de génogroupe GII. Contrairement au TROD rotavirus, aucune infection au rotavirus n'a été mise en évidence par technique moléculaire.

8. Test d'homogénéité des résultats

Afin de comparer les résultats entre les TROD et les (RT-)PCR positives et de démontrer une possible sensibilité supérieure d'un test par rapport à un autre, nous réalisons un test X^2

d'homogénéité dans le but de rechercher si les résultats positifs observés sont uniformément répartis entre les deux techniques de test.

ADENOVIRUS	TROD	PCR	Total
Positifs observés	0	2	2
Positifs théoriques	1	1	2

Tableau 10 : Tableau de contingence des TROD adénovirus

ROTAVIRUS	TROD	RT-PCR	Total
Positifs observés	2	0	2
Positifs théoriques	1	1	2

Tableau 11 : Tableau de contingence des TROD rotavirus

Pour un risque de première espèce alpha de 5%, le χ^2 théorique à partir de la table du Khi2 vaut 3,841. Alors que le Khi-2 pour les TROD adénovirus et rotavirus sont tous deux égaux à 2.

Ainsi, les résultats positifs observés sont globalement uniformément répartis sur les tests TROD et (RT-)PCR (adénovirus et rotavirus) dans notre échantillon.

9. Comparaison de la symptomatologie entre les patients positifs et négatifs

Le tableau ci-dessous compare les symptomatologies digestives cliniquement significatives entre les patients présentant une PCR virale adénovirus ou norovirus positive versus une PCR négative dans les selles :

	(RT-)PCR positive (n=8)	(RT-)PCR négative (n=61)	Valeur p
Nombre de selles par jour en moyenne	2,25 ± 1,98	1,84 ± 0,94	0,460
Selles Bristol 5 à 7	2 (2/7=28,6%)	12 (12/52=23,0%)	0,748

Douleurs abdominales quotidiennes	2 (2/8=25%)	0 (0/50=0%)	<0,01
Nausée et/ou vomissements quotidiens	0 (0/8=0%)	1 (1/54=1,9%)	0,698

Tableau 12 : Comparaison des symptomatologies

Les patients pour lesquels une PCR virale dans les selles était positive ne rapportaient pas plus de selles par jour que les patients négatifs. Leurs selles n'avaient pas un aspect plus fluide et ils ne rapportaient pas plus de nausées ou de vomissements.

Aucune différence significative concernant ces paramètres n'a également été mise en évidence dans les comparaisons statistiques portant sur chaque virus, par rapport au groupe des (RT-)PCR négatives. Un patient positif à l'adénovirus relatait toutefois 7 selles moyennes par jour Bristol 7 mais dans un contexte de rectocolite hémorragique. Les autres patients positifs présentaient une excrétion virale sans trouble du transit.

En revanche, les douleurs abdominales quotidiennes étaient significativement plus importantes dans le groupe des PCR positives.

10. Comparaison des caractéristiques, de l'exposition à des toxiques et de l'immunosuppression entre les patients présentant un test (RT-)PCR positif et négatif

Le tableau ci-dessous compare les caractéristiques, l'exposition à des toxiques et l'immunosuppression entre les patients présentant une PCR virale adénovirus ou norovirus positive versus une PCR négative dans les selles :

	(RT-)PCR positive (n=8)	(RT-)PCR négative (n=61)	Valeur p
Caractéristiques du patient			
Âge moyen (en années)	60,63 ± 9,3	60,88 ± 13,3	0,736

Sexe féminin	3 (37,5%)	18 (29,5%)	0,644
Diabète	2 (25%)	17 (27,8%)	0,941
Insuffisance rénale de stade 3 à 5	5 (62,5%)	45 (73,7%)	0,248
MICI	2 (25%)	5 (8,2%)	0,139
Caractéristiques de la greffe			
Cirrhose sur le greffon	1 (12,5%)	2 (3,3%)	0,229
Temps moyen écoulé depuis la dernière transplantation hépatique (en années)	6 ± 4,2	8,7 ± 7	0,363
Greffe rénale associée	1 (12,5%)	2 (3,3%)	0,229
Expositions			
Tabagisme actif	0 (0%)	6 (9,8%)	0,353
Consommation d'alcool	0 (0%)	2 (3,3%)	0,603
Schéma immunosuppresseur			
Monothérapie par inhibiteur de la calcineurine	1 (12,5%)	15 (24,6%)	0,446
Monothérapie par Mycophénolate Mofétil	0 (0%)	6 (9,8%)	0,353
Monothérapie par inhibiteur de mTOR	0 (0%)	2 (3,3%)	0,6
Bithérapie dont un inhibiteur de la calcineurine	6 (75%)	29 (47,5%)	0,144
Bithérapie sans inhibiteur de la calcineurine	1 (12,5%)	3 (4,9%)	0,338
Trithérapie dont un inhibiteur de la calcineurine	0 (0%)	6 (9,8%)	0,353

Médicament immunosuppresseur			
Tacrolimus	7 (87,5%)	43 (70,5%)	0,311
MMF	5 (62,5%)	38 (62,3%)	0,991
Corticoïdes	0 (0%)	7 (11,5%)	0,312
Ciclosporine	0 (0%)	7 (11,5%)	0,312
Everolimus	1 (12,5%)	10 (16,4%)	0,777
Belatacept	1 (12,5%)	0 (0%)	0,005
Azathioprine	1 (12,5%)	0 (0%)	0,005
Taux résiduel de l'immunosuppresseur			
Tacrolémie résiduelle moyenne (ng/mL)	5,3 ± 2,00	5,23 ± 2,56	0,154

Tableau 13 : Comparaison des caractéristiques, de l'exposition à des toxiques et de l'immunosuppression entre les patients présentant un test (RT-)PCR positif et négatif

Nos tests statistiques n'ont pas permis de détecter de différence significative entre les patients positifs et négatifs au test par (RT-)PCR sur les caractéristiques telles que l'âge, le sexe, la présence d'un diabète, une insuffisance rénale chronique de grade 3 ou plus, le diagnostic d'une MICI. L'exposition au tabac et à l'alcool au moment du recueil est négative pour les patients positifs.

Concernant les caractéristiques de la greffe, l'ancienneté de la greffe, la proportion de cirrhose et de transplantation rénale ne diffère pas notablement dans les deux groupes.

La récurrence d'une cirrhose sur le greffon, qui correspond à un possible facteur d'immunodépression additionnel, n'était pas corrélée à un taux de (RT-)PCR positives significativement plus élevé.

De plus, les tests statistiques n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de schéma immunosuppresseur. On note cependant qu'un patient a été traité par Belatacept et un autre par Azathioprine dans le groupe positif alors que ces traitements n'étaient pas employés chez les individus dont le test est négatif.

Enfin, seuls les taux résiduels de tacrolimus étaient disponibles pour les patients positifs. Notre test statistique n'a pas permis de mettre en évidence des tacrolémies plus importantes en cas

de positivité de la (RT-)PCR en comparaison avec les tests (RT-)PCR négatifs.

11. Recherche d'une association entre hépatopathie auto-immune sous-jacente et (RT-)PCR positive

La transplantation hépatique indiquée par une étiologie auto-immune telle qu'une cirrhose auto-immune, une cirrhose biliaire primitive ou un syndrome de chevauchement (*overlap syndrome*) présente un risque accru de rejet et de récurrence de la maladie auto-immune sur le greffon. Ces patients nécessitent souvent un traitement immunosuppresseur plus intense basé sur une combinaison entre un inhibiteur de la calcineurine souvent associé à une corticothérapie à faible dose, avec ou sans antimétabolite.(223)

Dans notre échantillon, un patient transplanté pour une hépatopathie auto-immune présente une PCR positive pour l'adénovirus dans les selles, tandis que les quatre autres patients ont une RT-PCR négative. Cette différence est non significative ($p = 0,542$), ce qui ne permet de conclure à un taux plus important de (RT-)PCR positives chez les patients transplantés dans le contexte d'une hépatopathie auto-immune.

12. Comparaison des traitements associés à la diarrhée entre les patients symptomatiques et asymptomatiques

Nous avons défini un groupe de patients présentant de la diarrhée en combinant les critères suivants : aspect des selles correspondant à un score de 5 ou plus sur l'échelle de Bristol et au moins trois selles par jour. Ce groupe a été comparé aux patients ne répondant pas à ces critères afin d'évaluer les proportions de chaque médicament potentiellement responsable de diarrhée. Les résultats de cette comparaison sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Diarrhée n=5 (%)	Absence de diarrhée n=57 (%)	Valeur p
Mycophénolate mofétil	2 (40%)	35 (61,4%)	0,35
Acide ursodesoxycholique	3 (60%)	25 (43,9%)	0,487
Bétabloquant	1 (20%)	21 (36,8%)	0,45
IPP	2 (40%)	23 (40,4%)	0,988
Dérivé salicylé	1 (20%)	2 (3,5%)	0,099

Statine	2 (40%)	19 (33,3%)	0,763
Metformine	0 (0%)	2 (3,5%)	0,67
Glinide	0 (0%)	1 (1,8%)	0,765
Analogue GLP-1	0 (0%)	4 (7%)	0,54
Antigoutteux	1 (20%)	6 (10,5%)	0,521
Prise d'une antibiothérapie au cours des trois derniers mois	2 (2/5=40%)	15 (15/51=29,4%)	0,623

Tableau 14 : Comparaison du traitement médicamenteux pourvoyeur de diarrhée chez les patients présentant de la diarrhée et ceux asymptomatiques

Aucune différence significative n'est observée dans la proportion des traitements potentiellement inducteurs de diarrhée entre le groupe de patients pour lequel une diarrhée a été suspectée et le groupe asymptomatique. Bien que plus fréquente dans le groupe présentant une diarrhée, la proportion de prise d'antibiotiques au cours des trois derniers mois n'est pas significativement différente dans ce groupe.

13. Comparaison de la prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin entre les patients symptomatiques et asymptomatiques

Parmi les cinq patients du groupe diarrhée, l'un est suivi pour une rectocolite hémorragique. Dans le groupe asymptomatique, on trouve un cas de maladie de Crohn et trois cas de rectocolite hémorragique. Aucune différence significative dans la proportion de cas de MICI n'a été observée entre les deux groupes, avec une p-value de 0,307.

IV. Discussion

1. Caractéristiques de la transplantation

La transplantation hépatique, date en moyenne de 8,5 ans dans notre échantillon, elle est en premier lieu motivée par un tableau de cirrhose décompensée dans presque la moitié des cas. Le carcinome hépatocellulaire représente quant à lui la deuxième indication à la greffe dans notre étude. Ces données sont à mettre en regard avec les données communiquées par l'Agence de la biomédecine française qui estime que la principale indication de greffe est, depuis 2014, le carcinome hépatocellulaire. En 2021, le CHC a représenté 29% des indications

de greffe, suivi par la cirrhose liée à une consommation excessive en alcool (27%). Toutefois en regroupant l'ensemble des étiologies de cirrhose, la cirrhose grave ou décompensée, toute cause confondue, correspondait à 49% des indications de greffe hépatique. (224,225)

2. Traitement immunosuppresseur

La bithérapie, associant un inhibiteur de la calcineurine et un antimétabolite, est majoritairement utilisée dans notre cohorte. L'association la plus retrouvée est celle du tacrolimus et du Mycophenolate Mofetil chez 26 patients des 73 participants. Ce schéma thérapeutique suit les recommandations européennes, qui préconisent, en post-greffe immédiat et en première intention, l'association de ces deux classes de molécules, avec une préférence pour le tacrolimus en tant qu'inhibiteur de la calcineurine en raison de son impact sur la réduction de la mortalité.(73) Le second schéma le plus représenté dans notre étude est celui d'une monothérapie par inhibiteur de la calcineurine ensuite une bithérapie sans inhibiteur de la calcineurine puis une monothérapie par mycophénolate mofétil. Cette hiérarchie est comparable avec un essai récent mené en Europe lors de la pandémie à COVID-19 avec une bithérapie dont un inhibiteur de la calcineurine dans notre étude chez 50,7% des patients versus 60% et une monothérapie par inhibiteur de la calcineurine dans 24,6% des cas versus 28%.(226)

Le tacrolimus est un médicament qui possède une marge thérapeutique étroite, de plus, il est soumis aux variations inter et intra-individuelles. Un surdosage de la molécule augmente le risque d'effets indésirables du traitement et notamment de néphrotoxicité, de surrisque infectieux. (227)

Ainsi, il est préférentiellement utilisé des posologies plus importantes de l'inhibiteur de la calcineurine dans la période post transplantation immédiate dans l'objectif de limiter le risque de rejet aigu puis une décroissance progressive du médicament est initiée.(228) Cette modification thérapeutique est permise par la diminution du risque de rejet du greffon et contribue à réduire la toxicité du traitement. Notre étude révèle une corrélation entre l'ancienneté de la dernière transplantation hépatique et le taux résiduel de tacrolimus. Toutefois, le coefficient de corrélation calculé dans notre échantillon est faible. Ce résultat pourrait s'expliquer par le faible nombre de patients récemment transplantés, la greffe de foie datant en moyenne de 8,5 ans, avec une médiane de 7 ans dans notre étude, limitant ainsi l'intervalle des données. De plus, la petite taille de l'échantillon accroît la variabilité statistique,

ce qui peut diminuer la force de la corrélation observée.

Il est important de noter que la monothérapie par MMF est particulièrement représentée dans notre échantillon. Cela s'explique par la prise en charge conjointe d'une majorité des patients transplantés hépatiques à la fois au CHU de Rouen et au CHU de Lille, ce dernier étant à l'origine de plusieurs publications mettant en avant un profil de sécurité favorable de ce schéma thérapeutique, avec un faible risque de rejet et une amélioration du débit de filtration glomérulaire lorsqu'il est employé à distance de la greffe.(229,230)

3. Comparaison avec l'immunosuppression de la greffe rénale

La greffe rénale présente des spécificités par rapport à la greffe hépatique : le rein présente tout d'abord une tolérance immunitaire moindre que le foie, cela s'explique en partie par la présence d'anticorps anti-HLA chez le receveur et d'antigènes HLA sur le greffon. Cet organe est également plus sensible aux réactions de rejet. Une immunosuppression plus intense est donc nécessaire dans la greffe rénale par rapport à la greffe hépatique (231–233). Le traitement immunosuppresseur est ainsi le plus souvent composé d'une trithérapie composée d'un inhibiteur de la calcineurine, un antimétabolite et une corticothérapie comme illustré dans les études épidémiologiques récemment réalisées lors de la pandémie à COVID-19.(234,235)

Nous n'avons pas observé de différence significative dans la proportion de greffes combinées foie-rein entre le groupe (RT-)PCR positif et le groupe (RT-)PCR négatif.

Un seul patient ayant bénéficié d'une greffe foie et rein combinée présente une RT-PCR positive (à norovirus GI), sous bithérapie par bélatacept et MMF. Celui-ci était asymptomatique lors de son inclusion. S'agissant du seul patient bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur par belatacept, un bloqueur de la costimulation des lymphocytes T, notre étude retrouve une association significative entre cette thérapie et la positivité du test (RT-)PCR des virus dans les selles. Cette relation reste à nuancer par le faible effectif de notre étude, limitant la puissance du test statistique. Néanmoins, un travail récent suggère une majoration du risque de primo-infection à CMV sous traitement par bélatacept et une réplication virale prolongée chez les patients séronégatifs en comparaison au traitement standard.(236) Aucune relation n'a pour le moment été démontrée entre le bélatacept et les virus que nous avons étudiés dans les selles.

4. Marqueurs virologiques sanguins de sur-immunosuppression

Notre étude n'a pu prendre en compte le statut sérologique du donneur et du receveur vis-à-vis du CMV ainsi que les résultats des PCR sanguines CMV et EBV en raison d'un manque de données mentionnées dans les dossiers médicaux. Nous n'avons ainsi pas pu déterminer à partir de ces paramètres si certains patients présentaient une potentielle sur-immunosuppression responsable de la prolifération de ces virus.

5. Prévalence des symptômes digestifs

Notre étude suggère une faible prévalence des symptômes digestifs au sein de la population des patients transplantés hépatiques suivis au CHU de Rouen. Dans notre échantillon, moins de 10% des patients présentent des douleurs abdominales, des nausées et ou des vomissements à plusieurs reprises au cours de la semaine. Le transit est régulier avec en moyenne 1,89 selle par jour et presque 90% des répondants n'ont jamais recours à un traitement anti-diarrhéique. La définition de diarrhée peut ainsi s'appliquer à 8,1% de nos patients. Ces résultats semblent inférieurs aux taux de prévalence des symptômes digestifs rapportés dans d'autres études sur les patients greffés du foie. À titre de comparaison, l'étude de Wong et al. déclare un taux de diarrhée de 10%(9), tandis que l'étude MITOS a évalué ce chiffre à 19,6%. De plus, dans l'étude MITOS, 27,2% des patients souffraient de nausées, 17,5% de vomissements et 29,1% de douleurs abdominales.(10)

Concernant le traitement médicamenteux, notre travail n'identifie pas de différence significative de proportion en ce qui concerne chaque médicament pouvant être incriminé dans un mécanisme de diarrhée.

Au cours de notre recueil nous n'avons pas détecté de pathologie inductrice de diarrhée telles que la colite microscopique, le syndrome de malabsorption ou la maladie cœliaque. Par ailleurs, il n'existait pas suffisamment de données concernant l'insuffisance pancréatique exocrine pour permettre une intégration dans notre analyse. De plus, les antécédents chirurgicaux inducteurs de diarrhée n'ont pas été consignés.

6. Résultats des tests rapides antigéniques

Nous observons une discordance entre les résultats virologiques obtenus par TROD adénovirus et rotavirus par rapport à l'analyse moléculaire. En effet, deux tests rotavirus positifs n'ont pas été confirmés par la (RT-)PCR, un examen pourtant plus sensible et spécifique

que le test antigénique. De même, deux PCR adénovirus positives n'ont pas été détectées par le test antigénique. Ces résultats sont possiblement explicables par des faux positifs et faux négatifs et par le caractère opérateur dépendant de la lecture des TROD.

7. Résultats des (RT-)PCR

Sur les 69 échantillons de selles analysés par (RT-)PCR, seuls 8 (11,6%) étaient positifs pour des virus à tropisme digestif. Nous manquons d'éléments de comparaison pour cette proportion, car, à ce jour, aucune étude à notre connaissance n'a été publiée dans la littérature à propos de la prévalence des virus dans les selles de patients greffés du foie, qu'ils soient symptomatiques ou non.

Ainsi, deux patients sont positifs à adénovirus, quatre à norovirus du sérotype G1 et enfin deux à norovirus GII avec des valeurs de cycle de seuil (Ct) moyenne de 37,62 ; 30,01 et 21,22 respectivement. Les tests positifs à norovirus concernent 8,7% des patients de notre échantillon. Cette valeur est à mettre en regard des chiffres de prévalence de l'infection asymptomatique, estimée entre 2,5 et 7%. (237,238)

Aucun greffé du foie n'a présenté de test positif à astro-, sapo- et rotavirus. Les données comparatives sur les infections à astrovirus dans cette population sont limitées, se restreignant souvent à des rapports de cas, tandis que les études sur le rotavirus concernent principalement des populations pédiatriques. (129,239)

La majorité des patients testés positifs dans notre étude étaient asymptomatiques. Aucune différence significative de symptomatologie digestive cliniquement notable n'a été observée entre le groupe (RT-)PCR positif et le groupe (RT-)PCR négatif, à l'exception des douleurs abdominales quotidiennes. Cependant, cette différence doit être interprétée avec prudence en raison du faible nombre de patients positifs et de notre faible effectif limitant la puissance statistique.

D'autre part, les tests statistiques n'ont pas décelé de différence significative entre les deux groupes à propos de l'âge, du sexe, la présence de comorbidités comme le diabète l'insuffisance rénale de stade 3 ou plus et le diagnostic d'une MICI. Aucun groupe ne s'est distingué sur l'ancienneté de la greffe ni sur l'exposition aux toxiques comme l'alcool et le tabac. La présence d'une cirrhose sur le greffon n'a pas été corrélée à la positivité de la (RT-)PCR. Cette absence de significativité pourrait être liée à un manque de puissance statistique

et d'effectifs, ou indiquer que ces critères ne sont pas associés aux événements infectieux observés.

Concernant la stratégie immunosuppressive employée, les patients positifs bénéficient de thérapies relativement similaires avec les participants sains. Le fait d'avoir bénéficié d'une transplantation hépatique pour une hépatopathie auto-immune sous-jacente, malgré une immunosuppression généralement plus intense, n'était pas associé à une augmentation de la positivité de la (RT-)PCR dans les selles. Les trithérapies immunosuppressives étaient peu représentées dans notre étude, au profit des bithérapies ou monothérapies. Cette immunosuppression moins intense que dans les greffes rénales pourrait expliquer la faible proportion de tests (RT-)PCR positifs dans notre population, allant dans le sens d'une immunocompétence plus élevée chez les patients greffés du foie par rapport à d'autres greffes d'organes solides. Cela pourrait favoriser une clairance virale plus efficace, ce qui expliquerait le faible nombre de symptômes observés, voire l'absence de symptômes.

De même, il n'a pas été mis en évidence de concentrations de tacrolimus résiduelles plus importantes dans le groupe (RT-)PCR positive versus négative.

8. Valeur du cycle de seuil

Le nombre de valeurs Ct disponibles dans notre étude est limité en raison de la faible proportion de patients diagnostiqués positifs.

Cette quantification des virus digestifs pourrait être une information utile dans la décision du clinicien notamment dans les situations de diagnostic incertain. La majorité des travaux sur ces valeurs concernent la population pédiatrique et sont donc difficilement comparables à notre population d'adultes greffés du foie. Bien que plusieurs études aient relevé des valeurs des cycles de seuil des virus digestifs plus faibles chez les enfants symptomatiques par rapport aux enfants asymptomatiques, il n'existe pas de valeur seuil universelle reconnue comme seuil de positivité en deçà de laquelle il serait possible d'incriminer spécifiquement un virus comme responsable des symptômes.

Toutes les études s'intéressant au norovirus et au rotavirus ont calculé des valeurs Ct plus faibles dans les cas en comparaison aux témoins. Une différence significative était observée dans la majorité des études sur le norovirus GII et environ la moitié des travaux basés sur le rotavirus.(240) A titre d'exemple, une étude menée par Pabbaraju et al. a distingué des cycles de seuil plus bas chez les enfants symptomatiques (22,8) comparés aux asymptomatiques

(32,3) [P < 0,001]. (241). Philips et al. ont quant à eux proposé un seuil de positivité de la valeur de seuil à 33 et moins pour les adultes symptomatiques au norovirus GII.(242)

En conclusion, le faible nombre de patients symptomatiques et positifs aux tests (RT-)PCR dans notre échantillon, ainsi que le manque de données spécifiques dans la littérature sur les transplantés hépatiques, ne nous permettent pas de déterminer si la valeur Ct influence les symptômes chez les patients greffés du foie.

9. Forces et limites de l'étude

Notre étude possède tout d'abord de multiples éléments qui font sa robustesse, à commencer par l'utilisation de critères d'exclusion peu nombreux permettant le recrutement d'un échantillon proche de la population source tout en limitant le biais de sélection. Cela permet ainsi une extrapolation plus simple des résultats à la pratique quotidienne. De plus, nous avons inclus un large champ de données à propos des patients, des caractéristiques de la greffe et des traitements employés. Ensuite, la (RT-)PCR, un test diagnostique moderne possédant une haute sensibilité et spécificité, a pu être employé dans cette étude. L'analyse moléculaire apporte, au-delà d'un résultat qualitatif, une quantification virale utile dans l'estimation de la sévérité de l'infection et l'adaptation du système immunitaire de l'hôte. Notre enquête apporte des données épidémiologiques jusqu'alors peu nombreuses sur la prolifération virale dans les selles des patients transplantés hépatiques qu'ils soient ou non symptomatiques.

Malgré tout, les travaux que nous avons conduits présentent des points faibles : notre étude, du fait de sa nature transversale, permet difficilement d'établir un lien direct entre les expositions, la présence des virus et les évènements digestifs. En effet, l'immunosuppression et la charge virale sont des données fluctuantes au cours du temps. Notre mode de recrutement des patients présente également un risque de biais de sélection : les patients en meilleur état de santé sont plus enclins à participer à l'essai. De plus, nous n'avons pu maîtriser les conditions de conservation des prélèvements de selles à basse température lorsque ceux-ci étaient au domicile des participants. D'autre part, l'utilisation d'un questionnaire peut engendrer une participation plus marquée des personnes se sentant visées par le sujet d'étude. Ce mode de recueil des données majore également le risque de biais de mémorisation en demandant aux patients de se souvenir d'évènements passés. De surcroit, le questionnaire

est à l'origine d'un effet d'auto-évaluation pouvant présenter un décalage par rapport à une évaluation objective. Enfin, la taille de notre échantillon paraît insuffisante pour permettre de détecter des différences significatives. Ceci réduisant la puissance statistique de notre investigation, augmentant la variabilité des estimations et le risque de faux positifs et négatifs. Ce faible effectif est également un frein à la mise en place d'analyses plus robustes telles que des analyses multivariées et spécifiques à chaque virus à tropisme digestif.

10. Perspective du dépistage des virus dans les selles des patients greffés du foie

Pour la première fois, nous avons évalué et quantifié la présence de virus à tropisme digestif dans les selles d'une cohorte de patients greffés du foie, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques. Notre étude confirme l'excrétion asymptomatique de virus chez certains patients transplantés hépatiques. En raison de la taille limitée de notre échantillon, de la faible fréquence des symptômes digestifs et de la prédominance des tests PCR négatifs, notre étude n'a pas permis de démontrer un lien clair entre la présence de ces virus et les symptômes digestifs. Cette faible proportion des tests (RT-)PCR est possiblement liée à une immunosuppression plus faible en matière de transplantation hépatique que dans le cas d'autres organes solides et notamment le rein. De plus, en raison de la puissance statistique insuffisante de notre essai, nous n'avons pas pu établir de relation entre la sur-immunosuppression et la réplication virale dans les selles. Pour autant, une réplication virale dans les selles pourrait être un indicateur supplémentaire, à l'instar de la réplication EBV et CMV sanguine, d'une sur-immunosuppression pour le clinicien. Bien que nos résultats ne permettent pas d'encourager un dépistage systématique des virus digestifs dans les selles, cette approche pourrait offrir une piste prometteuse pour affiner la gestion post-greffe. Il serait judicieux de mener des études supplémentaires et une comparaison avec la population immunocompétente, afin de compléter ces observations et de mieux étudier l'influence de ces infections dans le suivi des patients transplantés hépatiques. Dans l'idéal à l'aide d'études multicentriques, avec des cohortes plus larges incluant également des patients en période post greffe immédiate et des suivis prolongés, ces recherches devraient à nouveau intégrer les charges virales et la cinétique des virus dans les selles, ainsi que leur corrélation avec le traitement immunosuppresseur.

V. Conclusion

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des virus dans les selles des patients transplantés hépatiques suivis au CHU de Rouen. Il en résulte que 11,6% de notre échantillon présente une (RT-)PCR positive dans les selles : 2 patients sont positifs pour l'adénovirus (2,9 %), 4 pour le norovirus du génogroupe GI (5,8 %), et 2 pour le norovirus du génogroupe GII (2,9 %). L'excrétion virale dans notre échantillon était majoritairement asymptomatique et non corrélée au type et à l'intensité de l'immunosuppression. La tacrolémie résiduelle, bien que faiblement corrélée à une décroissance au cours du temps ($r = -0,326$; IC95 % [-0,563 ; -0,039]), n'était pas significativement plus élevée chez les patients avec une (RT-)PCR positive par rapport aux négatifs ($p = 0,154$). De plus, la réplication virale digestive n'était pas significativement associée à la présence de comorbidités ou de facteurs de risques d'immunodépression tels que le diabète, l'insuffisance rénale chronique modérée à terminale ou la présence d'une cirrhose sur le greffon. Ainsi, notre étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité d'une stratégie de dépistage des virus dans les selles pour identifier une sur-immunosuppression chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Notre travail a été réalisé à partir d'une population proche de la population rencontrée en pratique courante et a permis le recueil de données détaillées concernant la population de patients greffés du foie suivie au CHU de Rouen et notamment grâce à l'application d'un test diagnostique précis. Cependant, notre investigation reste limitée par la faible taille de notre échantillon, qui semble insuffisante pour détecter des différences significatives, ainsi que par la faible prévalence des symptômes digestifs observés et la faible proportion de patients en post greffe immédiat.

Enfin, les limites rencontrées dans cette étude suggèrent la nécessité de nouvelles perspectives sur l'intérêt d'évaluer une stratégie de dépistage des virus dans les selles des patients transplantés hépatiques. Les travaux ultérieurs devraient comporter davantage d'études multicentriques, avec des cohortes plus larges incluant également des patients en période post greffe immédiate et des suivis prolongés.

VI. Bibliographie

1. Maladies diarrhéiques [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
2. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 oct 2017;65(12):e45-80.
3. Santoiemma PP, Ison MG, Angarone MP. Newer approaches in diagnosis of diarrhea in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* oct 2019;32(5):461-7.
4. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, et al. Incidence and Risk Factors for Diarrhea Following Kidney Transplantation and Association With Graft Loss and Mortality. *Am J Kidney Dis.* 1 mars 2008;51(3):478-86.
5. Gil-Vernet S, Amado A, Ortega F, Alarcón A, Bernal G, Capdevila L, et al. Gastrointestinal Complications in Renal Transplant Recipients: MITOS Study. *Transplant Proc.* 1 sept 2007;39(7):2190-3.
6. Ekberg H, Kyllönen L, Madsen S, Grave G, Solbu D, Holdaas H. Clinicians Underestimate Gastrointestinal Symptoms and Overestimate Quality of Life in Renal Transplant Recipients: A Multinational Survey of Nephrologists. *Transplantation.* 27 oct 2007;84(8):1052.
7. Bravo C, Gispert P, Borro JM, de la Torre M, Cifrián Martínez JM, Fernández Rozas S, et al. Prevalence and Management of Gastrointestinal Complications in Lung Transplant Patients: MITOS Study Group. *Transplant Proc.* 1 sept 2007;39(7):2409-12.
8. Jokinen JJ, Hämmäinen P, Lemström KB, Lommi J, Sipponen J, Harjula ALJ. Association between gastrointestinal symptoms and health-related quality of life after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1 déc 2010;29(12):1388-94.
9. Wong NACS, Bathgate AJ, Bellamy COC. Colorectal disease in liver allograft recipients -- a clinicopathological study with follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* mars 2002;14(3):231-6.
10. Herrero JI, Benlloch S, Bernardos A, Bilbao I, Castells L, Castroagudin JF, et al. Gastrointestinal complications in liver transplant recipients: MITOS study. *Transplant Proc.* sept 2007;39(7):2311-3.
11. Angarone M, Snyderman DR. Practice the AIC of. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13550.
12. Ginsburg PM, Thuluvath PJ. Diarrhea in liver transplant recipients: Etiology and management. *Liver Transpl.* 2005;11(8):881-90.
13. Echenique IA, Penugonda S, Stosor V, Ison MG, Angarone MP. Diagnostic Yields in Solid Organ Transplant Recipients Admitted With Diarrhea. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2015;60(5):729-37.
14. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, Di Masi A. Clostridium difficile Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. *Toxins.* mai 2016;8(5):134.
15. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect.* sept 1998;40(1):1-15.
16. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med.* 3 nov 2011;365(18):1693-703.
17. Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, Cantarovich M, Rahme E, Paraskevas S, et al. Clostridium difficile colitis: increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ

- transplant recipients. *Transplantation*. 27 mai 2012;93(10):1051-7.
18. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. Clostridium difficile infection. *Nat Rev Dis Primer*. 7 avr 2016;2:16020.
 19. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. *Clin Microbiol Rev*. juill 2010;23(3):529-49.
 20. Albright JB, Bonatti H, Mendez J, Kramer D, Stauffer J, Hinder R, et al. Early and late onset Clostridium difficile-associated colitis following liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. oct 2007;20(10):856-66.
 21. Dubberke ER, Riddle DJ. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2009;9(0 4):S35-40.
 22. Hsu JL, Enser JJ, McKown T, Leverson GE, Pirsch JD, Hess TM, et al. OUTCOMES OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN RECIPIENTS OF SOLID ABDOMINAL ORGAN TRANSPLANTS. *Clin Transplant*. févr 2014;28(2):267-73.
 23. FMC-HGE [Internet]. [cité 2 août 2024]. Colite à Clostridium difficile quelle prise en charge en 2019 ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/colite-a-clostridium-difficile-quelle-prise-en-charge-en-2019/>
 24. Prehn J van, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 1 déc 2021;27:S1-21.
 25. Bok K, Green KY. Norovirus Gastroenteritis in Immunocompromised Patients. *N Engl J Med*. 29 nov 2012;367(22):2126-32.
 26. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 29 oct 2009;361(18):1776-85.
 27. Winder N, Gohar S, Muthana M. Norovirus: An Overview of Virology and Preventative Measures. *Viruses*. 16 déc 2022;14(12):2811.
 28. Lindesmith LC, Donaldson EF, Lobue AD, Cannon JL, Zheng DP, Vinje J, et al. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. *PLoS Med*. févr 2008;5(2):e31.
 29. Tan M, Jiang X. Norovirus-host interaction: multi-selections by human histo-blood group antigens. *Trends Microbiol*. août 2011;19(8):382-8.
 30. Tan M, Huang P, Meller J, Zhong W, Farkas T, Jiang X. Mutations within the P2 Domain of Norovirus Capsid Affect Binding to Human Histo-Blood Group Antigens: Evidence for a Binding Pocket. *J Virol*. déc 2003;77(23):12562-71.
 31. Bok K, Parra GI, Mitra T, Abente E, Shaver CK, Boon D, et al. Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 janv 2011;108(1):325-30.
 32. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, Patel MM, Gastañaduy PA, Vinje J, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis*. août 2013;19(8):1198-205.
 33. Caldutch EN, Cattaert T, Verstraeten T. Model estimates of hospitalization discharge rates for norovirus gastroenteritis in Europe, 2004-2015. *BMC Infect Dis*. 5 août 2021;21(1):757.
 34. Patel MM, Hall AJ, Vinje J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. janv 2009;44(1):1-8.
 35. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev*. janv 2015;28(1):134-64.
 36. Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinje J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, et al. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis Off*

Publ Infect Dis Soc Am. 1 août 2002;35(3):246-53.

37. Roos-Weil D, Ambert-Balay K, Lanternier F, Mamzer-Bruneel MF, Nochy D, Pothier P, et al. Impact of Norovirus/Sapovirus-Related Diarrhea in Renal Transplant Recipients Hospitalized for Diarrhea. *Transplantation*. 15 juill 2011;92(1):61.
38. Schorn R, Höhne M, Meerbach A, Bossart W, Wüthrich RP, Schreier E, et al. Chronic norovirus infection after kidney transplantation: molecular evidence for immune-driven viral evolution. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 août 2010;51(3):307-14.
39. Westhoff TH, Vergoulidou M, Loddenkemper C, Schwartz S, Hofmann J, Schneider T, et al. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 1 mars 2009;24(3):1051-3.
40. Hahn D, Hodson EM, Hamiwka LA, Lee VW, Chapman JR, Craig JC, et al. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 déc 2019;2019(12):CD004290.
41. Boillat Blanco N, Kuonen R, Bellini C, Manuel O, Estrade C, Mazza-Stalder J, et al. Chronic norovirus gastroenteritis in a double hematopoietic stem cell and lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. avr 2011;13(2):213-5.
42. Engelen MA, Gunia S, Stypmann J. Elimination of norovirus in a chronic carrier under immunosuppression after heart transplantation--effect of everolimus. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. nov 2011;24(11):e102-103.
43. Florescu DF, Hermsen ED, Kwon JY, Gumeel D, Grant WJ, Mercer DF, et al. Is there a role for oral human immunoglobulin in the treatment for norovirus enteritis in immunocompromised patients? *Pediatr Transplant*. nov 2011;15(7):718-21.
44. Florescu DF, Hill LA, McCartan MA, Grant W. Two cases of Norwalk virus enteritis following small bowel transplantation treated with oral human serum immunoglobulin. *Pediatr Transplant*. mai 2008;12(3):372-5.
45. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. oct 2014;110:94-103.
46. Hedvat J, Salerno DM, Kovac D, Scheffert JL, Corbo H, Chen JK, et al. Nitazoxanide treatment for norovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2022;36(3):e14594.
47. Rossignol JF, El-Gohary YM. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 nov 2006;24(10):1423-30.
48. Tan M. Norovirus Vaccines: Current Clinical Development and Challenges. *Pathog Basel Switz*. 19 déc 2021;10(12):1641.
49. Charles OJ, Venturini C, Gantt S, Atkinson C, Griffiths P, Goldstein RA, et al. Genomic and geographical structure of human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 juill 2023;120(30):e2221797120.
50. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. mai 2019;29(3):e2034.
51. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs*. juill 2018;78(11):1085-103.
52. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. sept 2019;33(9):e13512.
53. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 28 mai 2010;70(8):965-81.
54. Silva Junior HT, Tokat Y, Cai J, Singh I, Sandhu A, Demuth D, et al. Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected

countries outside of Europe and North America: A systematic review. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* août 2023;25(4):e14070.

55. van Spronsen DJ, Breed WP. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and haemolysis in an immunocompetent adult. *Br J Haematol.* janv 1996;92(1):218-20.
56. Kamalkumar BS, Agarwal SK, Garg P, Dinda A, Tiwari SC. Acute pancreatitis with CMV papillitis and cholangiopathy in a renal transplant recipient. *Clin Exp Nephrol.* août 2009;13(4):389-91.
57. Chua YY, Ho QY, Ngo NT, Krishnamoorthy TL, Thangaraju S, Kee T, et al. Cytomegalovirus-associated pseudomembranous colitis in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* août 2021;23(4):e13694.
58. Dahman M, Krell R, Brayman K, Sawyer RG, Cathro HP, Hagspiel KD, et al. Simultaneous *Clostridium difficile*-associated colitis and late-onset intestinal cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *Ann Transplant.* 2010;15(4):72-6.
59. Hampton DD, Poleski MH, Onken JE. Inflammatory bowel disease following solid organ transplantation. *Clin Immunol Orlando Fla.* sept 2008;128(3):287-93.
60. Bobak DA. Gastrointestinal Infections Caused by Cytomegalovirus. *Curr Infect Dis Rep.* avr 2003;5(2):101-7.
61. Lee SO, Razonable RR. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Hepatol.* 27 sept 2010;2(9):325-36.
62. Drage M, Reid A, Callaghan CJ, Baber Y, Freeman S, Huguet E, et al. Acute cytomegalovirus cholecystitis following renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2009;9(5):1249-52.
63. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, Wiesner RH, Rosen CB, Razonable RR, et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* avr 2002;8(4):362-9.
64. Razonable RR, Burak KW, van Crujisen H, Brown RA, Charlton MR, Smith TF, et al. The pathogenesis of hepatitis C virus is influenced by cytomegalovirus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 oct 2002;35(8):974-81.
65. Humar A, Mazzulli T, Moussa G, Razonable RR, Paya CV, Pescovitz MD, et al. Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology testing in high-risk CMV D+/R- transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2005;5(5):1065-70.
66. Lumbreras C, Manuel O, Len O, ten Berge IJM, Sgarabotto D, Hirsch HH. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2014;20 Suppl 7:19-26.
67. Marchetti S, Santangelo R, Manzara S, D'onghia S, Fadda G, Cattani P. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease in recipients of solid organ and bone marrow transplants. *New Microbiol.* avr 2011;34(2):157-64.
68. Fisher CE, Alexander J, Bhattacharya R, Rakita RM, Kirby KA, Boeckh M, et al. Sensitivity of blood and tissue diagnostics for gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* juin 2016;18(3):372-80.
69. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2017;64(1):87-91.
70. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* juin 2018;102(6):900-31.

71. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet Lond Engl.* 19 août 2000;356(9230):645-9.
72. Herman D, Han H. Cytomegalovirus in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* août 2017;22(4):345-50.
73. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* févr 2016;64(2):433-85.
74. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am.* juin 2020;49(2):331-46.
75. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA, Rollag H, Pescovitz MD, Gahlemann CC, et al. Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2010;10(8):1881-8.
76. Åsberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Kumar D, Aukrust P, et al. Lessons Learned From a Randomized Study of Oral Valganciclovir Versus Parenteral Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients: The VICTOR Trial. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2016;62(9):1154-60.
77. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primer.* 9 nov 2017;3:17083.
78. Gurwith M, Wenman W, Hinde D, Feltham S, Greenberg H. A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. *J Infect Dis.* sept 1981;144(3):218-24.
79. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* févr 2012;12(2):136-41.
80. Sanderson, C., Clark, A., Taylor, D. and Bolanos, B. (2011) Global Review of Rotavirus Morbidity and Mortality Data by Age and Region. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cité 27 juill 2024]. Disponible sur: http://cdrwww.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Sanderson_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf
81. Anderson EJ, Katz BZ, Polin JA, Reddy S, Weinrobe MH, Noskin GA. Rotavirus in adults requiring hospitalization. *J Infect.* janv 2012;64(1):89-95.
82. Butz AM, Fosarelli P, Dick J, Cusack T, Yolken R. Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities. *Pediatrics.* août 1993;92(2):202-5.
83. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig Dis Sci.* déc 2007;52(12):3396-8.
84. Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect.* nov 2001;3(13):1145-56.
85. Pickering LK, Bartlett AV, Reves RR, Morrow A. Asymptomatic excretion of rotavirus before and after rotavirus diarrhea in children in day care centers. *J Pediatr.* 1 mars 1988;112(3):361-5.
86. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet Lond Engl.* 20 juin 1998;351(9119):1844-8.
87. Jiang L, Tang A, Song L, Tong Y, Fan H. Advances in the development of antivirals for rotavirus infection. *Front Immunol.* 17 mars 2023;14:1041149.
88. Dennehy PH. Rotavirus infection: an update on management and prevention. *Adv Pediatr.* 2012;59(1):47-74.
89. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N*

Engl J Med. 5 janv 2006;354(1):23-33.

90. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 21 août 2010;376(9741):606-14.

91. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 28 janv 2010;362(4):289-98.

92. calendrier_vaccinal_avr2024.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_avr2024.pdf

93. Yamin D, Atkins KE, Remy V, Galvani AP. Cost-Effectiveness of Rotavirus Vaccination in France-Accounting for Indirect Protection. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;19(6):811-9.

94. Al-Heeti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus Infection and Transplantation. *Transplantation*. mai 2022;106(5):920.

95. HAdV Working Group [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <http://hadvvg.gmu.edu/>

96. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 août 2006;43(3):331-9.

97. Pinchoff RJ, Kaufman SS, Magid MS, Erdman DD, Gondolesi GE, Mendelson MH, et al. Adenovirus infection in pediatric small bowel transplantation recipients. *Transplantation*. 15 juill 2003;76(1):183-9.

98. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. juill 2014;27(3):441-62.

99. Michaels MG, Green M, Wald ER, Starzl TE. Adenovirus Infection in Pediatric Liver Transplant Recipients. *J Infect Dis*. janv 1992;165(1):170-4.

100. McGrath D, Falagas ME, Freeman R, Rohrer R, Fairchild R, Colbach C, et al. Adenovirus infection in adult orthotopic liver transplant recipients: incidence and clinical significance. *J Infect Dis*. févr 1998;177(2):459-62.

101. Hoffman JA. Adenovirus infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. déc 2009;14(6):625-33.

102. Humar A, Kumar D, Mazzulli T, Razonable RR, Moussa G, Paya CV, et al. A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2005;5(10):2555-9.

103. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. *Microbiol Spectr*. août 2016;4(4).

104. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev*. oct 2008;21(4):704-15.

105. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice - Florescu - 2019 - Clinical Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13527>

106. Kosulin K, Geiger E, Vécsei A, Huber WD, Rauch M, Brenner E, et al. Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. avr 2016;22(4):381.e1-381.e8.

107. Bonot S, Ogorzaly L, El Moulaj B, Zorzi W, Cauchie HM. Detection of small amounts of human adenoviruses in stools: comparison of a new immuno real-time PCR assay with classical tools. *Clin Microbiol Infect*. déc 2014;20(12):O1010-6.

108. Research C for BE and. Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral. FDA [Internet]. 29 sept 2022 [cité 1 août 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/adenovirus-type-4-and-type-7-vaccine-live-oral>

109. Johnson C, Hargest V, Cortez V, Meliopoulos VA, Schultz-Cherry S. Astrovirus Pathogenesis. *Viruses*. 22 janv 2017;9(1):22.
110. Meliopoulos VA, Kayali G, Burnham A, Oshansky CM, Thomas PG, Gray GC, et al. Detection of antibodies against Turkey astrovirus in humans. *PloS One*. 2014;9(5):e96934.
111. DE Grazia S, Martella V, Chironna M, Bonura F, Tummo F, Calderaro A, et al. Nationwide surveillance study of human astrovirus infections in an Italian paediatric population. *Epidemiol Infect*. mars 2013;141(3):524-8.
112. Gabbay YB, Leite JPG, Oliveira DS, Nakamura LS, Nunes MRT, Mascarenhas JDP, et al. Molecular epidemiology of astrovirus type 1 in Belém, Brazil, as an agent of infantile gastroenteritis, over a period of 18 years (1982-2000): identification of two possible new lineages. *Virus Res*. nov 2007;129(2):166-74.
113. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, et al. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. janv 2002;40(1):133-9.
114. Méndez-Toss M, Griffin DD, Calva J, Contreras JF, Puerto FI, Mota F, et al. Prevalence and genetic diversity of human astroviruses in Mexican children with symptomatic and asymptomatic infections. *J Clin Microbiol*. janv 2004;42(1):151-7.
115. Palombo EA, Bishop RF. Annual incidence, serotype distribution, and genetic diversity of human astrovirus isolates from hospitalized children in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol*. juill 1996;34(7):1750-3.
116. Vu DL, Bosch A, Pintó RM, Guix S. Epidemiology of Classic and Novel Human Astrovirus: Gastroenteritis and Beyond. *Viruses*. 18 févr 2017;9(2):33.
117. Mitchell DK, Matson DO, Cubitt WD, Jackson LJ, Willcocks MM, Pickering LK, et al. Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk, Virginia. *Pediatr Infect Dis J*. mars 1999;18(3):249-54.
118. Koopmans MP, Bijen MH, Monroe SS, Vinjé J. Age-stratified seroprevalence of neutralizing antibodies to astrovirus types 1 to 7 in humans in The Netherlands. *Clin Diagn Lab Immunol*. janv 1998;5(1):33-7.
119. Kriston S, Willcocks MM, Carter MJ, Cubitt WD. Seroprevalence of astrovirus types 1 and 6 in London, determined using recombinant virus antigen. *Epidemiol Infect*. août 1996;117(1):159-64.
120. Kurtz JB, Lee TW, Craig JW, Reed SE. Astrovirus infection in volunteers. *J Med Virol*. 1979;3(3):221-30.
121. Abad FX, Villena C, Guix S, Caballero S, Pintó RM, Bosch A. Potential role of fomites in the vehicular transmission of human astroviruses. *Appl Environ Microbiol*. sept 2001;67(9):3904-7.
122. Kapusinszky B, Minor P, Delwart E. Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants. *J Clin Microbiol*. nov 2012;50(11):3427-34.
123. Resque HR, Munford V, Castilho JG, Schmich H, Caruzo TAR, Rácz ML. Molecular characterization of astrovirus in stool samples from children in São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. déc 2007;102(8):969-74.
124. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Shirley SH, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. *J Infect Dis*. 1 sept 2013;208(5):790-800.
125. Grant L, Vinjé J, Parashar U, Watt J, Reid R, Weatherholtz R, et al. Epidemiologic and clinical features of other enteric viruses associated with acute gastroenteritis in American Indian infants. *J Pediatr*. juill 2012;161(1):110-115.e1.
126. Ouédraogo N, Kaplon J, Bonkougou IJO, Traoré AS, Pothier P, Barro N, et al. Prevalence and Genetic Diversity of Enteric Viruses in Children with Diarrhea in Ouagadougou, Burkina Faso. *PLoS ONE*. 2016;11(4).

127. Reither K, Ignatius R, Weitzel T, Seidu-Korkor A, Anyidoho L, Saad E, et al. Acute childhood diarrhoea in northern Ghana: epidemiological, clinical and microbiological characteristics. *BMC Infect Dis.* 2007;7:104.
128. Vu DL, Cordey S, Brito F, Kaiser L. Novel human astroviruses: Novel human diseases? *J Clin Virol.* 1 sept 2016;82:56-63.
129. Wilson P, Rosenstengle C, Spak C. Underrecognized cause diarrhea in solid organ transplant: a report of astroviridae enteritis in liver transplant. *Transpl Infect Dis.* 2024;26(2):e14257.
130. Quan PL, Wagner TA, Briese T, Torgerson TR, Hornig M, Tashmukhamedova A, et al. Astrovirus encephalitis in boy with X-linked agammaglobulinemia. *Emerg Infect Dis.* juin 2010;16(6):918-25.
131. Sato M, Kuroda M, Kasai M, Matsui H, Fukuyama T, Katano H, et al. Acute encephalopathy in an immunocompromised boy with astrovirus-MLB1 infection detected by next generation sequencing. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* mai 2016;78:66-70.
132. Pérot P, Lecuit M, Eloit M. Astrovirus Diagnostics. *Viruses.* 13 janv 2017;9(1):10.
133. Khamrin P, Dey SK, Chan-it W, Thongprachum A, Satou K, Okitsu S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatography strip test for detection of astrovirus in stool specimens. *J Trop Pediatr.* avr 2010;56(2):129-31.
134. Yang X, Wei F, Tang Y, Diao Y. Development of immunochromatographic strip assay for rapid detection of novel goose astrovirus. *J Virol Methods.* nov 2021;297:114263.
135. Khamrin P, Pham NTK, Shimizu-Onda Y, Trinh QD, Hoque SA, Kumthip K, et al. Evaluation of an Immunochromatographic Test for Rapid Detection of Astrovirus in Acute Gastroenteritis Pediatric Patients. *Clin Lab.* 1 août 2023;69(8).
136. Björkholm M, Celsing F, Runarsson G, Waldenström J. Successful intravenous immunoglobulin therapy for severe and persistent astrovirus gastroenteritis after fludarabine treatment in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Int J Hematol.* août 1995;62(2):117-20.
137. Miyazaki N, Song C, Oka T, Miki M, Murakami K, Iwasaki K, et al. Atomic Structure of the Human Sapovirus Capsid Reveals a Unique Capsid Protein Conformation in Caliciviruses. *J Virol.* 96(9):e00298-22.
138. Becker-Dreps S, González F, Bucardo F. Sapovirus: an emerging cause of childhood diarrhea. *Curr Opin Infect Dis.* oct 2020;33(5):388-97.
139. Mann P, Pietsch C, Liebert UG. Genetic Diversity of Sapoviruses among Inpatients in Germany, 2008-2018. *Viruses.* 7 août 2019;11(8):726.
140. Varela MF, Rivadulla E, Lema A, Romalde JL. Human Sapovirus among Outpatients with Acute Gastroenteritis in Spain: A One-Year Study. *Viruses.* 8 févr 2019;11(2):144.
141. Tohma K, Kulka M, Coughlan S, Green KY, Parra GI. Genomic Analyses of Human Sapoviruses Detected over a 40-Year Period Reveal Disparate Patterns of Evolution among Genotypes and Genome Regions. *Viruses.* 7 mai 2020;12(5):516.
142. Halasa N, Piya B, Stewart LS, Rahman H, Payne DC, Woron A, et al. The Changing Landscape of Pediatric Viral Enteropathogens in the Post-Rotavirus Vaccine Era. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 16 févr 2021;72(4):576-85.
143. Oka T, Iritani N, Yamamoto SP, Mori K, Ogawa T, Tatsumi C, et al. Broadly reactive real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay for the detection of human sapovirus genotypes. *J Med Virol.* mars 2019;91(3):370-7.
144. Gaensbauer JT, Lamb M, Calvimontes DM, Asturias EJ, Kamidani S, Contreras-Roldan IL, et al. Identification of Enteropathogens by Multiplex PCR among Rural and Urban Guatemalan Children with Acute Diarrhea. *Am J Trop Med Hyg.* sept 2019;101(3):534-40.
145. Hebbelstrup Jensen B, Jokelainen P, Nielsen ACY, Franck KT, Rejtkjær Holm D,

- Schønning K, et al. Children Attending Day Care Centers are a Year-round Reservoir of Gastrointestinal Viruses. *Sci Rep.* 1 mars 2019;9(1):3286.
146. Liu X, Jahuirra H, Gilman RH, Alva A, Cabrera L, Okamoto M, et al. Etiological Role and Repeated Infections of Sapovirus among Children Aged Less than 2 Years in a Cohort Study in a Peri-urban Community of Peru. *J Clin Microbiol.* juin 2016;54(6):1598-604.
147. Sala MR, Broner S, Moreno A, Arias C, Godoy P, Minguell S, et al. Cases of acute gastroenteritis due to calicivirus in outbreaks: clinical differences by age and aetiological agent. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2014;20(8):793-8.
148. de Wit MAS, Koopmans MPG, van Duynhoven YTHP. Risk factors for norovirus, Sapporo-like virus, and group A rotavirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* déc 2003;9(12):1563-70.
149. Kauppinen A, Pitkänen T, Al-Hello H, Maunula L, Hokajärvi AM, Rimhanen-Finne R, et al. Two Drinking Water Outbreaks Caused by Wastewater Intrusion Including Sapovirus in Finland. *Int J Environ Res Public Health.* 9 nov 2019;16(22):4376.
150. Kobayashi S, Fujiwara N, Yasui Y, Yamashita T, Hiramatsu R, Minagawa H. A foodborne outbreak of sapovirus linked to catered box lunches in Japan. *Arch Virol.* oct 2012;157(10):1995-7.
151. Oka T, Doan YH, Haga K, Mori K, Ogawa T, Yamazaki A. Genetic Characterization of Rare Genotype GII.5 Sapovirus Strain Detected from a Suspected Food-Borne Gastroenteritis Outbreak among Adults in Japan in 2010. *Jpn J Infect Dis.* 24 mars 2017;70(2):223-4.
152. Varela MF, Polo D, Romalde JL. Prevalence and Genetic Diversity of Human Sapoviruses in Shellfish from Commercial Production Areas in Galicia, Spain. *Appl Environ Microbiol.* 15 févr 2016;82(4):1167-72.
153. Sánchez GJ, Mayta H, Pajuelo MJ, Neira K, Xiaofang L, Cabrera L, et al. Epidemiology of Sapovirus Infections in a Birth Cohort in Peru. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2018;66(12):1858-63.
154. Sakai Y, Nakata S, Honma S, Tatsumi M, Numata-Kinoshita K, Chiba S. Clinical severity of Norwalk virus and Sapporo virus gastroenteritis in children in Hokkaido, Japan. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2001;20(9):849-53.
155. Oka T, Wang Q, Katayama K, Saif LJ. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev.* janv 2015;28(1):32-53.
156. Pietsch C, Liebert UG. Intrahost viral evolution during chronic sapovirus infections. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* avr 2019;113:1-7.
157. Daniel-Wayman S, Fahle G, Palmore T, Green KY, Prevots DR. Norovirus, astrovirus, and sapovirus among immunocompromised patients at a tertiary care research hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* oct 2018;92(2):143-6.
158. Rippl M, Burkhard-Meier A, Schönermarck U, Fischereeder M. Sapovirus: an emerging pathogen in kidney transplant recipients? *Infection.* 9 avr 2024;
159. Freeman K, Mistry H, Tsertsvadze A, Royle P, McCarthy N, Taylor-Phillips S, et al. Multiplex tests to identify gastrointestinal bacteria, viruses and parasites in people with suspected infectious gastroenteritis: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess Winch Engl.* avr 2017;21(23):1-188.
160. Diez-Valcarce M, Castro CJ, Marine RL, Halasa N, Mayta H, Saito M, et al. Genetic diversity of human sapovirus across the Americas. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2018;104:65-72.
161. Hallström B, Lagerqvist N, Lind-Karlberg M, Helgesson S, Follin P, Hergens MP, et al. Complete Genome Sequence of a Sapporo Virus GV.2 Variant from a 2016 Outbreak of Gastroenteritis in Sweden. *Genome Announc.* 2 févr 2017;5(5):e01446-16.

162. Vielot NA, François R, Huseynova E, González F, Reyes Y, Gutierrez L, et al. Association between breastfeeding, host genetic factors, and calicivirus gastroenteritis in a Nicaraguan birth cohort. *PloS One*. 2022;17(10):e0267689.
163. Detry O, de Roover A, Delwaide J, Meurisse M, Honoré P. The use of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. nov 2003;4(11):1949-57.
164. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf*. 2001;24(9):645-63.
165. Al-Absi AI, Cooke CR, Wall BM, Sylvestre P, Ismail MK, Mya M. Patterns of injury in mycophenolate mofetil-related colitis. *Transplant Proc*. nov 2010;42(9):3591-3.
166. Cantarovich M, Tzimas GN, Barkun J, Deschênes M, Alpert E, Tchervenkov J. Efficacy of mycophenolate mofetil combined with very low-dose cyclosporine microemulsion in long-term liver-transplant patients with renal dysfunction. *Transplantation*. 15 juill 2003;76(1):98-102.
167. Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, Uhl M, Neuhaus R, Settmacher U, et al. Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. *Transplantation*. 15 juill 2003;76(1):130-6.
168. Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, Gomez Cruz A, Lopez-Monclus J, Sánchez-Turrion V, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2004;4(10):1650-5.
169. Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit*. déc 1995;17(6):584-91.
170. Foxwell BM, Ruffel B. The mechanisms of action of cyclosporine. *Cardiol Clin*. févr 1990;8(1):107-17.
171. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juill 2006;6(7):1578-85.
172. O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D, UK and Ireland Liver Transplant Study Group. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. janv 2007;7(1):137-41.
173. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(10):623-53.
174. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 15 avr 1997;63(7):977-83.
175. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 15 août 1997;64(3):436-43.
176. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med*. 27 oct 1994;331(17):1110-5.
177. Helderma JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol JASN*. janv 2002;13(1):277-87.
178. European FK506 Multicentre Liver Study Group1. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet Lond Engl*. 13 août 1994;344(8920):423-8.
179. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, UK and Republic of

- Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 12 oct 2002;360(9340):1119-25.
180. Greig P, Lilly L, Scudamore C, Erb S, Yoshida E, Kneteman N, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation: the Canadian tacrolimus versus microemulsion cyclosporin A trial: 1-year follow-up. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juin 2003;9(6):587-95.
181. Otto MG, Mayer AD, Clavien PA, Cavallari A, Gunawardena KA, Mueller EA. Randomized trial of cyclosporine microemulsion (neoral) versus conventional cyclosporine in liver transplantation: MILTON study. Multicentre International Study in Liver Transplantation of Neoral. *Transplantation.* 27 déc 1998;66(12):1632-40.
182. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* mai 2003;35(3 Suppl):7S-14S.
183. MacDonald AS, RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation.* 27 janv 2001;71(2):271-80.
184. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet Lond Engl.* 15 juill 2000;356(9225):194-202.
185. Kasiske BL, Nashan B, Del Carmen Rial M, Raffaele P, Russ G, Campistol J, et al. A prospective, multinational pharmacoepidemiological study of clinical conversion to sirolimus immunosuppression after renal transplantation. *J Transplant.* 2012;2012:107180.
186. Zuckermann A, Keogh A, Crespo-Leiro MG, Mancini D, Vilchez FG, Almenar L, et al. Randomized controlled trial of sirolimus conversion in cardiac transplant recipients with renal insufficiency. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2012;12(9):2487-97.
187. Baur B, Oroszlan M, Hess O, Carrel T, Mohacsi P. Efficacy and safety of sirolimus and everolimus in heart transplant patients: a retrospective analysis. *Transplant Proc.* juin 2011;43(5):1853-61.
188. Pant C, Deshpande A, Larson A, O'Connor J, Rolston DDK, Sferra TJ. Diarrhea in solid-organ transplant recipients: a review of the evidence. *Curr Med Res Opin.* oct 2013;29(10):1315-28.
189. Alkhatib AA. Sirolimus-induced intractable chronic diarrhea: a case report. *Transplant Proc.* juin 2006;38(5):1298-300.
190. Dias VC, Madsen KL, Mulder KE, Keelan M, Yatscoff RW, Thomson AB. Oral administration of rapamycin and cyclosporine differentially alter intestinal function in rabbits. *Dig Dis Sci.* oct 1998;43(10):2227-36.
191. Riley TR, Schoen RE, Lee RG, Rakela J. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* févr 1997;92(2):279-82.
192. Wörns MA, Lohse AW, Neurath MF, Croxford A, Otto G, Kreft A, et al. Five cases of de novo inflammatory bowel disease after orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* août 2006;101(8):1931-7.
193. Filipic Kanizaj T, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World J Gastroenterol.* 14 mai 2017;23(18):3214-27.
194. Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB, Shostrom VK, Van den Berg AP, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2006;6(6):1422-9.

195. Befeler AS, Lissos TW, Schiano TD, Conjeevaram H, Dasgupta KA, Millis JM, et al. Clinical course and management of inflammatory bowel disease after liver transplantation. *Transplantation*. 15 févr 1998;65(3):393-6.
196. Haagsma EB, Van Den Berg AP, Kleibeuker JH, Slooff MJH, Dijkstra G. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 juill 2003;18(1):33-44.
197. Alcalde Vargas A, Trigo Salado C, Leo Carnerero E, De la Cruz Ramírez D, Herrera Justiniano JM, Márquez Galán JL, et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with solid organ transplant. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2012;18(6):1191-3.
198. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg*. oct 2002;236(4):429-36; discussion 436-437.
199. Younes BS, Ament ME, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH. The involvement of the gastrointestinal tract in posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. avr 1999;28(4):380-5.
200. Kocoshis SA. Endoscopic diagnosis of lymphoproliferative disease after solid organ transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. avr 1999;28(4):375-6.
201. Nalesnik MA. Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD): current perspectives. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. avr 1996;8(2):139-48.
202. Atassi T, Thuluvath PJ. Risk of colorectal adenoma in liver transplant recipients compared to immunocompetent control population undergoing routine screening colonoscopy. *J Clin Gastroenterol*. juill 2003;37(1):72-3.
203. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1 nov 1990;323(18):1228-33.
204. Bleday R, Lee E, Jessurun J, Heine J, Wong WD. Increased risk of early colorectal neoplasms after hepatic transplant in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. oct 1993;36(10):908-12.
205. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Kimmey MB, Bronner MP, Levine DS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. févr 1996;110(2):331-8.
206. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. avr 2003;124(4):889-93.
207. Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Acta Endosc*. juin 2013;43(4):207-13.
208. Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA. Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. nov 2004;17(10):609-16.
209. Patil A, Saxena N, Thakare S, Pajai A, Bajpai D, Jamale T. Diarrhea after kidney transplantation: A study of risk factors and outcomes. *J Postgrad Med*. 2023;69(4):205-14.
210. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol*. 1 avr 2008;48(4):567-77.
211. Drent G. Symptom experience, nonadherence and quality of life in adult liver transplant recipients. 2009;67(5).
212. Raju S, Mathew JS, S S, Padma UD. Quality of life 5 years following liver transplantation. *Indian J Gastroenterol*. 1 août 2021;40(4):353-60.
213. Girgenti R, Tropea A, Buttafarro MA, Ragusa R, Ammirata M. Quality of Life in Liver Transplant Recipients: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. juin 2020;17(11):3809.
214. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best*

Pract Res Clin Gastroenterol. 1 juin 2020;46-47:101681.

215. Rubin RH. Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant-induced gastrointestinal toxicities. *Clin Transplant*. 2001;15 Suppl 4:11-22.
216. Gäckler A, Struve C, Mülling N, Eisenberger U, Korth J, Babel N, et al. Norovirus Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. déc 2021;105(12):2655.
217. Steyer A, Konte T, Sagadin M, Kolenc M, Škoberne A, Germ J, et al. Intrahost Norovirus Evolution in Chronic Infection Over 5 Years of Shedding in a Kidney Transplant Recipient. *Front Microbiol*. 2 mars 2018;9:371.
218. Stelzmueller I, Biebl M, Graziadei I, Wiesmayr S, Margreiter R, Bonatti H. Regarding diarrhea in liver transplant recipients: Etiology and management. *Liver Transpl*. 2006;12(1):163-4.
219. Abraham B, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep*. oct 2007;9(5):365-72.
220. FMC-HGE [Internet]. La diarrhée médicamenteuse. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/la-diarrhee-medicamenteuse/>
221. Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
222. Lewis SJ, Heaton KW. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scand J Gastroenterol*. 1 janv 1997;32(9):920-4.
223. Kelly C, Zen Y, Heneghan MA. Post-Transplant Immunosuppression in Autoimmune Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(2):350-9.
224. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
225. FMC-HGE [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Transplantation hépatique : quand y penser ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2023/transplantation-hepatique-quand-y-penser/>
226. Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L, Donato MF, Invernizzi F, Detry O, et al. COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut*. oct 2020;69(10):1832-40.
227. Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, Mullins R, Pirsch J, MacFarlane G, et al. Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol*. mai 2001;41(5):542-51.
228. Gotthardt DN, Bruns H, Weiss KH, Schemmer P. Current strategies for immunosuppression following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. déc 2014;399(8):981-8.
229. Dharancy S, Iannelli A, Hulin A, Declerck N, Schneck AS, Mathurin P, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy for severe side effects of calcineurin inhibitors following liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2009;9(3):610-3.
230. Lassailly G, Dumortier J, Saint-Marcoux F, El Amrani M, Boulanger J, Boleslawski E, et al. Real life experience of mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplant patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. janv 2021;45(1):101451.
231. Levitsky J. Does the Liver Provide Immunosuppressive Advantage? *Clin Liver Dis*. 2 juill 2019;13(6):180-3.
232. Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F. Immunosuppression en transplantation rénale. *Prog En Urol*. avr 2011;21(4):250-3.
233. Hertig A, Rondeau E. Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20

ans. *Réanimation*. août 2006;15(4):253-8.

234. Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Banjongjit A, Phonphok K, Larpparisuth N, Vongwiwatana A, et al. Outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients in the vaccination Era: A national multicenter cohort from Thailand. *Heliyon*. déc 2023;9(12):e22811.

235. Amorim CEN, Gomes VLT, Cristelli MP, Viana LA, de Luca Correa H, Lima GBB, et al. High Prevalence of Long-COVID Among Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Cohort Study. *Transplantation*. 1 déc 2022;106(12):2408-15.

236. Karadkhele G, Hogan J, Magua W, Zhang W, Badell IR, Mehta A, et al. CMV high-risk status and posttransplant outcomes in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. janv 2021;21(1):208-21.

237. Kobayashi D, Yokota K, Yamagata-Uyama S, Saito M. Factors associated with the detection of norovirus among asymptomatic adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. févr 2022;28(2):299.e1-299.e8.

238. Qi R, Huang Y ting, Liu J wei, Sun Y, Sun X feng, Han HJ, et al. Global Prevalence of Asymptomatic Norovirus Infection: A Meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 17 sept 2018;2-3:50-8.

239. Cui H, Bai S, Huo Z, Li J, Sun J, An X. A cluster of rotavirus enteritis in pediatric liver recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. juin 2015;17(3):477-80.

240. Bonacorsi S, Visseaux B, Bouzid D, Pareja J, Rao SN, Manissero D, et al. Systematic Review on the Correlation of Quantitative PCR Cycle Threshold Values of Gastrointestinal Pathogens With Patient Clinical Presentation and Outcomes. *Front Med*. 2021;8:711809.

241. Pabbaraju K, Tellier R, Pang XL, Xie J, Lee BE, Chui L, et al. A Clinical Epidemiology and Molecular Attribution Evaluation of Adenoviruses in Pediatric Acute Gastroenteritis: a Case-Control Study. *J Clin Microbiol*. 17 déc 2020;59(1):e02287-20.

242. Phillips G, Lopman B, Tam CC, Iturriza-Gomara M, Brown D, Gray J. Diagnosing norovirus-associated infectious intestinal disease using viral load. *BMC Infect Dis*. 14 mai 2009;9:63.

VII. Annexes

1. Annexe – 1 : Questionnaire VIROSTRA



Questionnaire annexe : Analyse des virus dans les selles des patients transplantés hépatiques - Etude VIROSTRA

Madame, Monsieur,

Dans le cadre du dépistage de virus dans les selles qui vous est proposé comme détaillé dans le courrier ci joint,

Pourriez vous s'il vous plaît amener lors de la prochaine consultation avec le Dr MONTIALOUX, Dr RIACHI ou Dr GORIA

- un échantillon de selles **datant de moins de 48h dans le pot ci joint. conservées au réfrigérateur.**
- Ainsi que le questionnaire suivant complété








Avec toute notre attention, vos médecins hépatologues référents restant à votre disposition pour répondre à vos questions.

NOM : **Prénom :**

Date de naissance :/...../..... **Date de renseignement :**/...../.....

1. **Nombre de selles par jour en moyenne :**

2. **Aspect habituel des selles selon l'échelle suivante :**

	Type 1 Dur, séparé en morceaux, comme les noix.
	Type 2 En forme de saucisse, mais grumeleuse.
	Type 3 Comme une saucisse, mais avec des fissures sur sa surface.
	Type 4 Comme une saucisse ou un serpent, mais lisse et douce.
	Type 5 Morceaux mous aux bords bien définis.
	Type 6 Morceaux déchiquetés, agglomérés en une matière pâteuse.
	Type 7 Fade, humide, aucun morceau solide. Entièrement liquide.

3. **Présentez vous des douleurs abdominales ? (merci d'entourer votre réponse)**

Jamais / Une fois par mois / Une fois par semaine / Plusieurs fois par semaine /
Quotidiennement

Tournez s'il
vous plaît

Page 1 sur 2



4. Présentez vous des nausées et ou vomissements ?

Jamais / Une fois par mois / Une fois par semaine / Plusieurs fois par semaine/
Quotidiennement

5. Prenez vous des traitements antidiarrhéiques ?

Jamais / Une fois par mois / Une fois par semaine / Plusieurs fois par semaine/
Quotidiennement

Si oui, quel(s) traitement(s) antidiarrhéique(s) ?

.....

6. Prenez vous des traitements laxatifs ?

Jamais / Une fois par mois / Une fois par semaine / Plusieurs fois par semaine/
Quotidiennement

Si oui, quel(s) traitement(s) laxatif(s) ?

.....

7. Avez vous présenté une infection au cours des trois derniers mois ?

Oui

Non

Si oui, laquelle/lesquelles ?

.....

8. Avez vous reçu une antibiothérapie au cours des trois derniers mois ?

Oui

Non

Si oui, laquelle/lesquelles ?

.....

9. Cela vous arrive t'il de prendre des médicaments en auto médication ?

Oui

Non

Si oui, lesquelles ? Pour quel(s) problème(s) ?

.....

.....

En avez-vous pris dans les 4 dernières semaines ? Si oui, lesquels ?

.....

RESUME

Contexte : Les symptômes digestifs sont fréquemment rapportés après une greffe du foie. Ceux-ci peuvent être directement liés aux traitements immunosuppresseurs ou à des agents infectieux. En effet, le contexte d'immunodépression favorise particulièrement la réplication virale. Ainsi, il est souvent détecté dans le suivi post-greffe une réplication des virus EBV et CMV. Ce phénomène peut être un indicateur d'un déséquilibre entre l'immunosuppression nécessaire pour prévenir le rejet du greffon et le risque d'infections opportunistes. La réplication des virus digestifs, sous forme de diarrhée chronique ou d'une excrétion asymptomatique, a davantage été étudiée dans le cadre de la greffe rénale, avec peu de données concernant la population greffée du foie.

Objectifs : Cette étude vise à déterminer la prévalence des virus (adéno-, rota-, astro-, sapo- et norovirus) dans les selles des patients transplantés hépatiques, d'identifier les facteurs de risque, ainsi que de rechercher une association éventuelle avec des symptômes digestifs.

Matériel et méthodes : Une étude observationnelle transversale a été menée au CHU de Rouen de novembre 2023 à juin 2024. Il a été proposé aux patients âgés de plus de 18 ans, quels que soient leurs symptômes sur le plan digestif, d'apporter un échantillon de selles et de compléter un questionnaire sur leurs symptômes digestifs au moment de leur consultation de suivi post-greffe hépatique. Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Les échantillons de selles ont bénéficié d'une analyse par TROD adénovirus et rotavirus ainsi que d'une (RT-)PCR adéno-, rota-, astro-, sapo- et norovirus.

Résultats : Au total, 73 patients ont participé à cette étude, parmi lesquels 69 ont bénéficié d'un test (RT-)PCR. Deux tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) pour le rotavirus se sont révélés positifs, tandis que les (RT-)PCR ont détecté 2 patients positifs pour l'adénovirus (2,9 %), 4 pour le norovirus du génogroupe GI (5,8 %), et 2 pour le norovirus du génogroupe GII (2,9 %). La symptomatologie digestive des patients ayant une (RT-)PCR positive n'était pas significativement différente de celle des patients négatifs, tout comme le schéma d'immunosuppression. La tacrolémie résiduelle, bien que faiblement corrélée à une décroissance au cours du temps ($r = -0,326$; IC95 % [-0,563 ; -0,039]), n'était pas significativement plus élevée chez les patients avec une (RT-)PCR positive par rapport aux négatifs ($p = 0,154$). Par ailleurs, la répartition des traitements potentiellement inducteurs de diarrhée ne différait pas entre les patients déclarant des épisodes de diarrhée ($n = 5$) et les autres.

Conclusion : La prévalence des virus digestifs détectés par (RT-)PCR dans notre échantillon de patients transplantés hépatiques est de 11,6%. Cette excrétion virale était majoritairement asymptomatique et non corrélée au type ou à l'intensité de l'immunosuppression. Notre étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité d'une stratégie de dépistage des virus digestifs dans les selles des patients ayant reçu une greffe hépatique afin de détecter une sur-immunosuppression.

MOTS-CLÉS : Transplantation hépatique ; Immunosuppresseurs ; Virus digestifs ; Norovirus ; Adénovirus ; RT-PCR ; Réplication virale