

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 31 octobre 2024

Par M. DUCATEL Marc

Le Torque Teno Virus comme marqueur de l'état immunitaire

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Brousseau Thierry, PU-PH, Université de Lille, CHU de Lille.

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur ALIDJINOU Enagnon Kazali, MCU-PH, Université de Lille, CHU de Lille.

Assesseurs :

Monsieur le Docteur MAANAOUI Mehdi, MCU-PH, Université de Lille, CHU de Lille.

Monsieur le Docteur REGUEME Alexandre, PH, CHU de Lille.

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/80

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	

Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	
-----	--------	-------	-------------------------------	--

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Thierry Brousseau
Professeur des Universités

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse ainsi que d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Enagnon Kazali Alidjinou
MCU-PH, CHU de Lille

Merci Kazali pour ta présence, ta patience et pour toutes les connaissances que tu m'as inculquées. Je suis très fier d'avoir pu effectuer ce travail à tes côtés.

A mes assesseurs,

Monsieur le Docteur Mehdi Manaoui,
MCU-PH, CHU de Lille

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Alexandre Regueme,
PH, CHU de Lille

Merci Alexandre d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as apporté dans mon stage de virologie au CHU de Lille et de m'avoir donné envie d'écrire une thèse en virologie.

Je tiens à remercier ma famille à commencer par mes parents. Merci de m'avoir accompagné, soutenu dans ma vie et dans ces études. Je ne peux pas résumer tout ce que vous m'avez apporté mais je tiens à dire merci Maman de m'avoir transmis ta rigueur, de m'avoir inculqué de belles valeurs, de m'avoir donné le goût de l'effort. Merci Papa pour nos discussions, nos rigolades et merci pour m'avoir donné cette passion pour l'Histoire.

Je tiens à remercier également ma tante Zia Roby et ma cousine Erica, sachez que vous êtes présentes dans mon cœur.

Je tiens à remercier mes amis d'enfance (mes bros pour être plus précis) Valentin, Hubert, Victor et François. Merci de m'avoir supporté pendant cette bonne vingtaine d'année. Je suis fier de notre groupe indéfectible. De nos combats de lancer de marrons en primaire en passant par nos fous rires en classe au collège et lycée et enfin nos soirées et voyages en études supérieures jusqu'à maintenant, merci pour ces moments ensemble. Je sais que je peux compter sur vous et que vous savez que vous pouvez compter sur moi.

Merci Victor pour ton soutien lors des années de concours, on s'est soutenu mutuellement dans les années riches en défi pour notre avenir pro en s'envoyant des messages quand on bossait jusqu'à tard dans la nuit. Merci aussi pour nos débats endiablés qui ont failli nous provoquer des problèmes...

Merci Valentin pour nos nombreux voyages, nos soirées passées ensemble à refaire le monde et à décompresser. Heureusement que tu étais là pour la tapisserie au Cauroy sinon on n'y serait jamais arrivé.

Merci François pour nos délires, nos pizzas le vendredi en terminale et nos concerts. Comme tu le vois, j'ai écrit une thèse et j'espère qu'on retrouvera un jour la tienne !

Merci Hubert pour les barbecues que tu fais à la merveille, merci pour ta bonne humeur légendaire et pour les compétences que tu m'as enseigné pour les tableaux Excel...

Merci à Sarah, Louise, Agathe et Hélène de s'être jointes à notre groupe et de nous supporter lorsqu'on est réuni. Un merci particulier pour toi, Louise, qui m'a fait l'honneur d'être ton témoin de mariage, je te souhaite tout le bonheur du monde avec notre Fanfan national.

Je tiens à remercier mes amis de la Faculté de Pharmacie : Adeline, Quentin, Clément, Agathe, Hadrien, Alizée, FG, Maxence, Anthony, Edouard, Fanny, Florian, Anne So, Patou ainsi que l'ensemble du groupe des pharmaventuriers. Merci pour nos soirées et merci de m'avoir rendu fier d'être pharmacien à vos côtés.

Merci Adeline pour ces années à se serrer les coudes dans tous les domaines. Merci Clément pour nos virées nocturnes. Merci Hadrien pour les soirées zombies. Merci Maxence pour ton grain de folie. Merci Edouard pour les repas chez Pasta. Merci Anne So pour nos délires depuis la PACES. Merci Florian pour nos débats. Merci à Quentin pour nos blagues douteuses.

Merci Patou pour notre amitié qui a bien perduré pendant l'internat. On est bientôt voisin alors on en profitera pour se voir encore plus.

Je remercie également mes co-externes Benjamin et Maxstane pour nos bons moments passés en stage. Benjamin pour nos verres de temps en temps et pour notre semestre d'hémato.

Je tiens à remercier mes potes biologistes de notre groupe des Ténèbres : Ronny, Denys, Amine, ACB, Guillaume, Nico, Emeline, Nono, Sophie. L'internat n'aurait pas été le même sans vous.

Merci Ronny pour ta gentillesse, ta loyauté. Tu as toujours été là quand j'en avais besoin. Merci pour ces vacances à Malte qui nous ont permis de bien décompresser. Et merci d'avoir gardé mes chats quand j'étais en vadrouille.

Merci Denys pour nos sorties, c'est toujours toi qui trouves les meilleurs plans pour se changer les idées. Merci pour nos fous rires et de nous avoir choisi les destinations de nos voyages entre co-internes.

Merci Amine pour nos délires, on se comprend facilement mais sans long discours, ça doit être le côté méditerranéen qui ressort !

A vous trois, Merci pour le stage d'hémato passé ensemble, à réaliser beaucoup de RCP entre nous, on aura été très polyvalent entre les secteurs.

Merci Nico d'être toujours présents et de nous supporter quand on dit n'importe quoi. Ta présence nous est indispensable alors j'espère que tu seras de la partie pour notre voyage de l'année de docteur junior.

Merci Guillaume pour tes conseils avisés et nos discussions. Promis, je ferai attention à la fin de jour quand on travaillera ensemble.

Merci ACB pour ta bonne humeur légendaire, tu es toujours pétillante et j'apprécie beaucoup ta présence au travail et en dehors.

Merci Wissal, mon acolyte de l'internat, je suis très fier d'être un ami proche de toi. J'ai passé un super stage de biochimie en métabo à tes côtés. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté, je sais que je peux compter sur toi et vice versa !

Merci Joan, ma jojo pour être toujours présente pour moi. Ton énergie, ta gentillesse et ton intelligence font de toi un vrai exemple pour moi dans le domaine professionnel comme personnel.

Merci Manon F pour nos restos et ton sens de l'humour incomparable.

Merci Emeline G pour ta bienveillance et pour les verres que l'on a pris ensemble tout au long de l'internat.

Merci la petite Emeline pour ta gentillesse, ton accueil pour des soirées mario kart.

Merci Juliette pour ta joie de vivre, j'espère que l'on fera un terrain de stage en commun avant la fin de l'internat.

Merci Sophie pour le voyage à Malte, très content d'avoir appris à te connaître là-bas, tu es une très belle rencontre.

Merci Noémie pour ta gentillesse et ta patience lors du stage de biochimie. Je suis très content d'avoir gardé contact avec toi après ce semestre.

Merci Lucie pour m'avoir beaucoup appris pendant mon stage de biochimie.

Merci Belkacem pour m'avoir appris beaucoup de choses à Lens et de m'avoir donné des conseils depuis le début de cette aventure.

Je tiens également à remercier mes co-internes que je n'ai pas encore évoqué, présents dans mes différents stages : Thomas R, Rémi, Chloé, Axel, Grégoire, Thomas S, Sarah, David, Augustin, PEG et Pauline. Votre présence m'a rendu le contenu de mes stages encore plus agréable.

Plus spécifiquement,

Merci David pour ton amitié indéfectible. Je suis très heureux de t'avoir rencontré en virologie et d'avoir partagé ce voyage en Australie avec toi. C'est toujours un plaisir de te côtoyer tant sur le plan personnel que professionnel. Je suis également très honoré et je te remercie de m'avoir accordé ta confiance pour une très grande étape de ta vie l'année prochaine.

Merci Zoé également pour ce voyage en Australie qui nous a laissé de merveilleux souvenirs.

Merci Thomax pour nos soirées jeux de société et pour ces deux semestres de virologie et de parasitologie. On s'est retrouvé pendant l'internat et ça me fait plaisir que l'on ait développé cette amitié.

Merci Sarah pour ce semestre de virologie. On a bien rigolé pendant ce semestre et je suis très content que l'on puisse se voir régulièrement malgré la distance.

Merci Thomas R pour ce semestre de biochimie et d'hémato, toujours un plaisir de communiquer en espagnol Señor Ramon !

Merci Grégoire pour ces trois stages à des côtés. On aura passé notre troisième année ensemble avec beaucoup de rigolade, de baby-foot et de ping pong.

Merci PEG pour ce semestre de bactériologie, très content d'avoir pu échanger, débattre et rigoler ensemble pendant ces 6 mois, sacré bobr.

Merci Pauline pour ton soutien et ta bonne humeur durant le semestre.

Je remercie également ceux avec qui je n'ai malheureusement pas pu faire de stage en commun : Charlotte, Nolan, Manon D, Corentin, Ludo.

Je tiens enfin à remercier mes co-internes de Cambrai : Alex, Manon, Kenz, Camille, Clément. Je n'étais que FFI mais vous m'avez donné encore plus envie de m'engager pleinement dans l'internat.

Je remercie aussi Louise, Curan, Medhi, Khaled, Tomboy, j'ai passé de merveilleux moments avec vous dans l'internat de Cambrai.

Table des matières

REMERCIEMENTS	13
Table des illustrations	21
Table des abréviations	23
I. Généralités sur les anellovirus et le TTV.....	25
A. Historique	25
B. Taxonomie	26
C. Épidémiologie	29
D. Structure et génome viral.....	31
E. Réplication des TTV	34
1. Tropisme	34
2. Cycle de réplication	34
F. Détection et quantification des TTV au laboratoire.....	36
II. Interactions entre TTV et l'hôte humain	39
A. Un virus commensal chez l'homme	39
B. Diversité et dynamique des TTV chez l'être humain	40
C. Interactions entre le TTV et le système immunitaire	42
III. Le TTV comme marqueur de l'état immunitaire chez les immunodéprimés	46
A. Le transplanté rénal.....	47
1. Notions générales.....	47
2. Prévalence, dynamique et diversité du TTV chez le transplanté rénal.....	48
3. Immunosuppression optimale et intervalle de charge virale TTV	49
4. Type d'immunosuppression et charge virale TTV	50
5. Charge virale TTV et rejet de greffe	51
6. Charge virale TTV et infections.....	54
7. Charge virale TTV et complications à long terme après la transplantation	58
8. Autres Associations avec le TTV chez le transplanté rénal	59
B. Autres transplantés d'organes solides	60
1. La greffe pulmonaire.....	60
2. La greffe cardiaque	61

3.	La greffe hépatique	62
C.	Les patients greffés avec des cellule souches hématopoïétiques	63
D.	Les autres cas d'immunodépression	66
IV.	<i>Conclusion</i>	69
V.	<i>Perspectives</i>	70
VI.	<i>Bibliographie</i>	71

Table des illustrations

Figure 1 : Chronologie de la découverte des anellovirus humains (Traité de virologie 2019)	26
Figure 2 : Arbre phylogénétique des Anelloviridae connus (5). Arbre de la méthode du maximum de vraisemblance, basé sur des séquences d'acides aminés codés par ORF1 d'un membre représentatif de chaque espèce de la famille des Anelloviridae. Les séquences des gyrovirus ne sont pas incluses, car leur VP1 n'est pas homologue à ORF1.....	27
Figure 3 : Espèces d'anellovirus retrouvées chez l'Homme [6].	28
Figure 4 : Prévalence du TTV en fonction de l'âge chez les enfants [8].....	30
Figure 5 : Structure du TTV avec présentation de la capsidie icosaédrique de triangulation T=1 composé de 60 unités (d'après le site ViralZone.org).....	31
Figure 6 : Organisation génomique des anellovirus humains. (Traité de virologie 2019).....	32
Figure 7 : Cycle théorique de réplication des Anelloviridae (d'après www.viralzone.com)...	35
Figure 8 Diversité génomique des anellovirus comparée à d'autres virus infectant les humains(45).....	41
Figure 9 : Balance théorique entre charge virale TTV et risque de rejet ou d'infection(65)....	46
Figure 10 : Comparaison de la charge virale TTV chez les transplantés rénaux avec ou sans rejet de greffe rénale [84]	53
Figure 11 : Charge virale TTV et prédiction du rejet chez les transplantés rénaux (86)	54
Figure 12 : Comparaison de la charge virale TTV chez les transplantés rénaux avec ou sans la survenue d'infections (86)	57
Figure 13 : Charge virale TTV et prédiction de la survenue d'infections post greffe chez les transplantés rénaux (86)	57

Table des tableaux

Tableau 1 : Détection du TTV dans différents fluides biologiques et tissus humains (adapté de Sabbhaghian et al (7)).	29
Tableau 2 : Revue de différentes études sur la relation entre la charge TTV et la survenue de complications post greffe. Adapté de Albert et al (117)	65

Table des abréviations

ABMR	Rejet médié par les anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Anti rétro viral
AUC	Aire sous la courbe
CAV	chicken anemia virus
CMV	Cytomégalovirus
CSH	Cellules souches hématopoïétique
DSO	Double standart origin
EBV	Epstein Barr virus
GVH	Greffon versus hôte
HDL	High densité lipoprotein
HPV	Papillomavirus humain
HR	Ratio de risque
IC	Intervalle de confiance
ICN	Inhibiteur de calcineurine
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IFN	Interferon
mTORi	Inhibiteur de la rapamycine
OR	Odds ratio
ORF	Open reading frames
PCR	Polymerase chain reaction
PcrA	Plasmid copy reduced
PVVIH	Patient vivant avec le VIH
RDB	Domaine de liaison au récepteur
RNC	Région non codante
SEP	Sclérose en plaque
TAC	Tacrolimus
TAIP	TTV-derived apoptosis induction protein
TCMR	Rejet médié par les lymphocytes T
TLR	Toll like receptor
TTV	Torque teno virus

TTMV	Torque teno mini virus
TTMDV	Torque teno midi virus
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPN	Valeur prédictive positive
VPP	Valeur prédictive positive

I. Généralités sur les anellovirus et le TTV

A. Historique

La découverte des anellovirus humains est récente. Le *Torque teno virus*, premier représentant, a été découvert en 1997 par une équipe japonaise chez un patient présentant une hépatite post transfusion d'origine indéterminée (1). L'élévation des transaminases chez ce patient a amené à la recherche d'une étiologie virale. Une séquence de 500 paires de base a été mise en évidence et ne correspondait à aucune séquence connue. Ce nouveau virus fut nommé TT- virus en rapport avec les initiales du patient et fut ensuite renommé Transfusion-transmitted virus car retrouvé chez les donateurs de sang et finalement *Torque teno virus* ou TTV (du latin 'torques' signifiant collier et 'tenuis' signifiant mince). Dans les années 2000, deux autres représentants de cette famille sont décrits : le *Torque teno mini virus* (TTMV) découvert en 2000 et le *Torque teno midi virus* (TTMDV) en 2007.

La chronologie de la découverte et de la caractérisation des anellovirus est présentée sur la figure 1.

Malgré la description récente de ces virus, leur présence a été rapportée dans les tissus biologiques des soldats de la Grande Armée de Napoléon Ier lors de la campagne de Russie suggérant un contact ancien du virus avec l'Homme (2).

Les connaissances sur les anellovirus ont été limitées en partie par leur rôle peu clair dans des maladies humaines et par l'absence d'un système de culture cellulaire robuste. A l'heure actuelle aucune corrélation entre d'éventuelles pathologies et la présence des *Anelloviridae* dans l'organisme n'a pu être mise en évidence malgré une très forte prévalence dans la population générale à travers le monde (3). Bien qu'identifiés pour la première fois dans des cas d'hépatite transmise par transfusion, les études ultérieures n'ont pas réussi à confirmer un rôle pathogène dans l'hépatite. Les anellovirus sont donc probablement des virus commensaux, faisant partie du virome humain sain, établissant une colonisation persistante chez l'humain à une prévalence très élevée.

L'un des domaines les plus intéressants de l'étude des anellovirus est le lien étroit entre les charges virales sanguines d'anellovirus et la compétence immunitaire, qu'elle soit due à une maladie ou à des traitements médicaux. Ces virus peuvent servir de modèle pour l'étude des infections virales persistantes (4).

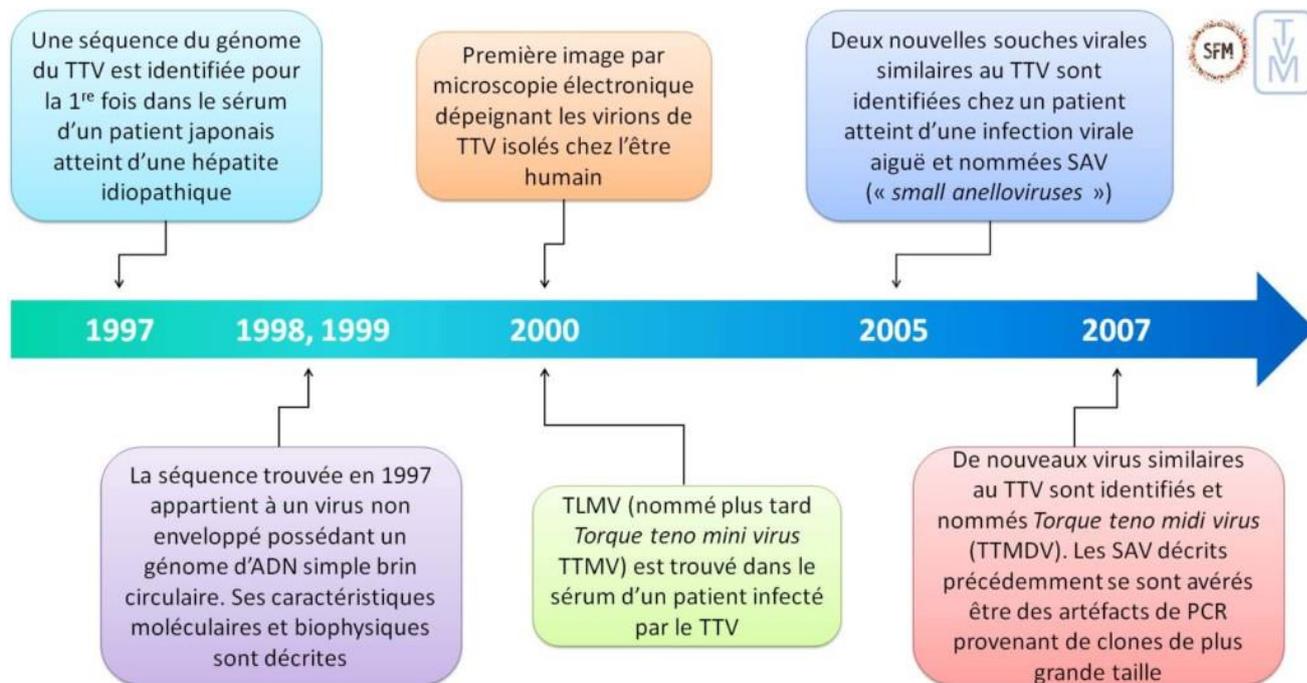


Figure 1 : Chronologie de la découverte des anellovirus humains (Traité de virologie 2019)

B. Taxonomie

Selon l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), le TTV appartient à la famille des *Anelloviridae*. Les anellovirus ont été identifiés chez un nombre important d'espèces animales, et principalement des mammifères tels que les humains, les bovins, les animaux de compagnie, les primates, les sangliers, les lions de mer... Cette famille de virus comprend actuellement 30 genres différents et environ 156 espèces. Jusqu'à récemment la famille des *Anelloviridae* était composée de 14 genres. A l'exception des virus du genre *Gyrovirus* (qui infecte des espèces aviaires et parfois retrouvés dans les prélèvements humains) tous les anellovirus avaient déjà été classés sur la base de l'homologie nucléotidique dans la région codante ORF1. Auparavant, un seuil d'identité de séquence de 65% était établi pour la démarcation des espèces, alors qu'un seuil d'identité de séquence de 44% était utilisé pour la classification des genres. La nouvelle classification récente utilisant 69% comme seuil de démarcation des espèces a permis de décrire 16 nouveaux genres (voir Figure 2) (5).

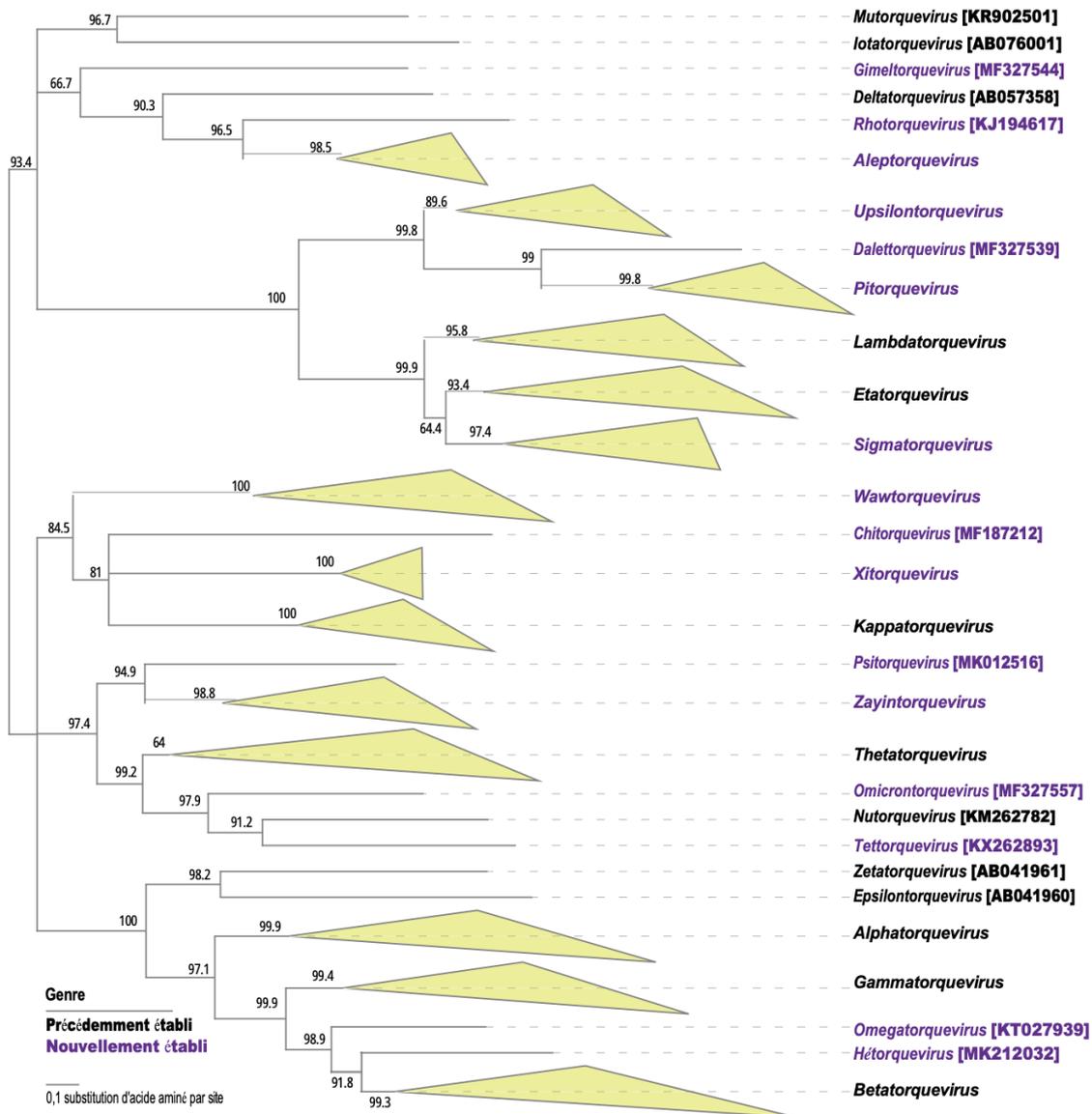


Figure 2 : Arbre phylogénétique des Anelloviridae connus (5). Arbre de la méthode du maximum de vraisemblance, basé sur des séquences d'acides aminés codés par ORF1 d'un membre représentatif de chaque espèce de la famille des Anelloviridae. Les séquences des gyrovirus ne sont pas incluses, car leur VP1 n'est pas homologue à ORF1.

Les genres rencontrés chez l'homme incluent *Alphatorquevirus* qui comporte les espèces de Torque teno Virus (TTV), le genre *Betatorquevirus* qui comporte les espèces de Torque teno mini virus (TTMV), et le genre *Gammatorquevirus* qui comporte les espèces de Torque teno midi virus (TTMDV). Le genre *Gyrovirus*, récemment classé dans la famille des *Anelloviridae*, a parfois été retrouvé chez l'homme. La nouvelle classification décrit actuellement 22, 38 et 15 espèces pour TTV, TTMV et TTMDV respectivement. Historiquement, cinq génogroupes ont été décrits pour les TTV (5).

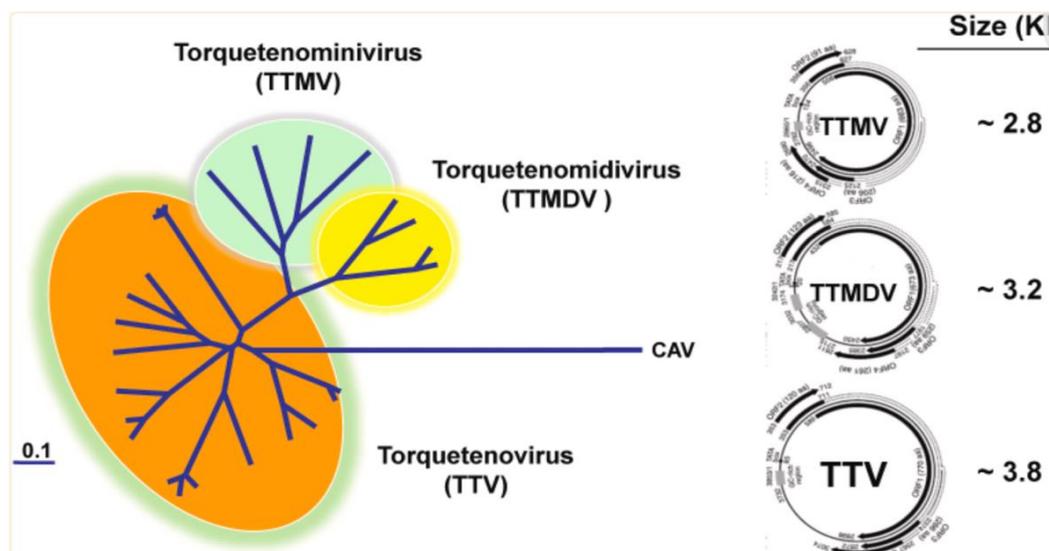


Figure 3 : Espèces d'anellovirus retrouvées chez l'Homme [6].

Le CAV (*Chicken anemia virus*) est le prototype du genre *Gyrovirus*, récemment classé dans la famille des *Anelloviridae*.

Peu d'études ont été spécifiquement menées sur le TTMV et le TTMDV, mais on sait que la prévalence de ces virus dans le sang humain est nettement inférieure à celle du TTV. Le TTV a reçu plus d'attention que les deux autres à cause de ses caractéristiques uniques, telles qu'une prévalence élevée au sein de la population, une prévalence mondiale, des charges virales stables avec une faible variabilité intra-individuelle, l'absence d'impact des médicaments antiviraux et l'utilisation des tests PCR quantitatifs pour sa détection mettent en évidence un intérêt comme indicateur du statut immunitaire.

C. Épidémiologie

Le TTV se caractérise par une présence quasi ubiquitaire (>95%) dans les tissus humains dans le monde indépendamment de l'âge, des conditions socio-économiques et du statut médical (6). Cette omniprésence à l'échelle mondiale s'explique par une détection du virus dans presque toutes les matrices humaines, notamment dans le sang, les fèces et la salive. Le tableau 1 présente les différents tissus et liquides biologiques dans lesquels une détection du TTV a été rapportée.

Tableau 1 : Détection du TTV dans différents fluides biologiques et tissus humains (adapté de Sabbhaghian et al (7)).

Détection du <i>Torque teno virus</i> (TTV)	
Tissu	Matrice biologique
Vésicule biliaire	Sang
Foie	Salive
Cervical	Urine
Moelle osseuse	Liquide séminal
Intestin	Fèces
Nasal	Lait maternel
Gastrique	Liquide amniotique
Fœtal	Plasma
Placenta	
Ganglions cervicaux	

Les voies de transmission du TTV sont multiples. Néanmoins, la transmission interhumaine par voie aérienne médiée par les gouttelettes de salive semble jouer un grand rôle à cause des charges virales TTV plus élevées dans la cavité nasale et dans la salive en comparaison au sang. Plus généralement, l'acquisition des anellovirus au début de la vie se produit probablement au cours du péripartum, par voie orale/fécale et par l'allaitement. Une abondance et une diversité accrues d'anellovirus ont été observées chez les nourrissons accouchés par voie vaginale en comparaison à ceux nés par césarienne, ce qui suggère qu'une transmission verticale peut survenir lors d'un accouchement par voie vaginale. D'autre part, l'étude des nourrissons a révélé que le premier échantillon de sang positif avait lieu vers l'âge d'un mois et que c'était le cas pour la quasi-totalité des nourrissons entre 12 et 18 mois (4).

La figure 4 montre une corrélation positive entre l'âge et l'augmentation de la prévalence du TTV chez les enfants (8).

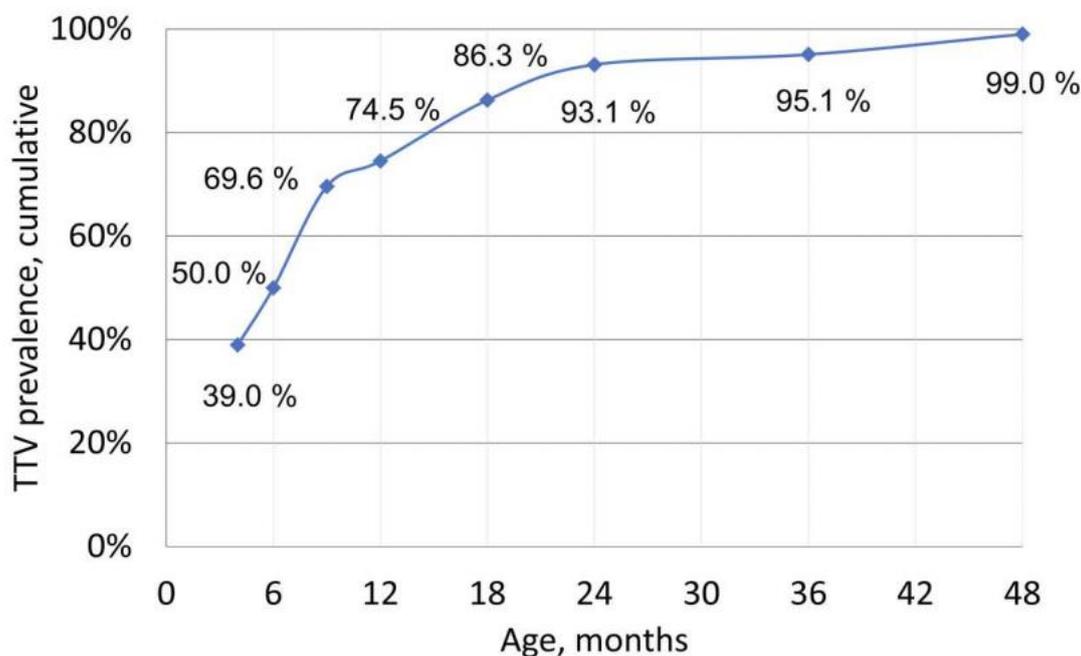


Figure 4 : Prévalence du TTV en fonction de l'âge chez les enfants [8].

Les anellovirus peuvent également être transmis par voie parentérale (y compris par transplantation d'organes) et peut-être par voie sexuelle. Néanmoins, le fait que les enfants soient infectés à un âge très précoce, exclut la transfusion sanguine ou la transmission sexuelle comme principales voies d'infection à cet âge.

Il a été remarqué des disparités à l'échelle mondiale en ce qui concerne les différents génotypes avec des co-infections de plusieurs types d'anellovirus. Selon toute vraisemblance, il semble également que les individus conservent les mêmes génotypes dans le temps et s'infectent peu avec de nouveaux génotypes (9). Plusieurs travaux ont été effectués en Europe pour étudier la prévalence du TTV au sein de la population européenne. En Italie, une étude sur plus de mille patients a révélé une prévalence de 65%, avec des patients présentant une virémie faible avec en moyenne 2,3 log/ml dans le sang (10).

Des études ont été menées dans d'autres pays d'Europe comme en Roumanie où les auteurs ont retrouvé 58,4% de prévalence du TTV (11) et en Autriche, où il a été rapporté une prévalence de l'ordre de 76% (12).

La répartition du TTV est mondiale et des prévalences élevées sont retrouvées dans d'autres endroits du monde, comme 83,4% au Qatar, 94% en Russie, 95% au Taiwan, ou encore 96%

en Jordanie (13). En Afrique, des données similaires ont été obtenue, avec des prévalences de 74% en Tanzanie, 83% en Gambie et 88% au Ghana (14).

Par ailleurs, l'étude du TTV chez les animaux domestiques et d'élevage a montré une prévalence beaucoup plus faible que chez l'homme (de l'ordre de 29%), et il n'a pas été mis en évidence de transmission significative entre les humains et les animaux (15).

Les études épidémiologiques ont retrouvé des charges virales TTV plus élevées chez le sujet âgé et le sujet de sexe masculin. L'association avec l'âge peut s'expliquer par le phénomène d'immunosénescence (10). L'association observée entre le sexe masculin et les charges virales plus élevées de TTV a été liée au rôle potentiel de la transmission sexuelle ou à l'impact différentiel des hormones stéroïdes sexuelles sur le système immunitaire de l'hôte.

Enfin, des charges virales ont été observées chez des patients souffrant d'affections sous-jacentes, notamment d'hypertension, de diabète sucré, d'infection par le VIH, d'hépatite chronique B et C, de polyarthrite rhumatoïde, d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse, de lupus érythémateux disséminé ou de cancer, en rapport probablement avec une altération de l'efficacité de l'immunité à médiation cellulaire spécifique au TTV dans ces contextes (13).

D. Structure et génome viral

Le TTV est un virus humain à ADN non enveloppé de 30-50 nm de diamètre et d'une densité de 1.31–1.34 g/cm³ (16). Il ne possède pas d'enveloppe lipidique extérieure et est résistant à l'inactivation par des agents chimiques et physiques. La capsid est constituée de 12 capsomères pentamériques avec une symétrie icosaédrique T=1 (figure 5). Il s'agit du premier virus humain avec un génome d'ADN circulaire à simple brin de polarité négative à avoir été identifié (1,16)

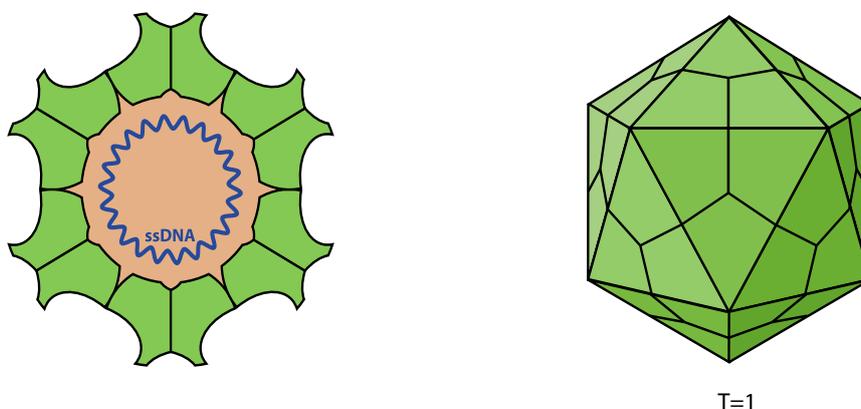


Figure 5 : Structure du TTV avec présentation de la capsid icosaédrique de triangulation T=1 composé de 60 unités (d'après le site ViralZone.org)

Le génome du TTV est d'environ 3,8 kb et est donc plus grand que celui du TTMV et du TTMDV comme le montre la figure 6.

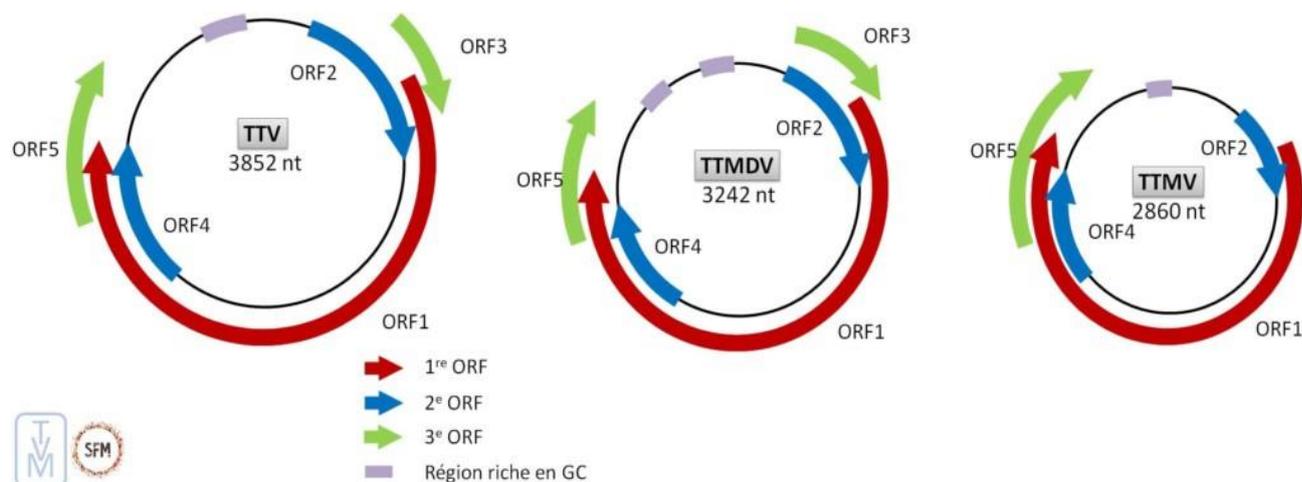


Figure 6 : Organisation génomique des anellovirus humains. (Traité de virologie 2019)

Il possède une région non traduite UTR de 1,2 kb relativement bien conservée à travers les génotypes (identité nucléotidique supérieure à 90 %) et contient des éléments promoteurs et amplificateurs impliqués dans la régulation transcriptionnelle du virus. Cette zone facilite la réplication par un mécanisme en épingle à cheveux suivant la méthode du cercle roulant. A l'intérieur de cette région non traduite, on distingue deux entités : la zone UTRA et UTRB. La première se situe dans la région 5' et la deuxième dans la région 3'. Elles sont toutes les deux riches en base guanine et cytosine GC qui permettent la réplication virale (17). C'est cette même région qui est ciblée au cours de la PCR pour mettre en évidence ce virus dans les différentes matrices humaines. A l'inverse, la région codante représente environ 2,6 kb, et l'essentiel de la variabilité génétique du virus est situé dans la région codante (18). Le TTV possède plusieurs 3 à 5 cadres de lecture (en anglais Open Reading Frames ou ORFs). L'ORF1, le plus grand, code pour une protéine de 770 acides aminés, retrouvée en grande partie dans le cytoplasme des cellules infectées, et qui serait à l'origine de la formation de la capsidie (19). Cette hypothèse est renforcée par la découverte d'une région riche en arginine, en N-terminal, présente communément chez un autre genre viral proche du TTV : le *Circovirus*. Par analogie, la similarité de cette disposition en arginine favoriserait la fonction de protection du matériel génétique viral. Cette région serait, par conséquent, à l'origine de l'échappement du virus au système immunitaire au virus et donc à l'infection chronique de l'organisme grâce à la présence de régions hypervariables sensibles aux mutations. La région N22 au sein de l'ORF1 présente une grande divergence de séquence et sert à établir des critères de démarcation des espèces. L'ORF2 serait impliqué dans la transcription d'une protéine non structurale grâce à une protéine

tyrosine phosphatase responsable de la régulation virale. De la même manière que la protéine ORF1, sa présence est exclusivement dans le cytoplasme. L'ORF2 est subdivisé en deux plus petites régions : ORF2a et ORF2b qui peuvent différer selon les isolats (20).

L'ORF3 contient une région riche en sérine ainsi que de nombreux groupes arginine et lysine dans la partie C-terminal. Il code pour une protéine de 280 acides aminés qui aurait beaucoup de similitudes avec la protéine NS5A de l'hépatite C. Son rôle serait de réguler le cycle de réplication virale en ciblant des séquences nucléaires et en supprimant l'effet antiviral des interférons endogènes (21). Il est à noter également qu'il existe une homologie de séquence avec l'ADN topoisomérase I ce qui suggère que l'ORF3 peut jouer un rôle dans la réplication virale. On peut citer également d'autres ORFs (ORF 4 à 5) produisant des protéines de taille connue mais de fonction indéterminée. Par ailleurs, le génome du TTV code également pour une protéine dénommée *TTV-derived apoptosis-inducing protein* (TAIP) qui peut entraîner l'apoptose de cellules cancéreuses (22). Enfin, comme d'autres virus, le TTV code pour des microARNs ou miARNs (petits ARNs non codants composés environ d'une vingtaine de nucléotides), un des mécanismes utilisés pour réguler l'expression des gènes de l'hôte et du virus et pour maintenir la réplication virale. Dans le cas du TTV, il a été identifié les miARNs t1a, t3b et tth8. Ils ont été retrouvés dans différents fluides biologiques chez des patients virémiques ou non virémiques ce qui suggère que ces miARNs sont impliqués dans l'échappement du système immunitaire de l'hôte, dans la réactivation virale maintenant ainsi le virus de manière chronique dans l'organisme. Cette fonction serait possible grâce à l'inhibition par ces miARNs des cytokines notamment les interférons connus pour être impliqués dans la réponse antivirale.

(7)

E. Réplication des TTV

1. Tropisme

Le TTV ne possède pas de tropisme particulier pour un organe ou un tissu. Cependant, l'ADN TTV est détectable dans tous les sous-ensembles de leucocytes et dans de nombreux autres types de cellules (23,24). On retrouve le TTV dans de nombreux autres tissus notamment dans le foie, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate, le pancréas, etc. Cependant, la charge virale semble plus importante dans certains tissus comme la moelle osseuse, le foie, le sérum. Les tissus hématopoïétiques seraient des sites propices à la multiplication virale.

On ne connaît pas encore avec certitude tous les types cellulaires dans lesquels le TTV peut se répliquer. La réplication virale a été mise en évidence dans les cellules mononucléées stimulées (25). Il est généralement admis que le TTV se réplique principalement dans les cellules T (26,27). En effet, lors de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'augmentation progressive des lymphocytes T coïncide avec l'élévation de la charge virale du TTV avec un pic atteint à 60 jours après l'injection avant d'atteindre une phase de plateau due à la reconstitution immunitaire (28). Cette observation est renforcée par la corrélation entre des traitements immunosuppresseurs visant les lymphocytes T et la charge virale TTV. Lorsque la population de lymphocytes T est régulée par ces traitements lors de transplantation solide ou liquide d'organes, la réplication virale du TTV est diminuée. On peut également ajouter que les traitements moins efficaces sur les lymphocytes T affectent moins la réplication que les traitements visant directement cette population (29).

Il n'existe pas, à ce jour, de système cellulaire robuste permettant la réplication des TTV *in vitro*. Plusieurs équipes ont tenté de mettre en place un système de culture cellulaire efficace pour amplifier et étudier ces virus et leur interaction avec les cellules hôtes. Mais jusqu'à présent, il n'existe pas de système de culture robuste dans lequel une progénie virale suffisante puisse être produite après infection ou une transfection. Certaines études ayant isolé des cellules mononucléées du sang périphérique portant des TTV directement à partir d'hôtes ont montré une augmentation de la concentration d'ADN intracellulaire du TTV après stimulation des cellules (24).

2. Cycle de réplication

Après la pénétration du virus dans la cellule hôte, le génome viral sous la forme d'ADN simple brin (ADNsb) se détache et pénètre dans le noyau. L'ADNsb est converti en ADN double brin (ADNdb) avec la participation de facteurs cellulaires. La transcription de l'ADNdb donne

naissance à des ARNm viraux qui sont traduits pour produire des protéines virales. La réplication proprement dite peut être médiée par une protéine « de type Rep » et se produirait par un cercle roulant produisant des génomes d'ADNsb selon le mécanisme décrit ci-dessous. Les ADNsb nouvellement synthétisés peuvent soit être convertis en ADNdb et servir de modèle pour la transcription/réplication, ou être encapsidés par la protéine de capsid pour former des virions libérés par lyse cellulaire.

Même si le mécanisme de réplication du TTV n'a pas encore été parfaitement décrit, il est supposé que le TTV utiliserait le mécanisme du cercle roulant, de façon similaire à d'autres virus avec un ADN simple brin circulaire. Il s'agit d'un modèle découvert en 1968 dans le cadre de la réplication de l'ADN viral simple brin. Il permet de synthétiser de manière unidirectionnelle plusieurs copies d'ADN de façon rapide (30). Brièvement, la réplication de l'ADN en cercle roulant est initiée par une protéine initiateur virale, qui coupe un brin de la molécule d'ADN circulaire double brin au niveau d'un site appelé origine double brin, ou DSO. La protéine initiateur reste liée à l'extrémité phosphate 5' du brin coupé, et l'extrémité hydroxyle 3' est libérée pour servir d'amorce pour la synthèse de l'ADN par l'ADN polymérase. En utilisant le brin non coupé comme modèle, la réplication se déroule autour de la molécule d'ADN circulaire, déplaçant le brin coupé sous forme d'ADN simple brin. Le déplacement du brin coupé est effectué par une hélicase codée par l'hôte appelée PcrA (abréviation de plasmid copy reduced) en présence de la protéine d'initiation de la réplication plasmidique (30).

Le cycle théorique de réplication du TTV est représenté sur la figure 7 ci-dessous.

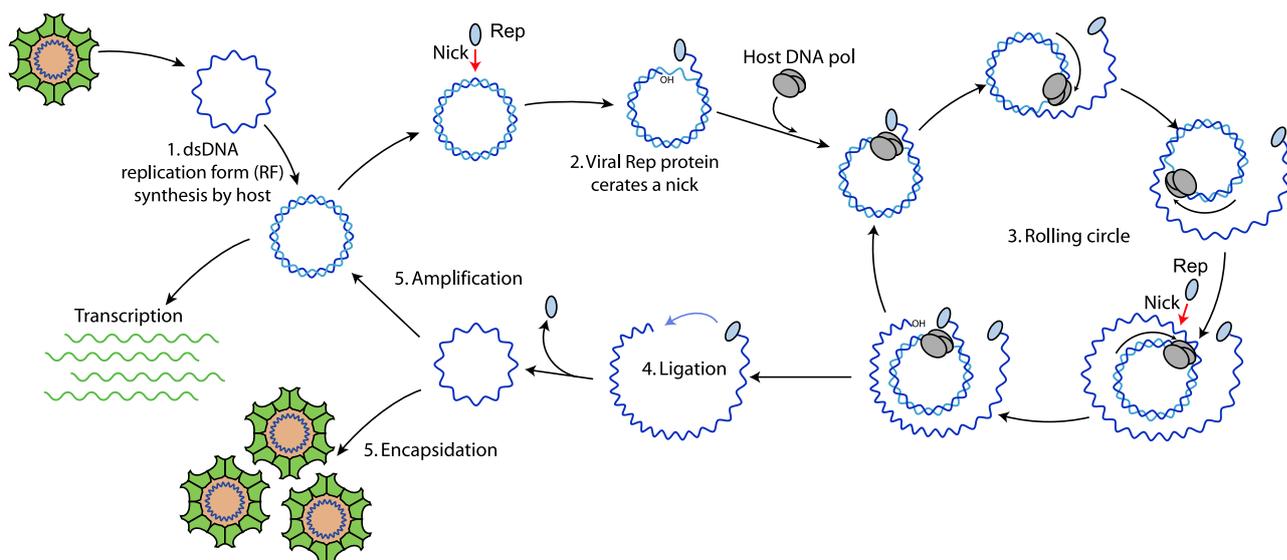


Figure 7 : Cycle théorique de réplication des Anelloviridae (d'après www.viralzone.com).

Il s'agit, cependant, d'un modèle théorique pour les anellovirus. En effet, il est à noter que contrairement aux autres virus à ADN circulaire, les anellovirus ne contiennent pas de domaine hélicase qui est indispensable aux virus similaires. D'autres investigations sont nécessaires afin de décrire parfaitement le cycle de réplication des anellovirus (4).

Le mécanisme d'assemblage et de libération des virions est encore peu connu. Cependant, il a été émis l'hypothèse que les virions soient contenus dans des vésicules extracellulaires. Ce système serait une stratégie mise en place pour permettre l'évitement du système immunitaire de l'hôte en rendant le TTV moins sensible à l'action des anticorps neutralisants (31).

F. Détection et quantification des TTV au laboratoire

Les moyens de détection du TTV sont limités car il n'existe ni de systèmes de culture virale suffisamment sensibles ni de tests sérologiques fiables pouvant permettre la mise en évidence de ces virus. Ainsi, la détection du TTV chez l'homme repose exclusivement sur des méthodes moléculaires. Beaucoup de descriptions des profils d'anellovirus dans les prélèvements humains sont issues d'études métagénomiques. L'intérêt du TTV comme marqueur en clinique nécessite des tests de quantification sensibles, rapides, utilisables en routine dans des laboratoires de biologie médicale.

La détection moléculaire du TTV par PCR est donc l'approche la plus utilisée. En raison de la grande variabilité génétique du TTV, le choix du segment d'ADN viral ciblé pour l'amplification peut avoir un impact sur la sensibilité de la PCR.

Les premières tentatives de quantification du TTV ont ciblé la région ORF-1 dans cette étude (24) ou encore ORF-2 (32–34), soit en PCR conventionnelle, soit en PCR en temps réel avec la technologie Taqman ou la technologie SYBR Green. La limite de détection/quantification rapportée variait entre 100 et 3000 copies/ml d'échantillon. Malgré l'optimisation des amorces utilisées, ces techniques présentaient le risque de ne pas parvenir à amplifier la plupart des espèces de TTV, surtout pour des charges virales faibles.

L'approche qui a connu le plus de succès a consisté à cibler la région non codante (RNC) hautement conservée du génome viral, avec des amorces décrites dès 2001 par l'équipe de Maggi et Bendinelli en Italie (23,35). Le test est basé sur une PCR Taqman en temps réel, qui permet l'amplification d'un fragment hautement conservé de la RNC du génome viral. La taille de l'amplicon est de 63 nucléotides. Le test présente une bonne sensibilité et spécificité, et permet de détecter toutes les espèces de TTV décrites jusqu'à présent. Par ailleurs, il ne détecte pas le TTMV et le TTMDV. La méthode présente une bonne reproductibilité intra et inter-essai. La limite de détection initialement rapportée était de 3 log copies/ml d'échantillon en partant

d'un volume d'échantillon de 200 µl (35). Une optimisation de la technique peut améliorer la limite de détection autour de 2 log copies/ml avec la même prise d'essai (36).

Nous allons par la suite nous référer à cette PCR sous le terme de PCR « maison ». Les mêmes amorces et sonde ont été utilisées en PCR digitale, avec des performances similaires à celles obtenues avec la PCR Taqman, et avec une concordance globale de 99% avec cette dernière (37).

La PCR « maison » offre une spécificité et une sensibilité élevées dans la détection du TTV, mais il est nécessaire d'améliorer le flux du travail et une standardisation pour une utilisation en routine. Ainsi depuis quelques années, le laboratoire Biomérieux a mis à disposition un test commercial qui est de plus en plus utilisé dans les essais, et qui offre l'avantage d'avoir des résultats comparables entre les travaux effectués notamment chez les transplantés rénaux. Cette trousse commerciale appelée TTV R-GENE® (Biomérieux) est capable de détecter et/ou de quantifier l'ADN du TTV dans des échantillons de plasma et de sang total grâce à une PCR en temps réel Taqman. Le test est commercialisé sous forme de mélange réactionnel prêt à l'emploi et permet l'amplification d'un fragment de 128 paires de bases dans la RNC. Un contrôle interne d'extraction et d'inhibition, ainsi qu'une gamme de quatre standards de quantification, sont inclus dans la trousse. La limite de détection du TTV R-gene est affichée par le fournisseur à 2,4log (250 copies) /ml (38).

La concordance globale observée avec la PCR maison dans la détection du TTV est de 94%. Sur le plan quantitatif, l'analyse de Bland-Altman a montré une différence de charge virale moyenne de -0.3 log en comparaison à la PCR maison. Une meilleure corrélation quantitative est observée pour des charges supérieures à 4 log copies/ml (37).

Plus récemment une comparaison à grande échelle a été faite entre la PCR « maison » et la PCR commerciale TTV R-Gene sur une cohorte de 342 échantillons provenant de patients inclus dans l'étude TTV-POET. Les charges virales moyennes étaient de 7,52 et 6,16 log copies respectivement pour la PCR maison et la PCR TTV R-Gene.

L'analyse de Bland-Altman a montré entre la PCR TTV R-Gene et la PCR maison, une différence moyenne de -1,38 log copies (IC : -1,46 à -1,30 log copies/ml (39)).

Le besoin croissant de tester le TTV chez un nombre toujours plus grand de patients dans les prochaines années nécessite le développement de ce test sur des plates-formes automatisées. Ainsi récemment une étude a rapporté le développement d'un test TTV sur un automate à accès aléatoire qui combine les avantages de l'analyse PCR avec le traitement des échantillons à la demande. Le test a été développé et validé sur le système Hologic Panther Fusion® en utilisant son canal en libre accès. C'est la même PCR maison décrite plus haut qui a été adapté sur le système Hologic Panther Fusion®. Le test a été validé à l'aide d'échantillons cliniques. Le test

automatisé TTV a une limite de détection de 1,6 log copies par ml de sérum. En utilisant 112 échantillons préalablement testés via PCR manuelle en temps réel, la concordance de la détection du TTV était de 93 % entre les tests. Lorsque les charges virales TTV ont été comparées, la concordance globale entre les méthodes, évaluée à l'aide de la régression linéaire de Passing – Bablok et des analyses de Bland – Altman, était excellente (40).

Du fait de la grande diversité des TTV, la performance de la PCR pan-TTV peut être influencée par la composition en termes d'espèces de TTV. Des PCR spécifiques de différentes espèces de TTV ont été développées et sont parfois utilisées pour valider la performance des PCR pan-TTV (39,41).

À côté des méthodes moléculaires, une méthode immunochromatographique a été proposée pour détecter la présence d'anticorps anti-TTV. Ce test qui utilise un antigène recombinant correspondant à la région N22 de la protéine ORF1 et permet de détecter des anticorps orientés surtout contre les TTV de génotype 1 et 2 (42). Actuellement, ce type d'approche n'a pas d'intérêt pour le monitoring du TTV.

II. Interactions entre TTV et l'hôte humain

A. Un virus commensal chez l'homme

Lors de sa découverte en 1997 le TTV était, à l'origine, suspecté dans l'élévation post transfusion sanguine des transaminases suggérant des conséquences pathologiques au niveau hépatique (1). En effet, la concomitance entre l'augmentation de la charge virale du TTV et celle des enzymes hépatiques semblait établir une relation de cause à effet. Les données ultérieures n'ont pas confirmé cette hypothèse. En effet il n'a pas été démontré de relation de causalité entre la réplication du TTV et l'élévation des transaminases.

Les données existantes montrent clairement que l'infection par le TTV n'est pas associée à des manifestations cliniques. L'hypothèse la plus plausible est que les anellovirus font partie du virome humain. Chaque personne est porteuse d'un « anellome », qui peut être stable ou variable dans le temps. Un anellome stable peut indiquer un caractère « sain » du virome, semblable au fait qu'un microbiote équilibré et diversifié soit associé à la santé. Dans ce cas, il peut être envisagé que les nouveaux variants survenant tout au long de la vie ne remplacent pas ceux portés depuis la naissance. Une hypothèse alternative est que les réinfections par de nouveaux types d'anellovirus et leur clairance se produisent fréquemment et que le système immunitaire est en lutte constante contre un anellome changeant (43).

Même s'il n'existe aucune preuve de l'implication du TTV en pathologie humaine, plusieurs associations ont été évoquées notamment dans le déclenchement ou l'exacerbation de certaines maladies et infections virales humaines, dans lesquelles il pourrait jouer un rôle accessoire. Parmi ces maladies, on peut citer des cancers, des maladies du système immunitaire, d'autres infections virales... Malgré des études décrivant ces associations avec des maladies, aucune étude n'a encore fourni la preuve essentielle de l'implication du TTV dans la maladie. Les hypothèses de lien indirect peuvent être liées au fait que le TTV peut encoder des mi-ARNs qui peuvent moduler l'expression de gènes et voies de signalisation, selon certaines observations. Ainsi, les miARN viraux peuvent inhiber la voie de signalisation de l'interféron dans la cellule hôte, et ce processus est probablement associé à des modifications de la prolifération cellulaire (44).

Des associations épidémiologiques ont été rapportées avec des cancers de la tête et du cou, des lymphomes ou des leucémies, des anévrismes... En ce qui concerne les maladies systémiques, on peut évoquer des liens indirects évoqués avec le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, des myopathies... Des charges virales TTV élevées ont été également retrouvées chez des patients présentant des maladies inflammatoires de l'intestin,

avant traitement. Une hypothèse de cofacteur a été également formulée pour plusieurs virus pathogènes comme le VHB, le VHC, le HPV, le CMV, l'EBV, le SARS-CoV-2(7).

B. Diversité et dynamique des TTV chez l'être humain

Les anellovirus sont les virus les plus représentés dans le virome humain. La diversité des anellovirus est particulièrement frappante par rapport aux autres familles virales. L'étude de la diversité génomique est basée sur la zone du génome hypervariable à savoir la protéine ORF1(45). La figure 7 montre cette diversité comparée à d'autres virus humains. Les données phylogénétiques suggèrent que les anellovirus sont une ancienne famille de virus et que des millions d'années d'évolution ont conduit à la diversité génétique actuelle. Une autre explication de la grande diversité des anellovirus serait une évolution rapide due à un taux de mutation élevé ou à une recombinaison fréquente entre les souches virales. Un taux de mutation élevé semble peu probable dans la mesure où ces virus utilisent la polymérase de l'hôte pour leur réplication, des enzymes qui ont une capacité de relecture efficace.

Le taux de mutation a été estimé entre 2.10^{-4} et 7.10^{-4} substitutions par site et par an au sein des gènes ORF1 et ORF2. La recombinaison est également évoquée comme explication puisque les génomes complets du TTV montrent effectivement des signes de recombinaison. Pourtant, il n'existe aucune preuve que ce mécanisme ait contribué à la diversité génétique de ces virus (43).

La composition en anellovirus infectant un individu ou anellome s'établit dès les premiers mois de la vie, et va se modifier progressivement avec l'âge. L'anellome d'un jeune nourrisson héberge principalement des TTMV et des TTMDV, bientôt suivis par les TTV. L'anellome dans sa version adulte est souvent dominé par les TTV (9) et plus riche chez les hommes que chez les femmes (46). Il n'existe pas de données robustes quant à l'évolution de l'anellome sur la période allant de la deuxième année de la vie à l'âge adulte ; le processus de transition reste encore à élucider. Des études sur l'anellome des adultes ont révélé que la composition chez les personnes en bonne santé reste relativement stable au fil des décennies (9,35). Les données sur la composition et l'évolution de l'anellome chez les personnes âgées sont rares, bien qu'il soit admis que les anellovirus augmentent avec l'âge (46). La détection des anellovirus tout au long de la vie pose la question de savoir si le ou les virus fondateurs persistent dans l'organisme, avec des réactivations périodiques (influencées par la compétence immunitaire), ou s'il existe une clairance des virus de l'organisme, avec des réinfections tout au long de la vie (24). L'hypothèse de la persistance de l'infection ou de la clairance/réinfection est difficile à prouver. L'absence de détection d'une espèce à un moment donnée ne permet pas d'affirmer sa clairance. Il a été observé sur un même type de TTV dans des échantillons prélevés à 16 ans d'intervalle,

confortant la théorie selon laquelle les personnes peuvent rester infectées de manière chronique par le même génotype de TTV (47).

Il a été démontré que le TTV est un virus à réplication très active avec une estimation de plus de 10 milliards de virions par millilitre sont générés par jour dans le corps humain, dont plus de 90 % sont éliminés par le système immunitaire (48). Plusieurs souches de TTV peuvent s'accumuler chez un hôte humain, qui peuvent être acquises simultanément ou en série au fil du temps, conduisant ainsi à la co-persistance d'un mélange de souches de TTV (45). On estime que chaque individu est infecté par 1 à 20 espèces de TTV (10). Des études suggèrent que les transfusions sanguines augmentent la diversité des génotypes viraux. Les nouveaux types transmis par la transfusion pouvaient être détectables jusqu'à neuf mois après la transfusion (49).

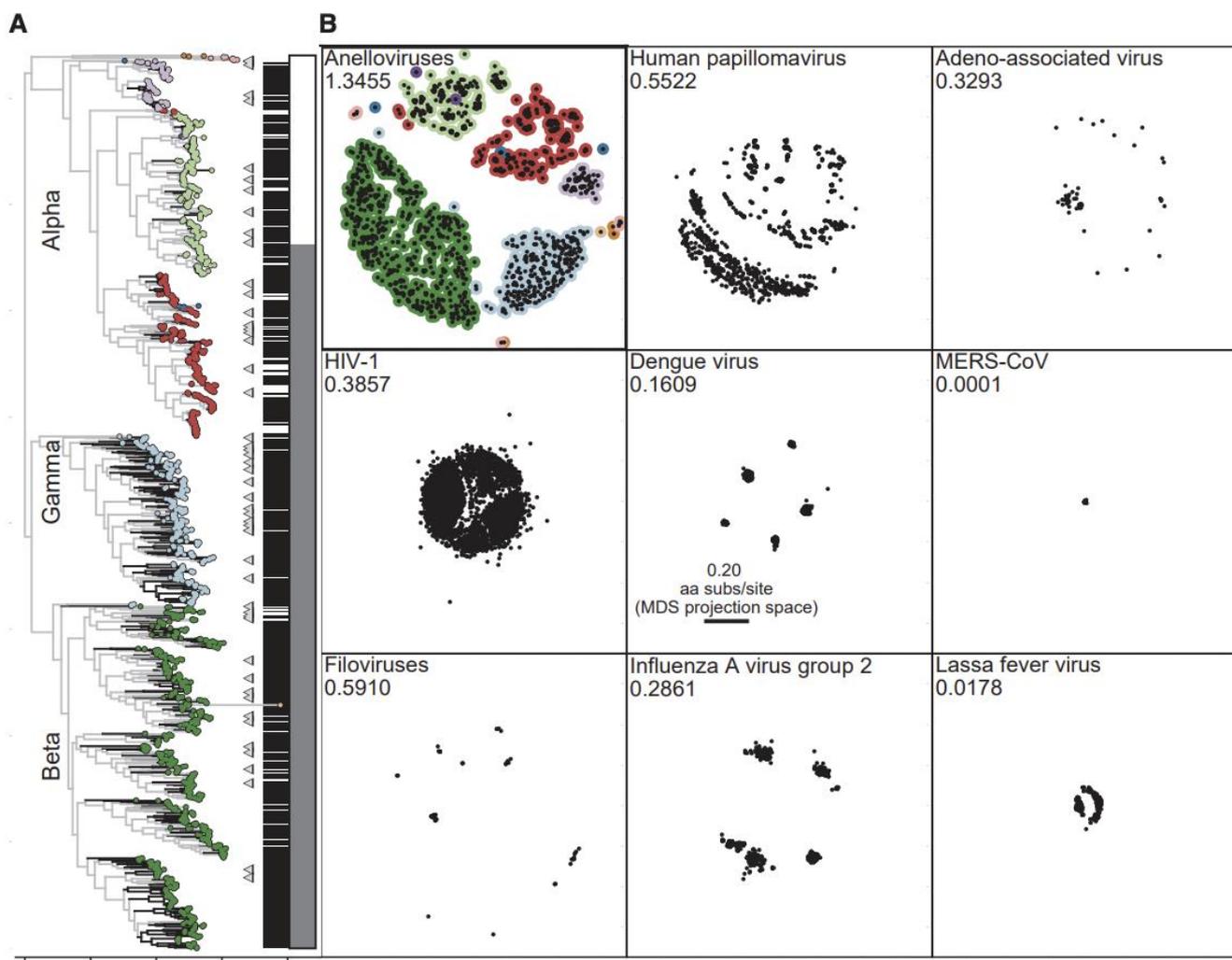


Figure 8 : Diversité génomique des anellovirus comparée à d'autres virus infectant les humains(45).

Il y'a une répartition mondiale des types de TTV qui diffère selon les aires géographiques. Ainsi, il semble qu'en Amérique latine, le génogroupe III semble être le plus représenté suivi

du génogroupe I (50). On retrouve une répartition similaire dans les populations européennes. Il est tout de même à noter que malgré une répartition mondiale indéniable, des études sont encore nécessaires pour bien caractériser la répartition des différents types dans les différentes régions du monde.

C. Interactions entre le TTV et le système immunitaire

Les anellovirus sont présents chez la quasi-totalité des humains. L'infection survient tôt dans la vie et la composition en anellovirus (anellome) semble rester stable et personnelle à l'âge adulte. L'anellome stable implique donc un équilibre entre le système immunitaire de l'hôte et le virus. Le contrôle de la réplication du TTV par le système immunitaire est bien connu, ce qui explique des charges virales TTV plus élevées chez le sujet immunodéprimé. Un aperçu des connaissances actuelles sur les mécanismes des interactions entre les anellovirus et le système immunitaire est présenté ci-dessous.

• Immunité innée

L'absence de modèles d'étude de la réplication a limité l'investigation des interactions entre les anellovirus et le système immunitaire. Néanmoins, l'utilisation d'échantillons cliniques permet d'apporter quelques informations sur ces interactions. Des données suggèrent que les anellovirus sont sensibles à l'interféron (IFN). Le traitement *in vitro* par l'IFN- γ d'une lignée cellulaire L428 de lymphome hodgkinien transfecté par TTV et d'une lignée cellulaire rénale 293 transfectée par TTV a entraîné une diminution de la charge virale TTV (51). De plus, les personnes traitées par IFN- α en raison d'une infection par le virus de l'hépatite C présentaient généralement une diminution des charges virales TTV dans le sang (52).

Une interaction de TTV avec le facteur de restriction APOBEC a été suggérée car le séquençage de génomes TTV montrait une signature d'édition par APOBEC3 (53).

Cette prédiction a été récemment confirmée en séquençage de nouvelle génération, avec l'étude de l'hypermutation sur 64 isolats d'anellovirus qui a montré que les trois genres d'anellovirus humains sont affectés par la désamination C à U (54). L'activité mutationnelle de la protéine APOBEC3 peut être renforcée par l'IFN- α et l'IFN- γ , ce qui suggère que la diminution de la charge virale TTV au cours du traitement par IFN- γ et IFN- α , pourrait potentiellement être due à l'activation de l'édition APOBEC3.

Le TLR-9 est un senseur de l'immunité innée présent principalement à l'intérieur des cellules présentant l'antigène, et qui reconnaît l'ADN non méthylé. L'activation de TLR9 a été décrite

après exposition à l'ADN du TTV dans des cellules spléniques de souris (55). Néanmoins, cette observation n'a pas été confirmée par d'autres études notamment en utilisant des virus entiers.

- **Immunité adaptative**

En ce qui concerne l'immunité humorale, l'infection par le TTV génère des anticorps ciblant différents épitopes du virus. Les IgM apparaissent entre la 10^{ème} et la 21^{ème} semaine après l'infection et ne disparaissent que 5 à 11 semaines plus tard. Les IgG commencent à apparaître 16 semaines après le contagé (56).

Il a été observé très tôt que les particules de TTV étaient complexées avec des IgG, et que des anticorps anti-ORF1 étaient présents chez la plupart des individus, avec une prévalence plus élevée chez ceux avec une PCR TTV positive (57).

Une étude par Venkataraman et al, en 2022 (58) a permis d'éclairer sur les épitopes de TTV ciblés par les anticorps neutralisants.

Les auteurs ont analysé la capacité de liaison et l'affinité des anticorps contre le TTV, ainsi que des peptides linéaires dérivés de l'ORF1, ORF2, ORF3 du TTMV et du TTMDV. Le test n'était pas limité à un seul génotype de chaque genre, puisque pas moins de 800 isolats d'anellovirus humains différents (326 TTV, 357 TTMV et 146 TTMDV) ont été testés. Leurs résultats indiquent que la protéine codée par le gène ORF1 est la cible la plus courante des anticorps.

Les auteurs ont également étudié les anticorps ciblant les anellovirus nouvellement introduits chez les personnes recevant des transfusions sanguines et ont observé que des anticorps reconnaissant spécifiquement les virus nouvellement introduits n'étaient produits que chez une minorité de receveurs. Cependant, 5 mois après la transfusion, plus de 70 % des isolats nouvellement introduits, avec ou sans anticorps réactifs produits, ne se sont pas stabilisés dans l'anellome, ce qui suggère l'impact d'autres facteurs dans l'éradication des anellovirus nouvellement introduits.

Sur le versant cellulaire, il n'existe pas à ce jour d'études portant sur la réponse T et la dynamique des anellovirus. Cependant, les données chez les immunodéprimés peuvent fournir des preuves indirectes d'un contrôle médié par les lymphocytes T.

Ainsi chez les patients infectés par le VIH, sans traitement antirétroviral, il a été retrouvé une corrélation inverse entre le taux de LT CD4+ et la charge virale TTV (59,60). Bien que ces résultats ne fournissent pas d'informations sur des mécanismes spécifiques, ils indiquent que l'anellome doit, au moins en partie, être contrôlé par la réponse T.

Une autre preuve indirecte du contrôle par les lymphocytes T a été obtenue chez un patient atteint de SEP. Des cellules T CD4+ isolées à partir du liquide céphalo-rachidien ont montré

une reconnaissance de motifs peptidiques de la région riche en arginine de la protéine TTV ORF1 (61).

Des données intéressantes proviennent des personnes bénéficiant d'une allogreffe et traitées avec des immunosuppresseurs. Ainsi, il a été observé une diminution de la charge de TTV chez les patients transplantés rénaux ou hépatiques 7 jours après l'administration d'un médicament anti-cellules T, soit par l'administration de globuline anti-thymocytaire, soit par l'administration de basiliximab. Cette baisse du TTV était également corrélée à la réduction du nombre de lymphocytes au cours des 15 premiers jours. De façon intéressante, on note que la concentration d'annevirus a été doublée 30 jours après la transplantation, tandis que la concentration de lymphocytes est restée faible (29)

Des travaux recherchant spécifiquement l'activation de lymphocytes T lors de la reconnaissance d'antigènes d'annevirus distinctifs, restent nécessaires pour acquérir une meilleure compréhension des mécanismes de l'interaction entre les lymphocytes T et les anellovirus.

• **Échappement au système immunitaire**

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'échappement du TTV au système immunitaire. Le premier mécanisme est l'évasion médiée par les anticorps suite à des mutations au niveau du site de fixation de ces anticorps (62). La fixation des anticorps se produit dans la région hypervariable P2 de la protéine ORF1. Il a été montré une évolution génétique importante de cette région chez un même individu au cours du temps (63).

Un autre mécanisme important serait l'inhibition de la signalisation NF- κ B, très importante pour l'immunité innée et adaptative. La signalisation NF- κ B régule l'expression génétique de divers gènes pro-inflammatoires et l'activation des cellules immunitaires innées. En ce qui concerne les anellovirus, il a été montré en utilisant un western-blot, que la protéine codée par ORF2 était capable de supprimer la voie NF- κ B en ciblant les kinases I κ B α (IKK) (64). Normalement, la liaison de I κ B α à NF- κ B dans le cytosol empêche la translocation nucléaire de NF- κ B. Ce n'est qu'après la phosphorylation de I κ B α par les kinases I κ B α (IKK), entraînant la dégradation de I κ B, que NF- κ B est libéré, permettant ainsi la translocation dans le noyau, et aboutissant à la transcription de gènes pro-inflammatoires. La protéine ORF2 peut donc indirectement causer une diminution de la transcription de certaines cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8) et la COX-2(57).

Enfin, les miARN viraux peuvent généralement jouer un rôle dans l'extension de la durée de vie des cellules infectées, l'évasion du système immunitaire et la régulation de l'infection lytique. Il a été découvert que les anellovirus expriment des miARN comme le TTV-tth8-miR-

T1 qui cible une molécule nommée NMI, cofacteur de transcription qui peut moduler la voie de signalisation STAT, responsable de la production des cytokines et des interférons. Ainsi l'action de ce miARN permet de diminuer la production de ces molécules pro-inflammatoires et ainsi participer à l'échappement au système immunitaire (44).

III. Le TTV comme marqueur de l'état immunitaire chez les immunodéprimés

L'un des aspects les plus intéressants de l'étude des TTV est le lien étroit entre la charge virale sanguine et le statut immunitaire, qu'il s'agisse d'un déficit immunitaire dû à une maladie ou à des traitements médicaux. Cette observation a conduit à l'idée que la surveillance de cette charge virale pourrait être utilisée pour titrer l'immunodépression thérapeutique, notamment chez les patients transplantés d'organes, où il est difficile d'atteindre un équilibre entre le risque de rejet d'organe et le risque d'infections opportunistes.

En effet, le nombre limité de greffons disponibles, augmente le risque de transplantation d'organe dont la compatibilité entre le donneur et le receveur n'est pas parfaite. Ainsi il est nécessaire d'utiliser un arsenal thérapeutique de diverses molécules immunosuppressives.

Plusieurs études ont montré une augmentation de la charge virale TTV au cours des traitements immunosuppresseurs et une baisse relative avant les épisodes de rejet aigu d'organe, comme représenté sur la figure 9.

Ainsi, malgré les connaissances limitées sur les mécanismes spécifiques du contrôle immunitaire du TTV, il est envisageable que la charge virale TTV puisse fournir une mesure « intégrée » de la fonction immunitaire et servir de biomarqueur utile pour la surveillance d'un traitement immunosuppresseur.

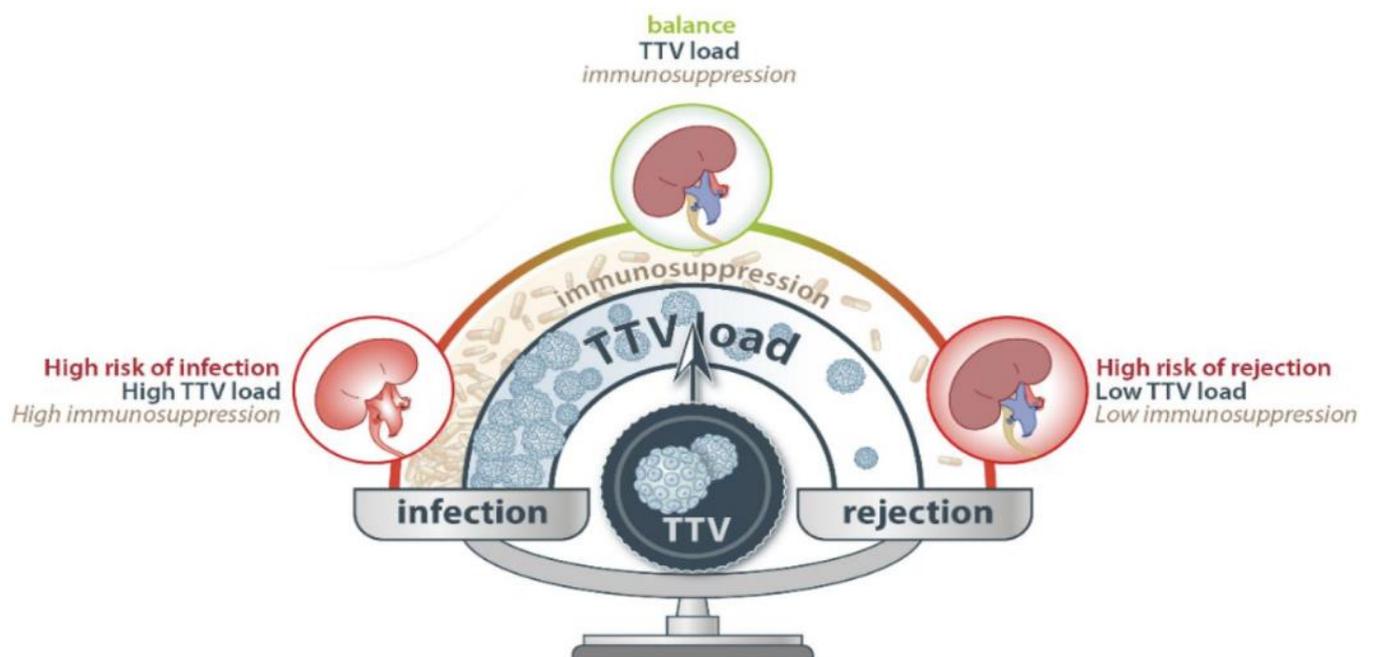


Figure 9 : Balance théorique entre charge virale TTV et risque de rejet ou d'infection(65)

A. Le transplanté rénal

1. Notions générales

La transplantation rénale est le traitement de référence pour la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale, et est associée à une amélioration de la qualité de vie et de la mortalité par rapport au maintien sous dialyse (66).

Après la transplantation, les médicaments immunosuppresseurs sont essentiels pour réduire le risque de rejet d'organe. Malgré cet effet recherché, l'immunité compromise du receveur entraîne un risque accru d'infections et de néoplasies. Le choix du régime immunosuppresseur est donc un compromis entre la sous-immunosuppression (et donc le risque de rejet aigu ou chronique), et la sur-immunosuppression (avec le risque d'infection et de néoplasie) (67).

La clé de la survie à long terme des patients est de maintenir un équilibre délicat de l'immunité pendant une longue période ce qui peut non seulement éviter le rejet causé par une immunosuppression insuffisante, mais également réduire les infections graves causées par une immunosuppression excessive. Cependant, il n'existe pas d'outil diagnostique idéal pour orienter les immunosuppresseurs dans la pratique clinique, et les modifications thérapeutiques restent empiriques (68).

Le clinicien s'aide de la mesure des taux résiduels des immunosuppresseurs (principalement les inhibiteurs de la calcineurine tel que le tacrolimus (TAC) qui se caractérise par une fenêtre thérapeutique étroite et de grandes différences entre les individus (69). La surveillance des patients revient beaucoup alors à l'évolution de la pathologie (cancer, infection) et de la fonction de l'organe (créatinine sanguine, protéinurie, émergence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur). Il existe donc un besoin urgent de marqueurs simples permettant de surveiller individuellement les immunosuppresseurs afin de réduire simultanément le risque de rejet et de maladies infectieuses après une greffe. En raison de la non-pathogénicité et de la corrélation à la fonction immunitaire du TTV, l'utilisation potentielle de la charge virale du TTV comme nouveau marqueur fonctionnel de l'état immunitaire suscite un intérêt croissant (70).

2. Prévalence, dynamique et diversité du TTV chez le transplanté rénal

La prévalence du TTV déjà très élevée dans la population générale peut atteindre 100 % chez les patients transplantés rénaux.

La charge virale du TTV augmente rapidement du jour 7 au jour 30, et culmine 3 à 12 mois après la transplantation rénale, puis diminue progressivement. Le genre *Alphatorquevirus* dont fait partie le TTV est prédominant tout au long de la phase post transplantation mais il y a une partie des patients où l'on observe une inversion avec les genres *Betatorquevirus* ou *Gammatorquevirus* par rapport au TTV après quelques mois post transplantation. Néanmoins, il semble qu'il n'y ait pas de corrélation entre la prédominance de certains genres par rapport à d'autres dans l'avènement d'évènements pathologiques comme des infections ou le rejet de greffe. De surcroît, il semble que l'hôte puisse plus ou moins contrôler le niveau d'expression des différents genres d'anellovirus ne permettant pas de refléter l'état immunitaire du patient en se basant uniquement sur les *Betatorquevirus* (71).

Chez les transplantés en France et en Italie, l'espèce de TTV la plus répandue était le TTV 3 (génogroupe I). Chez les receveurs français, elle était suivie par l'ancienne TTV 29 (génogroupe IV), TTV 24 et TTV 22 (génogroupe III). Chez les receveurs italiens, l'espèce TTV3 était suivie par TTV 13, TTV 15 et TTV 24.

Une autre étude récente a retrouvé une prévalence importante du TTV3 et du TTV24 chez les transplantés rénaux (72). Par ailleurs, aucune corrélation n'a été trouvée entre la charge virale et le nombre d'espèces, qui ne peut donc pas rentrer dans l'interprétation d'une charge virale TTV plus élevée dans le cadre d'un monitoring des taux de TTV sanguins. Cependant, la diversité d'espèces de TTV était significativement plus élevée dans les échantillons pré-transplantation en comparaison aux échantillons post-transplantation, comme précédemment retrouvé (73). La présence d'une importante diversité peut s'expliquer par plusieurs facteurs : les transfusions sanguines répétées dont certaines études ont montré qu'il s'agissait d'une voie d'entrée pour l'infection par davantage de génotypes TTV, l'âge des receveurs de greffe, les épisodes répétés de dialyse et enfin l'anellome du donneur. Dans le cadre d'une transplantation rénale, on observe une phase d'immunosuppression par déplétion des lymphocytes qui permettent la réplication virale, et cela pourrait expliquer la diminution du nombre de génotypes présents post transplantation. Néanmoins, ces données de dynamique sont issues d'une étude longitudinale incluant seulement trois patients. Une étude incluant une plus grande cohorte permettrait de confirmer ou d'infirmer les résultats susmentionnés (72). Dans le même temps, il est possible que toutes les espèces de TTV n'aient pas les mêmes interactions avec le système immunitaire. Par exemple, il a été montré que des espèces du génogroupe IV pouvaient activer des récepteurs TLR dans des cellules spléniques d'un modèle murin (55). Des investigations

complémentaires sont donc nécessaires pour savoir s'il existe un impact différentiel des divers génogroupes ou espèces sur le système immunitaire.

3. Immunosuppression optimale et intervalle de charge virale TTV

Pour étudier l'association de la charge virale TTV avec d'une part le rejet de greffe, et d'autre part les infections, plusieurs équipes ont initialement utilisé une PCR en temp réel « maison » dite « PCR de Vienne » avec l'intervalle de de 6 à 8 log copies/ml considéré comme reflétant une immunosuppression optimale. Ainsi un risque accru de rejet et d'infections a été décrit pour une charge de TTV en dehors de cet intervalle (< 6 log pour le rejet et > 8 log pour les infections) à 4 et 12 mois après la transplantation rénale (74).

Pour déterminer quel intervalle utiliser dans le cadre de l'essai clinique européen TTVguideIT, les investigateurs ont d'abord appliqué la charge TTV « optimale » de 6 à 8 log copies/ml sur l'ensemble des échantillons de plasma de la cohorte de transplantation rénale de Vienne obtenus entre 4 et 12 mois après la transplantation. Il a été observé que 41 % présentaient une charge TTV inférieure à cette plage et 29 % supérieure, présentant ainsi une répartition inégale. Un seuil supérieur de 7,6 log permettait une distribution plus optimale avec 38% des échantillons au-dessus de la plage.

Par ailleurs, la comparaison sur cette cohorte entre la PCR maison et la PCR commerciale (test TTV R-GENE®, Biomerieux), actuellement utilisée dans l'étude a montré une corrélation entre les deux techniques, mais avec la PCR de Vienne donnait systématiquement une charge TTV en moyenne 1,4 log plus élevée que celle obtenue avec que la PCR commerciale. En prenant en compte cette différence, et le nouveau seuil supérieur, l'intervalle de charge TTV optimale utilisé dans l'étude TTVguideIT a été fixée à 4,6–6,2 log copies/ml, en utilisant la trousse commerciale TTV R-GENE®) (74).

4. Type d'immunosuppression et charge virale TTV

Les seuils proposés comme décrits ci-dessus (et en cours d'évaluation dans l'essai TTVguideIT) pour la stratification du risque de rejet de greffon et d'infection concernent les patients recevant une immunosuppression à base d'inhibiteurs de calcineurine (ICN).

En revanche, peu de données existent sur les traitements immunosuppresseurs non basés sur les ICN et aucune valeur seuil de la charge virale TTV n'a été définie pour les receveurs de greffe de rein dans ce contexte. Une étude antérieure portant sur une cohorte de transplantés rénaux à long terme a décrit une charge virale TTV faible chez les patients sous immunosuppression à base d'inhibiteur de la rapamycine (mTORi) et une charge élevée de TTV chez les patients sous immunosuppression basée sur le blocage de la costimulation (bélatcept), par rapport aux patients recevant des schémas thérapeutiques à base d'ICN (75). Les auteurs avaient émis comme hypothèse que le blocage de la costimulation pourrait conduire à une réduction des lymphocytes T spécifiques du TTV, influençant directement la réplication du TTV et indépendamment du degré d'immunosuppression.

Ainsi, il a été suggéré que les valeurs seuils de TTV basées sur le ICN ne pouvaient pas être utilisées pour les patients avec une immunosuppression basée sur mTORi et sur le bélatcept. Il était donc nécessaire d'étudier la cinétique de charge TTV dans des cohortes de transplantés traités avec un régime immunosuppresseur sans ICN (76).

Une étude récente a décrit la conversion d'un régime immunosuppresseur double ou triple basé sur un ICN ou un mTORi en un régime double ou triple basé sur le bélatcept et a montré que cela n'affectait pas la charge TTV. Dans cette étude rétrospective monocentrique bien conçue, la conversion du tacrolimus (>80% des patients sous tacrolimus, aucun patient sous cyclosporine A) ou de mTORi en bélatcept a été réalisée dans le but de limiter la toxicité de l'ICN chez 68 patients, après un délai médian de 4 ans après la greffe. La charge virale TTV dans le sang total 3, 6 et 12 mois après la conversion est restée stable. Le tacrolimus a été réduit progressivement jusqu'au 4^{ème} mois après le changement et tous les autres médicaments immunosuppresseurs d'entretien sont restés stables (77).

Il est à noter que la charge du TTV reflète l'immunosuppression des 3 derniers mois et que les changements de la charge du TTV et que l'impact d'un changement de l'immunosuppression sur la charge virale TTV ne devrait être perçu qu'après 2 mois (78,79). Ainsi dans l'étude de Cabezas et al., si les charges virales à 3 et 6 mois pourraient ne pas refléter l'effet « pur » du passage au bélatcept, celle à 12 mois permet de rassurer sur la stabilité. Ces données ne confirment donc pas l'hypothèse selon laquelle le contrôle du TTV est directement réduit en raison du blocage de la costimulation.

5. Charge virale TTV et rejet de greffe

Plusieurs données de la littérature suggèrent une association linéaire, robuste et indépendante entre la charge TTV et tous les types de rejet avec manifestations clinique ou subclinique, y compris le rejet médié par les lymphocytes T (TCMR) et le rejet médié par les anticorps (ABMR). Nous présentons ci-dessous les principaux résultats observés dans la littérature.

Schiemann et al. (75) ont évalué l'association entre la charge de TTV dans le sang périphérique et l'ABMR chez 715 greffés rénaux après un délai médian de 6,3 ans. Il a été retrouvé que la charge TTV chez les receveurs ABMR+ était 4 fois inférieure à celle des patients sans ABMR ($p = 0,003$). Une association inverse robuste et linéaire entre la charge TTV et l'ABMR a été confirmée et les modèles de régression logistique ont démontré l'association entre la charge TTV et l'ABMR était indépendante des facteurs de confusion potentiels.

Dans un essai clinique prospectif publié par Doberer et al. (80), une surveillance longitudinale de la charge virale TTV a été réalisée chez 386 greffés rénaux consécutifs, pendant 12 mois après la transplantation. Le pic de charge virale TTV est observé à 3 mois post-transplantation (médiane de 8.10^8 copies/ml), suivi d'une décroissance progressive. L'association entre la charge virale à 3 mois et la survenue ultérieure d'un rejet de greffe (confirmé par biopsie) a été étudiée chez 37 patients dont 11 avec rejet et 26 sans rejet. La charge virale TTV médiane était de $3,5.10^6$ et $2,5.10^8$ copies/ml respectivement chez les patients avec et sans rejet de la greffe ($p = 0,028$). L'association d'une charge virale plus basse avec le rejet est confirmée en analyse multivariée. Une augmentation d'un log de la charge virale TTV était associée à une diminution de 22% du risque de rejet de greffe (OR 0,78, IC à 95 % 0,62-0,97 ; $P = 0,027$). Une aire sous la courbe (ASC) de 0,73 a été obtenue pour l'étude de la prédiction du rejet par la charge virale TTV. Un seuil de niveau TTV de $1,5 \times 10^6$ copie/ml permettait d'obtenir une spécificité de 89% une sensibilité de 36%, une valeur prédictive négative (VPN) de 77 % et une valeur prédictive positive (VPP) de 50 %.

De manière similaire, une association avec la charge virale TTV plasmatique au moment de la transplantation et le rejet aigu a été évaluée. Ainsi dans une étude (81) incluant 221 receveurs de greffe rénale, un rejet a été observé chez 7 patients. Une corrélation a été observée entre la charge virale au moment de la transplantation et le rejet de greffe. Une charge plus faible a été en effet observée chez les patients qui ont développé un rejet aigu au cours des 90 premiers jours suivant la transplantation ($1,7 \pm 2,3$ contre $2,9 \pm 1,6$ log₁₀ copies/ml ; $P = 0,035$). De plus, l'incidence cumulative de rejet était significativement plus élevée chez les patients dont l'ADN était indétectable au départ (28,6 % [2/7] contre 3,3 % [6/180] ; $P = 0,030$). Après ajustement multivarié, une charge virale TTV plasmatique plus élevée au départ est restée un facteur protecteur pour le développement d'un rejet aigu du greffon (HR ajusté [par augmentation d'un

log copies/ml] : 0,69 ; IC à 95 % : 0,49 - 0,97 ; $P = 0,034$). Il convient tout de même de noter le nombre faible de patients ayant eu un rejet de greffe dans cette cohorte.

Dans l'hypothèse selon laquelle l'immunosuppression insuffisante précède les épisodes d'alloréactivité, l'utilisation de la charge virale TTV comme marqueur pronostique de l'alloréactivité a été évaluée en 2019 dans une autre étude incluant 113 patients receveurs de greffe (82). Les patients présentant une alloréactivité ultérieure prouvée par biopsie ($n = 33$) présentaient des niveaux de TTV inférieurs avec une médiane de $3,1 \times 10^7$ copies/ml (IQR, $4,9 \times 10^5$ – $2,3 \times 10^8$ copies/ml) par rapport aux patients sans rejet ($n = 80$; $2,3 \times 10^8$ copies/ml [IQR, $1,4 \times 10^7$ – $3,6 \times 10^9$ copies/ml]) ($p = 0,004$). Une augmentation d'un log de la charge virale TTV diminuait de 10% le risque d'alloréactivité chez les transplantés rénaux (risque relatif = 0,90 [IC à 95 % : 0,84 à 0,97] ; $p = 0,005$).

En utilisant la charge virale TTV comme marqueur prédictif, l'ASC était de 0,67 (IQR, 0,56 à 0,78 ; $p = 0,005$). Une charge virale supérieure à 10^6 copies/ml permettait d'obtenir 74 % de classification correcte, avec une sensibilité de 94 %, une spécificité de 27 % une VPP de 76 % et une VPN de 64 %.

Des données similaires ont été observées dans une étude française incluant 66 patients greffés rénaux dont six présentaient un rejet cellulaire aigu, deux patients avec un rejet médié par les anticorps et six patients avec un rejet mixte au cours du suivi (83). Les charges TTV étaient plus basses chez les patients ayant développé par la suite un rejet de greffon que chez les transplantés rénaux sans rejet de greffon, notamment à J0 ($-1,50 \log_{10}$ copies/ml, $p=0,009$). De plus, un seuil de charge virale de 3,4 log copies/ml à la transplantation permettait de prédire le rejet du greffon : une proportion de 39 % (11/28) des transplantés rénaux avec une charge J0 TTV inférieure à 3,4 log₁₀ copies/ml affichait un rejet de greffon contre seulement 3 % (1/31) des greffés avec des charges TTV plus élevées ($p = 0,007$; rapport de risque (HR) = 7,30 ; IC à 95 % = 2,32-22,9 ; VPN= 92% ; VPP = 63%). A M1, un seuil de charge virale de 4,2 log copies/ml permettait également de prédire le rejet de greffon : 48 % (11/23) des greffés avec une charge M1 TTV inférieure à 4,2 log₁₀ copies/ml affichaient un rejet de greffon contre seulement 9 % (3/33) des greffés avec des charges de TTV plus élevées ($p = 0,001$; HR = 6,16 ; IC à 95 % = 2,07-18,3 ; VPN = 92% ; VPP = 48%).

Dans la même série d'études, Van Rijn et al. ont montré en 2021 une association inverse significative entre l'augmentation de la charge TTV et le délai de rejet (84). Dans leur modèle, chaque augmentation de la charge TTV d'un log entraînait une diminution du risque de rejet de 26% (HR de 0,74 ; IC à 95 % : 0,71–0,76).

Enfin, une autre étude de l'équipe de Gregor Bond a évalué l'association entre la charge virale TTV et l'alloréactivité subclinique chez les patients transplantés rénaux (85). Les 82 patients

inclus dans l'analyse principale présentaient une charge virale TTV détectable au moment de la biopsie avec une médiane de 5,7 log copies/ml (IQR : 3,9 - 7 log). Les patients avec rejet de greffe subclinique présentaient une charge TTV inférieure à celle des patients sans rejet (médiane 5,3 log copies/ml, IQR : 3,4 - 6,3 log contre 5,85 log copies/ml, IQR : 5 - 7,3 log). Chaque augmentation logarithmique de la charge TTV diminuait le risque de rejet de 9 % (RR : 0,91, IC à 95 % : 0,85 - 0,97 ; p = 0,004).

De façon plus globale, une revue systématique avec méta-analyse incluant 11 études dont 7 cohortes prospectives a décrit une évaluation de la charge virale TTV en tant que biomarqueur prédictif du rejet d'allogreffe rénale et d'infection (86), et confirme les données décrites ci-dessus dans les principales études. Pour le rejet, les données ont été analysées sur un total de 2 593 transplantés rénaux chez qui une charge virale TTV a été réalisée, incluant 186 patients qui présentaient un rejet de greffon confirmé par biopsie.

L'analyse poolée a montré une charge virale TTV plus basse chez les patients avec un rejet de greffe, en comparaison aux patients sans rejet (différence moyenne de - 0,74 log ; IC95% : -1,09 à -0,39, p < 0,01) comme montré dans la figure 10.

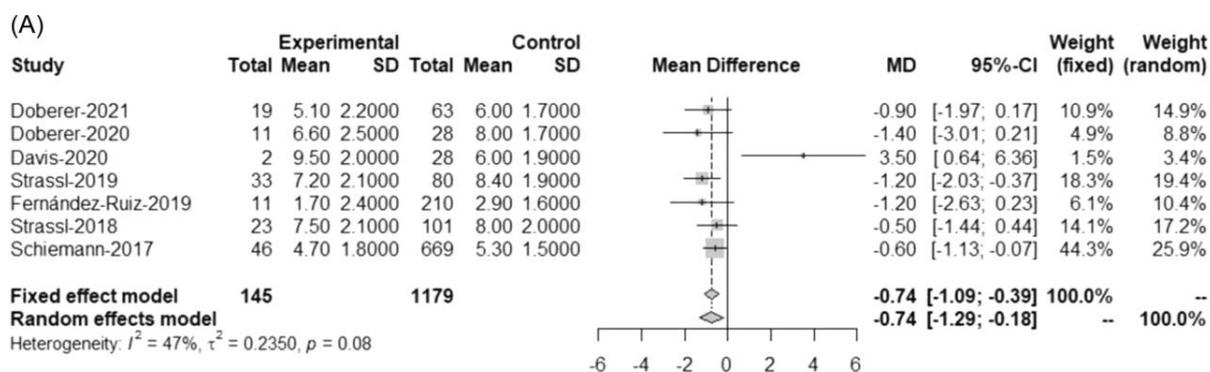


Figure 10 : Comparaison de la charge virale TTV chez les transplantés rénaux avec ou sans rejet de greffe rénale [84]

En ce qui concerne la performance diagnostique de la charge virale TTV pour le rejet de greffe, la sensibilité et la spécificité étaient de 0,61 et 0,81 respectivement et l'ASC était de 0,79, comme présenté sur la figure 11.

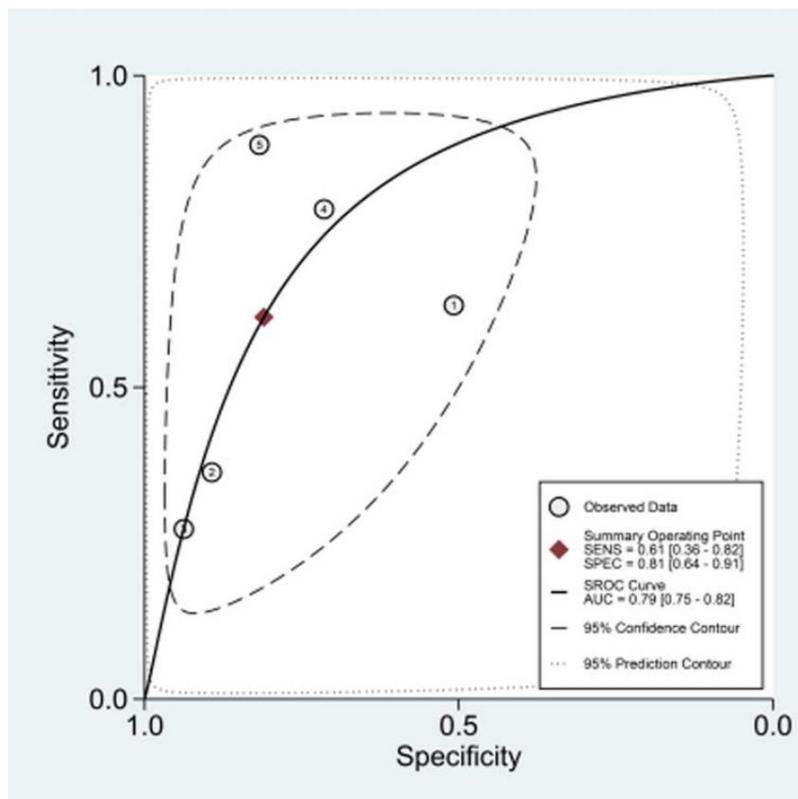


Figure 11 : Charge virale TTV et prédiction du rejet chez les transplantés rénaux (86)

6. Charge virale TTV et infections

De façon générale, une association a été souvent retrouvée entre la charge virale TTV et la survenue d'événements infectieux post-greffe, incluant tous les agents pathogènes courants chez les receveurs adultes de transplantation rénale (infections opportunistes fongiques, cytomégalovirus (CMV), virus BK (BKV) et infections bactériennes).

Dans l'étude de Strassl et al. (2018) incluant 169 transplantés rénaux (87), les charges virales TTV avant la survenue d'une infection étaient plus élevées que celles précédant une période de suivi sans infection (8,6 log copies/ml [IQR : 7,4 – 9,3 log] contre 7,5 log copies/ml [IQR : 6 – 8,8 log] ; $p = 0,006$). Le délai médian entre la quantification TTV et l'événement infectieux était de 77 jours (IC à 95 % : 19 – 98). Le risque d'infection était augmenté de 23 % pour chaque augmentation d'un log copies de TTV/ml (IC à 95 % : 1,04–1,45 ; $p = 0,014$). Une charge virale supérieure à 9,5 log copies/ml permettait de prédire l'infection avec une sensibilité de 90%, une spécificité de 20%, une VPN de 92% et une VPP de 17%.

De façon similaire, Doberer et al. (80) ont montré l'association entre la charge virale à 3 mois et la survenue ultérieure d'infection chez 274 patients dont 127 et 147 respectivement avec et sans événement infectieux. L'analyse a montré une charge virale TTV médiane plus élevée dans le plasma des individus avec un événement infectieux au cours de la période de suivi, par

rapport aux patients sans infection (médiane de 8,6 log copies/ml, versus 7,4 log copies/ml ; $p < 0,001$). Une augmentation d'un log de la charge virale TTV était associée à une augmentation de 11% du risque d'infection (OR : 1,11 ; IC à 95 % 1,06 -1,15 ; $p < 0,001$). Une ASC de 0,62 a été obtenue pour l'étude de la prédiction de l'événement infectieux par la charge virale TTV. Un seuil de charge virale TTV à 9,8 log copies/ml permettait d'avoir une spécificité de 90% une sensibilité de 18%, une VPP de 37% et une VPN de de 77%.

Les sous-analyses ont montré une plus grande association avec la néphropathie à BK polyomavirus ou BKV (OR : 1,21 ; $p = 0,005$), suivie de la maladie à CMV incluant le syndrome CMV et maladie des organes cibles (OR : 1,16 ; $p = 0,005$) et les infections dues aux agents opportunistes (OR : 1,16 ; $< 0,001$).

Par ailleurs, il a été observé que la charge TTV était significativement associée au décès dû aux infections (HR : 1,20 ; IC à 95% : 1,01-1,43 ; $p = 0,04$), indépendamment des facteurs de confusion potentiels. Ainsi, il a été déterminé qu'une seule charge virale TTV supérieure à 3,38 log copies/ml identifiait les patients à risque de décès dû à des infections avec une sensibilité de 55 % et une spécificité de 67 % (88).

Plus spécifiquement en ce qui concerne le BKV, aucune corrélation entre la réplication de ce virus et la charge virale TTV n'a été observée dans l'étude de Handala et al. regroupant 139 patients transplantés (89). Ces résultats suggèrent donc que le monitoring TTV ne soit pas pertinent dans ce cadre. De façon similaire, il a été rapporté que les charges TTV au moment de la transplantation n'étaient pas significativement plus élevées chez les patients présentant une réactivation BKV par rapport aux greffés avec un screening négatif pour le BKV. Néanmoins, dans le groupe des patients présentant une réactivation BKV avec une virémie, il a été observé une corrélation positive entre la charge virale BKV et la charge virale TTV. De plus, les patients virémiques au BKV présentaient également des charges TTV élevées et soutenues à 6 mois, en comparaison aux patients greffés non virémiques pour le BKV (charge TTV moyenne de 6,93 vs 5,47 log copies/ml, respectivement, $p = 0,015$) (83).

Le lien entre charge virale TTV et la réactivation du CMV chez les transplantés rénaux a été également étudié par Maggi et al. sur une cohorte de 280 patients transplantés, afin de prédire les réactivations CMV, particulièrement fréquentes et pouvant entraîner le décès des patients ou l'échec de la greffe (90). Les charges virales TTV mesurées entre 0 et 10 jours après la transplantation étaient significativement plus élevées chez les patients avec une réactivation CMV (moyenne à 4,2 log copies/ml ; IC à 95% : 4,0 - 4,5 log copies/ml) que chez les patients sans réactivation (moyenne à 3,7 log copies/ml ; IC à 95% : 3,5 - 3,9 log copies/ml). Dans ce travail, la réactivation du CMV a été définie comme la détection de l'ADN CMV dans le sang dans les quatre premiers mois suivant la greffe.

Ce résultat a également été confirmé en excluant de l'analyse les patients traités par prophylaxie antivirale en fonction du risque d'infection à CMV établi à partir du statut sérologique du donneur et des receveurs.

L'analyse ROC et le calcul de l'ASC (0,715 ; IC à 95 % : 0,649 - 0,781 ; $p < 0,0001$), suggèrent dans cette étude qu'une charge virale TTV de 3,45 log copies/ml permettait de prédire avec une sensibilité de 83,1 % et une spécificité de 56,2 %. Il est intéressant de noter qu'aucune corrélation n'a été trouvée entre les niveaux de TTV mesurés à 0 -10 jours et le nombre de jours avant le diagnostic de réactivation du CMV.

La charge virale TTV a été aussi rapportée comme permettant une meilleure prédiction du contrôle de la virémie CMV que celle de la réactivation CMV (91).

L'association entre la charge TTV et les infections a été également étudiée dans la population pédiatrique. Ainsi, dans le travail de Uhl et al. en 2021 incluant 60 transplantés rénaux pédiatriques (92), la charge virale TTV au moment de l'infection et la charge de TTV le mois précédant le début de l'infection ont été évaluées. Globalement, aucune association significative n'a été retrouvée entre la charge de TTV au moment de l'infection ou un mois avant son apparition ($p = 0,832$ et $p = 0,359$, respectivement).

Dans une étude plus récente incluant 71 enfants ayant reçu une greffe rénale, des PCR TTV, CMV, EBV et BKV ont été réalisées tous les 1-2 mois. La charge virale TTV était associée à une virémie CMV lors de la visite suivante avec un OR de 2,37 (IC à 95% : 1,15 - 4,87 ; $p = 0,03$). Un seuil de charge virale TTV de 7,68 log copies/ml permettait de prédire une virémie CMV à la visite suivante avec une sensibilité de 100 %, une spécificité de 61 %, une VPN de 100 % et une VPP de 46 %. La charge virale TTV était également associée à une virémie et une virurie à BKV, mais pas à une virémie EBV (93).

Dans la méta-analyse par Zeng et al (86), un total de 363 épisodes d'infection sur l'ensemble des patients transplantés a été analysé. La charge virale TTV était significativement plus élevée (différence moyenne de 0,65 log ; IC95% : 0,43 à 0,86 $p < 0,01$) parmi les patients qui ont ensuite développé une infection par rapport à ceux restant sans infection comme montré dans la figure 12.

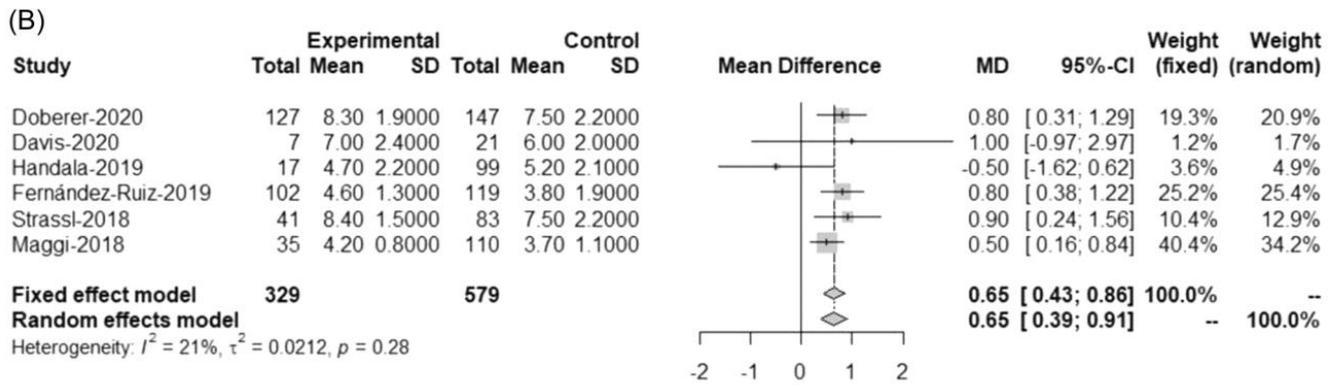


Figure 12 : Comparaison de la charge virale TTV chez les transplantés rénaux avec ou sans la survenue d'infections (86)

En ce qui concerne la prédiction de l'infection par la charge virale TTV, la sensibilité et la spécificité étaient de 0,72 et 0,57 respectivement et l'aire sous la courbe (AUC) était de 0,68) comme montré dans la figure 13.

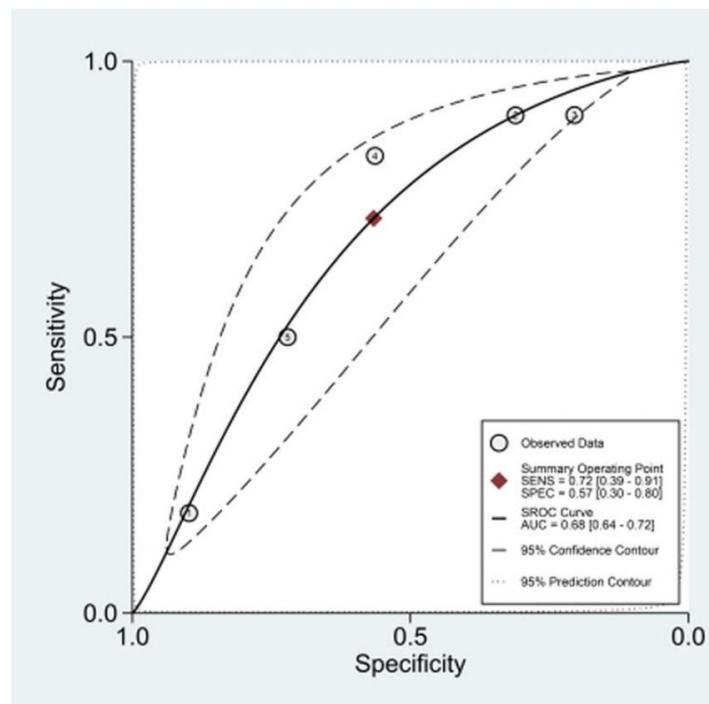


Figure 13 : Charge virale TTV et prédiction de la survenue d'infections post greffe chez les transplantés rénaux (86)

En conclusion, les résultats de cette méta-analyse suggèrent que le TTV pourrait être un indicateur acceptable de la stratification du risque de rejet aigu après transplantation rénale, mais son intérêt semble limité pour prédire les infections chez les transplantés rénaux.

7. Charge virale TTV et complications à long terme après la transplantation

La plupart des travaux présentés ci-dessus, notamment sur le rejet de greffe et les infections se sont focalisés sur la première année post transplantation rénale. Bien qu'il y ait eu des améliorations significatives ces dernières années sur la prise en charge au cours de la première année des greffés de rein, le succès à long terme des greffes rénales reste une préoccupation. La nature des complications qui menacent le patient et la greffe changent avec le temps. On peut citer par exemple l'apparition d'anticorps spécifiques du donneur (DSA) qui est la principale cause de rejet tardif, l'émergence d'infections bactériennes et de cancers dont l'incidence augmente avec le temps après la transplantation (94,95).

Chauvelot et al. ont récemment évalué le potentiel de la charge virale TTV en tant que biomarqueur non invasif pour la prédiction de l'apparition de complications à long terme (c'est-à-dire au-delà de la première année de transplantation) d'une immunosuppression inadéquate chez les transplantés rénaux.

Dans une étude de cohorte de 34 greffés rénaux stables et 124 volontaires sains, les auteurs ont établi des seuils de charge virale TTV (3,75 à 5,1 log copies/ml) en corrélation avec l'activation des lymphocytes T, la réponse en anticorps de la vaccination antigrippale et le risque ultérieur de développement d'infections graves ou de cancers sur une durée de 50 mois. La validation de ces seuils a été ensuite réalisée dans une cohorte indépendante de 92 transplantés, et a confirmé qu'une charge virale TTV dans cet intervalle était dans plus de 50% des cas associée à une réduction des risques de complications dues à une immunosuppression inadéquate, y compris un DSA de novo et un rejet médié par les anticorps, une perte de greffon, des infections ou des cancers. L'analyse multivariée a mis en évidence la charge virale TTV comme seule variable indépendante significativement liée à une diminution du risque de complications à long terme en lien avec une immunosuppression inadéquate (OR : 0,27 ; IC à 95% : 0,09–0,77 ; $p = 0,019$). Ces résultats suggèrent que la surveillance longitudinale de la charge virale TTV chez greffés rénaux pourrait aider à prévenir les complications à long terme dues à une immunosuppression inadéquate, et nécessitent d'être confirmés par d'autres études (96).

8. Autres Associations avec le TTV chez le transplanté rénal

Plusieurs autres associations ont été décrites avec le TTV chez le transplanté rénal, en dehors des infections et du rejet de greffe. Ainsi, il a notamment été étudié l'association entre la charge virale TTV et la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2. Chez les sujets transplantés vaccinés contre le SARS-CoV-2 (vaccin à ARNm), il a été observé peu après la transplantation, une association inverse entre la charge virale TTV et les niveaux d'anticorps dirigés contre la protéine S1, association qui diminue avec le temps (97,98). Des seuils de charge virale TTV à 5 log et 6 log copies/ml permettaient globalement de discriminer les répondeurs et les non-répondeurs à la deuxième et à la troisième dose respectivement (97).

De façon similaire, sur une cohorte de 459 transplantés rénaux ayant reçu deux ou trois doses de vaccin à ARNm anti-SRAS-CoV-2, la corrélation entre les anticorps IgG ciblant le domaine de liaison aux récepteurs (RDB), et la charge virale TTV pré-vaccinale a été évaluée après chaque dose de vaccin (99). Une charge virale TTV supérieure à 6,2 log copies/ml était associée de manière indépendante à la non-réponse à deux doses (OR = 6,17 ; IC95 : 2,42 -15,78) ainsi qu'à trois doses (OR = 3,62 ; IC95 à 95 % = 1,55-8,49). Chez les non-répondants à la deuxième dose, une charge virale élevée pré-vaccinale ou mesurée avant la troisième dose était également prédictive du taux de séroconversion et de titres d'anticorps plus faibles. Une charge virale TTV élevée avant la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est donc prédictive d'une mauvaise réponse vaccinale dans le transplanté rénal.

Au-delà de la réponse humorale, la corrélation avec la réponse cellulaire vaccinale a été évaluée. Ainsi, les sujets avec une charge virale TTV supérieure à 6 log copies/ml ne développaient pas de réponse immunitaire cellulaire contre le SRAS-CoV-2 (100).

Dans le cadre du monitoring des charges virales TTV chez les transplantés rénaux, il est important de connaître les différents facteurs cliniques ou biologiques qui peuvent influencer les charges virales TTV. Ainsi, il a été rapporté que la consommation d'alcool et de tabac était associée à une diminution de la charge virale TTV avec un effet pouvant être similaire la prise médicamenteuse d'inhibiteurs de calcineurine. En effet, le tabac agirait sur le système immunitaire en altérant les fonctions des lymphocytes T qui sont liées à la réplication virale du TTV participant à cette baisse de la charge virale. Cependant il a été montré que le tabac pouvait aussi stimuler le système immunitaire, et donc, cette baisse de la charge virale TTV serait due à un meilleur contrôle du système immunitaire sur la réplication du virus. Les effets de l'alcool sur le système immunitaire ne sont pas encore élucidés, mais il semble que la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires soit stimulante sur le système immunitaire et diminue les charges TTV. Au vu de ces différents paramètres, et en attendant des données robustes, il ne semble

donc pas inintéressant que la consommation d'alcool et de tabac soit prise en compte lors du monitoring des charges TTV chez les transplantés rénaux pour interpréter d'éventuelles charges virales plus faibles chez ces patients (101).

Il a aussi été étudié le lien entre la charge virale TTV et lipoprotéines notamment les HDL (High Density Lipoprotein). Il semble en effet qu'il existe une corrélation négative entre la charge virale TTV et le taux de HDL sanguin. Cela peut s'expliquer par l'action stimulante des HDL sur le système immunitaire permettant de limiter la réplication virale. Cependant le rôle des HDL dans le fonctionnement du système immunitaire est encore très largement inconnu et nécessiterait des investigations complémentaires (102).

B. Autres transplantés d'organes solides

1. La greffe pulmonaire

La transplantation pulmonaire apparaît comme une alternative thérapeutique chez les patients en insuffisance pulmonaire terminale. Les principales raisons de son échec sont les infections et le rejet de greffe comme dans tous les cas de greffes allogéniques. La survie à 1 an est d'environ 80 à 85% et la survie à 5 ans est d'environ 55% à 60% (103).

L'utilisation de la charge TTV pour prévenir ces événements indésirables a été étudiée. En effet les greffes pulmonaires sont l'une des plus pourvoyeuses en immunodépression due à l'utilisation plus massive de médicaments immunosuppresseurs. De même que dans le cas de la greffe rénale, le pic de la charge virale TTV est obtenu entre deux et trois mois. La question de la charge virale lors des premières semaines est cependant différente dans ce cas.

Ainsi, chez des patients transplantés pulmonaires subissant une phase d'induction avec de l'alemtuzumab (anticorps monoclonal ciblant une glycoprotéine présente dans les lymphocytes T et B) couplé à du tacrolimus et des corticostéroïdes, on observe une cinétique de la charge TTV sous forme triphasique et de forme sigmoïdale (104). L'augmentation de la charge apparaissait avec un délai de 15 jours après le début de l'immunodépression suivi d'une forte augmentation quasi linéaire jusqu'au 45^{ème} jour avant d'atteindre une phase de plateau. Il a été montré ensuite que des charges virales plus élevées en pré transplantation (probablement lié à un état inflammatoire plus grand) n'entraînaient pas d'augmentation plus importante de la charge post-transplantation. Ce délai d'apparition plus tardive de 15 jours pourrait s'expliquer par la phase d'induction avec l'alemtuzumab qui agit de façon plus importante sur les lymphocytes T, vecteurs de la réplication virale. Néanmoins, l'augmentation de la charge malgré le maintien du traitement peut suggérer que le mécanisme de réplication virale s'effectue par d'autres sources.

Une charge virale TTV > 9,3 log copies/ml après la transplantation est associée de manière significative au développement d'infections (105). De plus, dans l'ensemble, une charge TTV plus faible après la transplantation est associée au rejet d'organe. Il a retrouvé qu'une charge virale TTV <7,0 log copies/ml était associée à un risque élevé de développer une dysfonction chronique du greffon pulmonaire (106).

Frye et al. ont exploré la prédiction du rejet chez les transplantés pulmonaires et ont montré qu'une division par 10 de la charge virale TTV d'un patient permettait de prédire le rejet de la greffe avec une sensibilité de 74% et une spécificité de 99% (107).

VIGILung, un essai ouvert, randomisé, contrôlé, et multicentrique (Hanovre et Vienne) chez des transplantés pulmonaires est en cours pour étudier l'innocuité et l'efficacité de l'immunosuppression guidée par la surveillance du TTV en complément de la surveillance thérapeutique conventionnelle des médicaments. Il va inclure un total de 144 patients avec une randomisation 1:1. Les résultats seront évalués 12 mois après la randomisation par le changement du débit de filtration glomérulaire comme critère d'évaluation principal. Les critères d'évaluation secondaires seront des mesures supplémentaires de la fonction rénale, de la fonction de l'allogreffe, de l'incidence des rejets aigus, de l'incidence du dysfonctionnement chronique de l'allogreffe pulmonaire, de la perte du greffon et des infections (108).

Chez les patients greffés pulmonaires, l'association de la charge virale TTV à la réponse vaccinale contre le SARS-CoV-2 a été également évalué par plusieurs études avec des résultats similaires à ceux observés chez le greffé rénal (109,110).

2. La greffe cardiaque

Dans le cadre de la greffe cardiaque, les données et les études sont plus rares. La transplantation cardiaque permet de prolonger la vie de patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale. La surveillance des traitements immunosuppresseurs pour ce type de greffe est également une vraie problématique. En effet, il n'est pas aisé de trouver le bon équilibre dans la posologie des traitements immunosuppresseurs étant donné la diversité des profils des patients transplantés. Comme pour les autres organes transplantés, le monitoring de ces patients repose sur le dosage sérique des immunosuppresseurs. Le diagnostic du rejet repose sur des biopsies endomyocardiques permettant de visualiser au sein des tissus la présence de lymphocytes. Ces cellules immunitaires participent au rejet de greffe par une immunité à médiation cellulaire. Ces biopsies permettent d'établir des scores anatomo-pathologiques afin de classer la sévérité du rejet de greffe. Un score supérieur ou égal à 2 dans cette classification permet de diagnostiquer un rejet aigu de greffe. Ces biopsies malgré leur bonne sensibilité restent une approche invasive

qui nécessite un temps d'analyse non négligeable couplé à un coût important financier et humain (111). Le monitoring de la charge TTV peut donc apparaître comme une possibilité de marqueur indirect de la fonction immunitaire dans ce contexte.

Dans une étude de 2023, il a été montré sur 106 greffés cardiaques, qu'il n'y avait pas de corrélation entre les charges TTV et le risque de rejet de greffe. Il n'y a, en effet, été montré aucune différence statistique entre les patients avec ou sans rejet aigu confirmé par des biopsies endomyocardiques. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions au vu de la faible cohorte de patients avec une transplantation cardiaque (111).

3. La greffe hépatique

Malgré l'amélioration continue de l'espérance de vie au cours de la première année après une transplantation hépatique, la survie à long terme après la première année ne s'est pas améliorée depuis des décennies. Les causes de décès après la première année suivant la transplantation sont beaucoup plus liées à l'utilisation à long terme de l'immunosuppression (cancers, infections et mortalité cardiovasculaire) qu'à la perte du greffon. Contrairement aux autres organes solides, il est moins pertinent de prédire les rejets aigus, et les taux de rejet chronique sont faibles. Ainsi, les tentatives de diminution de l'immunosuppression sont relativement sûres par rapport à d'autres transplantations d'organes solides. Les marqueurs simples de la fonction hépatique comme les transaminases permettent de détecter les anomalies du greffon, mais sont moins efficaces quand les anomalies sont subcliniques (112).

La pertinence de la charge virale TTV a été évaluée par rapport aux événements survenant à court ou à long terme après la greffe hépatique.

Chez les greffés hépatiques, il a été montré que la charge virale TTV était significativement plus faible lors du rejet aigu (4,41 versus 5,95 log copies/ml ; $p = 0,002$) et significativement plus élevée lors des infections à CMV (5,79 versus 6,59 log copies/ml ; $p = 0,009$) (113).

L'incidence cumulée sur 1 an de rejet chez les greffés avec une charge TTV détectable au moment de la transplantation était significativement inférieure (21 % , IC 95 % : 8 % - 37 %) que chez les patients avec une charge TTV indétectable (70 % , IC 95 % , 28 % à 90 %]); $p = 0,0042$ (114).

Engel et al. ont étudié l'association entre la charge TTV et les lésions cliniques et subcliniques du greffon ainsi que le degré d'immunosuppression pendant et après la première année post transplantation hépatique. La détection de TTV était corrélée négativement avec la fibrose hépatique et positivement avec le degré d'immunosuppression au cours de la première année

après la transplantation hépatique. Il n'y avait aucune association avec les creux d'immunosuppresseurs (112).

Cette observation est en accord avec une étude antérieure dans une population pédiatrique qui a rapporté que la charge virale TTV était significativement plus faible chez les patients transplantés présentant une hépatite chronique (115).

C. Les patients greffés avec des cellule souches hématopoïétiques

Contrairement aux données sur les transplantés d'organes solides, les données chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont contradictoires sur la pertinence de l'utilisation de la charge virale TTV pour stratifier le risque d'infections opportunistes ou d'autres évènements liés à l'état immunitaire comme la réaction du greffon contre l'hôte.

La fréquence de détection du TTV au moment de la greffe est assez variable à travers les études, allant de presque 100% dans une étude (116) et à 48% dans cette étude (117). Cette variabilité des résultats peut être en partie due à la diversité des kits de PCR utilisés présentant des limites de détection différentes. À cela, s'ajoute la grande variabilité des leucémies ce qui entraîne une difficulté d'interprétation. En effet, partant du principe que le TTV se réplique dans les cellules lymphoïdes, les pathologies impactant ce type de cellule peuvent impacter les observations. Il a été montré, en effet, que les patients atteints de leucémie lymphoïde aiguë ou de lymphome non hodgkinien présentent des charges TTV plus élevées que les patients ayant des leucémies à composante myéloïde (116). Ces résultats sont confortés par Schmitz et al (27) qui montre que les cancers lymphoïdes avaient un taux de TTV détectable de 76,9% contrairement à une proportion autour de 43,3% pour les cancers myéloïdes. Il est à retenir, néanmoins, que la charge TTV semble suivre une augmentation croissante dans les 100 jours suivant la greffe, ce qui semble assez similaire aux transplantations d'organes solides (118). Il a ensuite été étudié s'il existait une potentielle corrélation entre la charge virale TTV et les cellules sanguines circulantes. Ainsi, Albert et al. (26) ont retrouvé que du vingtième au soixantième jour, la charge TTV était corrélée avec le nombre de lymphocytes, corrélation qui disparaît à 3 mois après la greffe. Des corrélations ont été décrites avec diverses sous-populations de lymphocytes T (119). A contrario, Schmitz et al (27) n'ont retrouvé aucune corrélation entre la charge virale TTV et les lymphocytes T quelle que soit la sous-population. Ces différences entre les études semblent être liées à un défaut de standardisation des critères de sélection des patients afin d'étudier des caractéristiques précises.

Dans le même esprit que dans la transplantation solide, l'association entre la charge TTV et les évènements cliniques a été explorée chez les greffés de CSH. Globalement, les observations sont assez contradictoires concernant l'association entre la charge virale TTV et la survenue

d'événements cliniquement pertinents, notamment l'infection par des agents pathogènes opportunistes, les événements liés au système immunitaire, tels que la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), la rechute de la maladie hématologique sous-jacente et, de manière globale, la survie. Plusieurs facteurs peuvent expliquer les différences observées, notamment les caractéristiques initiales et post-greffe des patients des cohortes, les délais pendant lesquels de telles associations potentielles ont été explorées et, surtout, si la charge d'ADN du TTV a été étudiée en tant que biomarqueur prédictif ou évaluée chez les patients qui avait déjà développé ces événements cliniques (119).

Les principales études et les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Revue de différentes études sur la relation entre la charge TTV et la survenue de complications post greffe. Adapté de Albert et al (117)

Études (référence) et nombre de patients inclus	Résultats obtenus
Albert et al. 2018 (120) sur 72 patients	Une charge virale TTV < 2,8 log copies/ml est associée à une augmentation du risque de réactivation du CMV.
Legoff et al. 2017 (121) sur 44 patients	Pas d'association entre la charge TTV et l'apparition de GVH digestive.
Gilles et al. 2017 (122) sur 23 patients	Une charge TTV < 8,48 log copies/ml diminuerait l'incidence de réactivations virales. Des niveaux de TTV plus élevés à J30 sont associés à une augmentation du risque de GVH.
Schmitz et al. 2020 (27) sur 123 patients	Aucune influence de la charge TTV dans la réactivation des herpès virus et dans l'avènement de la GVH.
Wohlfarth et al. 2018 (123) sur 50 patients	La charge TTV ne permet pas de prédire la GVH.
Mouton W et al. 2020 (124) sur 41 patients	Charge virale TTV plus élevée chez les patients présentant des infections opportunistes dans les six mois post greffe.
Pradier et al. 2020 (118) sur 133 patients	Une charge TTV > 6,75 log copie/ml à J100 est associée à un risque sévère de GVH
Spiertz et al. 2023 (125) sur 59 patients	Une charge virale TTV < 3 log copies/ml entre J-7 et J+10 de la greffe étaient associée à un risque accru de réactivation CMV.
Forqué et al. 2023 (126) sur 75 patients	Des charges TTV > 4,58 log copies/ml lors des 30 premiers jours de la greffe prédisent une réactivation de BKV avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 65%. Une charge TTV > 3,38 log copies/ml à J+30 est associée à l'apparition de GVH tous stades confondus
Srouf et al. 2024 (127) sur 70 patients	Pas d'association entre la charge TTV et l'apparition de complications infectieuses à J+120 après la greffe. Des charges TTV plus élevées à J+90 sont associées à une mortalité plus élevée dans les 400 jours suivants.

Les données dans le tableau 2 montrent que les différentes études chez les greffés de CSH ne permettent pas d'avoir une association claire avec la charge virale TTV, ni d'envisager son utilisation comme marqueur prédictif des complications post greffe. Néanmoins, quelques informations s'y dégagent.

De façon générale, les patients qui présentent des charges TTV les plus élevées semblent avoir une survie globale post-greffe statistiquement moins bonne que ceux possédant une charge virale plus faible, ainsi qu'un risque accru de GVH et d'infections (118).

Les infections et notamment les réactivations virales constituent des complications dont est à risque le greffé de CSH. La charge virale TTV semble inversement corrélée à ce risque.

À titre d'illustration, les patients présentant une réactivation virale (CMV, EBV et BKV) dans les 100 jours après l'allogreffe, avaient une charge virale TTV très élevée à J30 (122).

Une charge TTV plus faible entre J20 et J30 post greffe était associée à une virémie plus élevée du CMV dans les semaines suivant la greffe. Il a été observé que la charge virale TTV était plus basse chez les patients ayant une virémie CMV assez élevée pour nécessiter l'introduction d'une thérapie curative plutôt que prophylactique (120).

En ce qui concerne la GVH, le traitement immunosuppresseur est habituellement intensifié pour répondre à cet emballement immunitaire. Il en résulte une charge virale TTV supérieure chez les patients GVH. Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'utilisation de la charge virale TTV comme marqueur prédictif de la GVH aiguë ou chronique après une greffe de CSH. Alors que certaines études ont montré une corrélation entre charge virale TTV faible et une moindre incidence de GVH aiguë, d'autres n'ont pas trouvé de relation significative. Cependant, la charge virale TTV pourrait prédire des formes graves de GVH aiguë. Pour ce qui est spécifiquement de la GVH intestinale, une diminution de la charge virale TTV dans les selles après la greffe pourrait indiquer un risque plus élevé de cette complication (120).

D. Les autres cas d'immunodépression

Parmi les autres types de patients possédant une fonction immunitaire altérée, se retrouvent les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le VIH infecte principalement les lymphocytes T CD4+, cellule clés de l'immunité adaptative dont la diminution progressive expose à des risques d'infections opportunistes notamment dans le stade SIDA. Il paraît donc pertinent d'étudier la relation entre la charge virale TTV et l'infection par

le VIH avec comme objectif de stratifier le risque de certains événements ou complications et/ou de statuer sur la fonction immunitaire des patients. Une plus grande prévalence et une plus grande diversité des TTV ont été rapportées chez des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), en comparaison à des sujets sains (128). La prévalence élevée du TTV chez les PVVIH ne semble pas être corrélée avec l'âge et le sexe. D'autres représentants de la famille des *Anelloviridae* comme le TTMV et le TTMDV sont aussi plus fréquemment retrouvés chez les PVVIH (129).

Plusieurs études ont évalué la corrélation entre la charge virale TTV et divers paramètres immuno-virologiques au cours de l'infection par le VIH. Ainsi une corrélation inverse a été observée entre la charge virale TTV et le taux de lymphocytes T CD4+ (59,130,131). Une charge TTV très élevée est prédictive d'un stade 3 de la classification CDC (131). La charge plasmatique TTV, associée au taux initial de CD4+, a été rapportée comme significativement corrélée à la récupération immunitaire sous traitement antirétroviral (130). Madsen et al. en 2022 ont observé une réduction des taux plasmatiques d'ADN TTV, 3 à 5 mois après l'instauration du traitement ARV, y compris chez des sujets caractérisés par une mauvaise reconstitution immunitaire (132).

La charge virale TTV est plus élevée au cours de la primo-infection VIH que chez les sujets contrôles, mais reste plus faible que chez les sujets naïfs chroniquement infectés. Au cours du traitement antirétroviral (ARV), une augmentation transitoire de la charge virale TTV a été associée à une perturbation significative des marqueurs d'activation et de sénescence sur les lymphocytes T CD8+. La charge TTV était positivement corrélée à l'expansion des LT CD8+ effecteurs mémoires et des cellules CD57+ (133).

La quantification de l'ADN TTV est habituellement réalisée dans le sang. Honorato et al. ont rapporté que la charge virale TTV dans la salive était inversement corrélée au taux de LT CD4+ circulants ($p < 0,0001$) et positivement corrélée à la charge virale VIH plasmatique ($p = 0,0005$) (134). Ces résultats suggèrent que la quantification du TTV dans la salive pourrait être un biomarqueur intéressant, non invasif pour évaluer l'état immunitaire des patients vivant avec le VIH. En effet, on n'observe pas d'augmentation optimale du taux de LT CD4+ et du ratio CD4+/CD8+ chez certains patients malgré l'instauration d'un traitement ARV efficace. Il pourrait être intéressant d'évaluer l'utilisation de la charge TTV comme un marqueur prédictif du succès immunologique du traitement ARV, en combinaison avec le taux de CD4+.

Parmi les autres causes d'immunodépression, on peut citer notamment les patients atteints de cancer. En effet, les traitements anticancéreux ont en général pour effet secondaires une immunodépression induite. Stefani et al ont recherché si la charge TTV pouvaient avoir un

impact sur le stade des cancers pulmonaires. Il n'a été remarqué aucune différence significative entre les patients sains et les patients atteints de cancer du poumon. Néanmoins, il a été remarqué une augmentation de la charge TTV chez les patients les plus âgés, ce qui est cohérent avec l'immunosénescence. Ainsi, la surveillance de la charge TTV ne semble pas pertinente pour évaluer l'aggravation de cette pathologie (135). Dans une autre étude, Sawata et al ont montré que la charge TTV pouvait augmenter avec l'utilisation de certaines molécules comme les dérivés de platine. D'un autre côté, la chirurgie d'exérèse de la tumeur ne montre aucune différence dans les charges TTV. Ces résultats sont à nuancer compte tenu de l'âge des patients qui est en général plus faible (136).

Chez les patients atteints de mélanome, la charge virale TTV avant l'introduction des anti-PD-1 n'était pas différente en comparaison aux volontaires sains, n'était pas modifiée par le traitement et ne permettait pas de distinguer les patients présentant une tumeur sensible au traitement de ceux présentant une tumeur résistante au traitement (137).

IV. Conclusion

Cette revue de la bibliographie a permis de dresser un aperçu sur le *torque teno virus* dans son utilisation potentielle comme marqueur de l'état immunitaire. Découvert en 1997 dans un contexte d'hépatite, le TTV a suscité de nombreuses interrogations. Il s'agit d'un virus ubiquitaire avec une répartition mondiale et détecté chez la majorité des humains.

D'abord exclu en tant que virus pathogène et considéré comme composant du virome humain, il a été étudié d'un point de vue physiopathologique pour déterminer quelle était sa relation vis-à-vis de l'hôte dans son expansion et son contrôle par le système immunitaire. Ainsi le principal intérêt associé actuellement à ce virus est de savoir si sa quantification dans le sang par méthode PCR pouvait être utile pour apprécier l'état immunitaire de certains patients. En effet, de nombreux travaux ont étudié notamment dans les populations immunodéprimées, l'association entre la charge virale TTV et divers paramètres clinico-biologiques, dans le but d'utiliser cet outil comme marqueur prédictif.

Les transplantés d'organes solides et plus spécifiquement les patients ayant reçu une greffe rénale ont fait l'objet de nombreuses investigations, notamment pour la gestion optimale du traitement immunosuppresseur pour éviter d'une part le rejet de greffe (immunodépression insuffisante) et d'autre part les infections (immunodépression excessive). Des résultats encourageants montrent qu'une charge virale TTV basse est associée à un rejet de greffe, alors qu'une charge virale élevée est associée à des infections. L'utilisation de cet outil comme marqueur prédictif en routine, notamment pour le rejet de greffe, est de plus en plus envisagée, et actuellement évaluée dans un essai clinique européen.

Cette revue s'est également intéressée à l'utilisation potentielle de ce marqueur chez d'autres transplantés d'organes solides, les greffés de cellules souches hématopoïétiques, les patients VIH, les patients atteints de cancer, différentes populations immunodéprimées pour lesquelles d'autres études sont encore nécessaires avant d'envisager une utilisation de la charge virale TTV en pratique clinique.

V. Perspectives

Dans la suite de cette revue de littérature, des travaux sur la charge TTV dans des échantillons cliniques sont prévus.

1. Comparaison de la cinétique de la charge virale TTV entre la PCR maison et la technique Biomérieux chez les transplantés rénaux

Nous avons montré que les données existantes suggèrent que la charge virale TTV pourrait être utilisée comme un marqueur de l'immunosuppression chez les transplantés rénaux, afin d'ajuster la prise en charge et éviter notamment un rejet de la greffe. Dans ce cadre, une évaluation de cette utilisation est prévue par le Service de Néphrologie du CHU de Lille. La charge virale TTV dans cette utilisation sera quantifiée par la technique Biomérieux, avec les seuils utilisés dans le projet européen TTVguideIT.

Le Service de Virologie a mis en place une PCR quantitative maison, en se basant sur les oligonucléotides publiés par Maggi et al. La performance de cette technique sera donc évaluée en parallèle sur les échantillons testés par la PCR commerciale.

2. Évaluation de la charge virale TTV comme marqueur prédictif de l'expansion clonale chez les patients traités par CAR-T cells

Les cellules CAR-T sont des cellules T conçues pour exprimer chimérique grâce à la technologie de transfert de gènes. Ces cellules ont la spécificité de ciblage d'un anticorps monoclonal combiné aux fonctions effectrices d'un lymphocyte T cytotoxique, et sont capables de reconnaître et de détruire spécifiquement leurs cellules cibles. La thérapie cellulaire CAR-T a révolutionné l'immunothérapie dans le traitement du cancer (notamment leucémies/lymphomes), offrant une option thérapeutique potentielle pour les patients qui ne répondent pas aux traitements standards. La prolifération des cellules CAR-T après la réinjection au patient et leur persistance sont des facteurs importants pour l'activité antitumorale. Cela explique d'ailleurs la surveillance des cellules CAR-T pour évaluer l'association entre la cinétique des cellules CAR-T et la réponse à la maladie ainsi que les événements indésirables.

Nous émettons l'hypothèse que la charge virale TTV avant la perfusion de cellules CAR-T pourrait être prédictive de l'expansion et la persistance des CAR-T qui seront évaluées aussi bien en cytométrie en flux qu'en PCR.

VI. Bibliographie

1. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A Novel DNA Virus (TTV) Associated with Elevated Transaminase Levels in Posttransfusion Hepatitis of Unknown Etiology. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. déc 1997;241(1):92-7.
2. Bédarida S, Dutour O, Buzhilova AP, De Micco P, Biagini P. Identification of viral DNA (Anelloviridae) in a 200-year-old dental pulp sample (Napoleon's Great Army, Kaliningrad, 1812). *Infection, Genetics and Evolution*. mars 2011;11(2):358-62.
3. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. The healthy human virome: from virus–host symbiosis to disease. *Current Opinion in Virology*. avr 2021;47:86-94.
4. Taylor LJ, Keeler EL, Bushman FD, Collman RG. The enigmatic roles of Anelloviridae and Redondoviridae in humans. *Current Opinion in Virology*. août 2022;55:101248.
5. Varsani A, Opriessnig T, Celer V, Maggi F, Okamoto H, Blomström AL, et al. Taxonomic update for mammalian anelloviruses (family Anelloviridae). *Arch Virol*. oct 2021;166(10):2943-53.
6. Focosi D, Antonelli G, Pistello M, Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clinical Microbiology and Infection*. juill 2016;22(7):589-93.
7. Sabbaghian M, Gheitasi H, Shekarchi AA, Tavakoli A, Poortahmasebi V. The mysterious anelloviruses: investigating its role in human diseases. *BMC Microbiol*. 29 janv 2024;24(1):40.
8. Tyschik EA, Rasskazova AS, Degtyareva AV, Rebrikov DV, Sukhikh GT. Torque teno virus dynamics during the first year of life. *Virol J*. déc 2018;15(1):96.
9. Kaczorowska J, Deijs M, Klein M, Bakker M, Jebbink MF, Sparreboom M, et al. Diversity and Long-Term Dynamics of Human Blood Anelloviruses. Parrish CR, éditeur. *J Virol*. 8 juin 2022;96(11):e00109-22.
10. Focosi D, Spezia PG, Macera L, Salvadori S, Navarro D, Lanza M, et al. Assessment of prevalence and load of torquetenovirus viraemia in a large cohort of healthy blood donors. *Clinical Microbiology and Infection*. oct 2020;26(10):1406-10.
11. Spandole-Dinu S, Cimponeriu DG, Crăciun AM, Radu I, Nica S, Toma M, et al. Prevalence of human anelloviruses in Romanian healthy subjects and patients with common pathologies. *BMC Infect Dis*. déc 2018;18(1):334.
12. Haloschan M, Bettesch R, Görzer I, Weseslindtner L, Kundi M, Puchhammer-Stöckl E. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults. *AGE*. oct 2014;36(5):9716.
13. Redondo N, Navarro D, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. Viruses, friends, and foes: The case of Torque Teno Virus and the net state of immunosuppression. *Transplant Infectious Dis*. avr 2022;24(2):e13778.
14. Adeleye A. A review on torque teno virus. *JHVRV*. 2018;6(3):96-8.
15. Sarairah H, Bdour S, Gharaibeh W. The Molecular Epidemiology and Phylogeny of Torque Teno Virus (TTV) in Jordan. *Viruses*. 31 janv 2020;12(2):165.
16. Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Birkenmeyer LG, et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: Evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 16 mars 1999;96(6):3177-82.
17. Kyathanahalli C, Snedden M, Hirsch E. Human Anelloviruses: Prevalence and Clinical Significance During Pregnancy. *FrontVirol*. 7 déc 2021;1:782886.
18. Spandole S, Cimponeriu D, Berca LM, Mihăescu G. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects. *Arch Virol*. avr 2015;160(4):893-908.
19. Qiu J, Kakkola L, Cheng F, Ye C, Söderlund-Venermo M, Hedman K, et al. Human Circovirus TT Virus Genotype 6 Expresses Six Proteins following Transfection of a Full-Length Clone. *J Virol*. 15 mai 2005;79(10):6505-10.
20. Hazanudin SN, Universiti Putra Malaysia. Torque Teno Virus and Hepatitis: A review

- on correlation. *Ismb* [Internet]. 2019 [cité 8 juill 2024];3(6). Disponible sur: <http://biomescientia.com/index.php/Ismb/article/view/31>
21. Bostan N. Current and Future Prospects of Torque Teno Virus. *J Vaccines Vaccin* [Internet]. 2013 [cité 14 janv 2024]; Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/current-and-future-prospects-of-torque-teno-virus-2157-7560.S1-004.php?aid=14608>
 22. Kooistra K, Zhang YH, Henriquez NV, Weiss B, Mumberg D, Noteborn MHM. TT virus-derived apoptosis-inducing protein induces apoptosis preferentially in hepatocellular carcinoma-derived cells. *Journal of General Virology*. 1 juin 2004;85(6):1445-50.
 23. Takahashi M, Asabe S, Gotanda Y, Kishimoto J, Tsuda F, Okamoto H. TT Virus Is Distributed in Various Leukocyte Subpopulations at Distinct Levels, with the Highest Viral Load in Granulocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. janv 2002;290(1):242-8.
 24. Maggi F, Fornai C, Zaccaro L, Morrica A, Vatteroni ML, Isola P, et al. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells. *Journal of Medical Virology*. juin 2001;64(2):190-4.
 25. Mariscal LF, López-Alcorocho JM, Rodríguez-Iñigo E, Ortiz-Movilla N, De Lucas S, Bartolomé J, et al. TT Virus Replicates in Stimulated but Not in Nonstimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Virology*. sept 2002;301(1):121-9.
 26. Albert E, Solano C, Pascual T, Torres I, Macera L, Focosi D, et al. Dynamics of Torque Teno virus plasma DNAemia in allogeneic stem cell transplant recipients. *Journal of Clinical Virology*. sept 2017;94:22-8.
 27. Schmitz J, Kobbe G, Kondakci M, Schuler E, Magorsch M, Adams O. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. avr 2020;26(4):643-50.
 28. Gore EJ, Gard L, Niesters HGM, Van Leer Buter CC. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Front Med*. 13 juin 2023;10:1168400.
 29. Focosi D, Macera L, Boggi U, Nelli LC, Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *Journal of General Virology*. 1 janv 2015;96(1):115-7.
 30. Rosario K, Duffy S, Breitbart M. A field guide to eukaryotic circular single-stranded DNA viruses: insights gained from metagenomics. *Arch Virol*. oct 2012;157(10):1851-71.
 31. Vignolini T, Macera L, Antonelli G, Pistello M, Maggi F, Giannecchini S. Investigation on torquetenovirus (TTV) microRNA transcriptome in vivo. *Virus Research*. juin 2016;217:18-22.
 32. Moen EM, Sleboda J, Grinde B. Real-time PCR methods for independent quantitation of TTV and TLMV. *Journal of Virological Methods*. juin 2002;104(1):59-67.
 33. Kato T, Mizokami M, Mukaide M, Orito E, Ohno T, Nakano T, et al. Development of a TT Virus DNA Quantification System Using Real-Time Detection PCR. *J Clin Microbiol*. janv 2000;38(1):94-8.
 34. Tyagi AK, Pradier A, Baumer O, Uppugunduri CRS, Huezo-Diaz P, Posfay-Barbe KM, et al. Validation of SYBR Green based quantification assay for the detection of human Torque Teno virus titers from plasma. *Virol J*. déc 2013;10(1):191.
 35. Maggi F, Pifferi M, Fornai C, Andreoli E, Tempestini E, Vatteroni M, et al. TT Virus in the Nasal Secretions of Children with Acute Respiratory Diseases: Relations to Viremia and Disease Severity. *J Virol*. 15 févr 2003;77(4):2418-25.
 36. Focosi D, Maggi F, Albani M, Macera L, Ricci V, Gragnani S, et al. Torquetenovirus viremia kinetics after autologous stem cell transplantation are predictable and may serve as a surrogate marker of functional immune reconstitution. *Journal of Clinical Virology*. févr 2010;47(2):189-92.
 37. Macera L, Spezia PG, Medici C, Rofi E, Del Re M, Focosi D, et al. Comparative evaluation of molecular methods for the quantitative measure of torquetenovirus viremia, the

- new surrogate marker of immune competence. *Journal of Medical Virology*. févr 2022;94(2):491-8.
38. kit Biomérieux TTV-R GENE Ref 423414, 053321 - 2022-02, FR. Disponible sur: <https://www.biomerieux.com/corp/en/our-offer/clinical-products/ttv-r-gene.html>
 39. Görzer I, Hauptenthal F, Maggi F, Gelas F, Kulifaj D, Brossault L, et al. Validation of plasma Torque Teno viral load applying a CE-certified PCR for risk stratification of rejection and infection post kidney transplantation. *Journal of Clinical Virology*. janv 2023;158:105348.
 40. Spezia PG, Carletti F, Novazzi F, Specchiarello E, Genoni A, Drago Ferrante F, et al. Torquetenovirus Viremia Quantification Using Real-Time PCR Developed on a Fully Automated, Random-Access Platform. *Viruses*. 15 juin 2024;16(6):963.
 41. Maggi F, Andreoli E, Lanini L, Fornai C, Vatteroni M, Pistello M, et al. Relationships between Total Plasma Load of Torquetenovirus (TTV) and TTV Genogroups Carried. *J Clin Microbiol*. sept 2005;43(9):4807-10.
 42. Mankotia DS, Irshad M. Development of an Immunoassay for Detection of Torque Teno Virus (TTV) Antibodies Using the N22 Expression Product from TTV Genotype 2. *Intervirology*. 2017;60(5):207-16.
 43. Kaczorowska J, van der Hoek L. Human anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome. *FEMS Microbiology Reviews*. 1 mai 2020;44(3):305-13.
 44. Kincaid RP, Burke JM, Cox JC, De Villiers EM, Sullivan CS. A Human Torque Teno Virus Encodes a MicroRNA That Inhibits Interferon Signaling. Cullen BR, éditeur. *PLoS Pathog*. 19 déc 2013;9(12):e1003818.
 45. Arze CA, Springer S, Dudas G, Patel S, Bhattacharyya A, Swaminathan H, et al. Global genome analysis reveals a vast and dynamic anellovirus landscape within the human virome. *Cell Host & Microbe*. août 2021;29(8):1305-1315.e6.
 46. Cebriá-Mendoza M, Beamud B, Andreu-Moreno I, Arbona C, Larrea L, Díaz W, et al. Human Anelloviruses: Influence of Demographic Factors, Recombination, and Worldwide Diversity. Rouzine IM, éditeur. *Microbiol Spectr*. 15 juin 2023;11(3):e04928-22.
 47. Bédarida S, Dussol B, Signoli M, Biagini P. Analysis of Anelloviridae sequences characterized from serial human and animal biological samples. *Infection, Genetics and Evolution*. sept 2017;53:89-93.
 48. Maggi F, Bendinelli M. Immunobiology of the Torque Teno Viruses and Other Anelloviruses. In: De Villiers EM, Hausen HZ, éditeurs. *TT Viruses* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 [cité 2 sept 2024]. p. 65-90. (Compans RW, Cooper MD, Honjo T, Koprowski H, Melchers F, Oldstone MBA, et al. *Current Topics in Microbiology and Immunology*; vol. 331). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-70972-5_5
 49. Kapoor A, Kumar A, Simmonds P, Bhuvana N, Singh Chauhan L, Lee B, et al. Virome Analysis of Transfusion Recipients Reveals a Novel Human Virus That Shares Genomic Features with Hepaciviruses and Pegiviruses. Katze MG, éditeur. *mBio*. 30 oct 2015;6(5):e01466-15.
 50. Cancela F, Ramos N, Mirazo S, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Detection and molecular characterization of Torque Teno Virus (TTV) in Uruguay. *Infection, Genetics and Evolution*. oct 2016;44:501-6.
 51. de Villiers EM, zur Hausen H. TT viruses--the still elusive human pathogens. Preface. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:v-vi.
 52. Nishizawa Y, Tanaka E, Orii K, Rokuhara A, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical impact of genotype 1 TT virus infection in patients with chronic hepatitis C and response of TT virus to α -interferon. *J of Gastro and Hepatol*. nov 2000;15(11):1292-7.
 53. Tsuge M, Noguchi C, Akiyama R, Matsushita M, Kunihiro K, Tanaka S, et al. G to A hypermutation of TT virus. *Virus Research*. mai 2010;149(2):211-6.
 54. Timmerman AL, Kaczorowska J, Deijs M, Bakker M, Van Der Hoek L. Control of Human Anelloviruses by Cytosine to Uracil Genome Editing. Imperiale MJ, éditeur. *mSphere*.

21 déc 2022;7(6):e00506-22.

55. Rocchi J, Ricci V, Albani M, Lanini L, Andreoli E, Macera L, et al. Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9. *Virology*. nov 2009;394(2):235-42.

56. Reza Hosseini O, Drabe CH, Sørensen SS, Rasmussen A, Perch M, Ostrowski SR, et al. Torque-Teno virus viral load as a potential endogenous marker of immune function in solid organ transplantation. *Transplantation Reviews*. juill 2019;33(3):137-44.

57. Timmerman AL, Schönert ALM, van der Hoek L. Anelloviruses versus human immunity: how do we control these viruses? *FEMS Microbiology Reviews*. 12 janv 2024;48(1):fuae005.

58. Venkataraman T, Swaminathan H, Arze CA, Jacobo SM, Bhattacharyya A, David T, et al. Comprehensive profiling of antibody responses to the human anellovirus using programmable phage display. *Cell Reports*. déc 2022;41(12):111754.

59. Shibayama T, Masuda G, Ajisawa A, Takahashi M, Nishizawa T, Tsuda F, et al. Inverse relationship between the titre of TT virus DNA and the CD4 cell count in patients infected with HIV: *AIDS*. mars 2001;15(5):563-70.

60. Liu K, Li Y, Xu R, Zhang Y, Zheng C, Wan Z, et al. HIV-1 Infection Alters the Viral Composition of Plasma in Men Who Have Sex with Men. Lee B, éditeur. *mSphere*. 30 juin 2021;6(3):e00081-21.

61. Sospedra M, Zhao Y, Hausen HZ, Muraro PA, Hamashin C, Villiers EMD, et al. Recognition of Conserved Amino Acid Motifs of Common Viruses and Its Role in Autoimmunity. Virgin H, éditeur. *PLoS Pathog*. 16 déc 2005;1(4):e41.

62. Liou S hao, Cohen N, Zhang Y, Acharekar NM, Rodgers H, Islam S, et al. Anellovirus Structure Reveals a Mechanism for Immune Evasion [Internet]. 2022 [cité 6 août 2024]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.07.01.498313>

63. Kaczorowska J, Timmerman AL, Deijns M, Kinsella CM, Bakker M, Van Der Hoek L. Anellovirus evolution during long-term chronic infection. *Virus Evolution*. 30 janv 2023;9(1):vead001.

64. Zheng H, Ye L, Fang X, Li B, Wang Y, Xiang X, et al. Torque Teno Virus (SANBAN Isolate) ORF2 Protein Suppresses NF- κ B Pathways via Interaction with I κ B Kinases. *J Virol*. nov 2007;81(21):11917-24.

65. Van Rijn A, Roos R, Dekker F, Rotmans J, Feltkamp M. Torque teno virus load as marker of rejection and infection in solid organ transplantation – A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. janv 2023;33(1):e2393.

66. Purnell TS, Auguste P, Crews DC, Lamprea-Montealegre J, Olufade T, Greer R, et al. Comparison of Life Participation Activities Among Adults Treated by Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, and Kidney Transplantation: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*. nov 2013;62(5):953-73.

67. Jackson KR, Motter JD, Bae S, Kernodle A, Long JJ, Werbel W, et al. Characterizing the landscape and impact of infections following kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. janv 2021;21(1):198-207.

68. Anglicheau D, Tinel C, Canaud G, Loupy A, Zuber J, Delville M, et al. Transplantation rénale : réalisation et suivi précoce. *Néphrologie & Thérapeutique*. nov 2019;15(6):469-84.

69. Andrews LM, Li Y, De Winter BCM, Shi YY, Baan CC, Van Gelder T, et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2 déc 2017;13(12):1225-36.

70. Fernández-Ruiz M. Torque Teno virus load as a surrogate marker for the net state of immunosuppression: The beneficial side of the virome. *American Journal of Transplantation*. août 2020;20(8):1963-4.

71. Forqué L, Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, Monzó C, Chaves J, et al. Dynamics of Human Anelloviruses in Plasma and Clinical Outcomes Following Kidney Transplantation.

Transplantation. févr 2023;107(2):511-20.

72. Reyes NS, Spezia PG, Jara R, Filippini F, Boccia N, García G, et al. Torque Teno Virus (TTV) in Renal Transplant Recipients: Species Diversity and Variability. *Viruses*. 11 mars 2024;16(3):432.

73. Kulifaj D, Tilloy V, Scaon E, Guerin E, Essig M, Pichon N, et al. Viral metagenomics analysis of kidney donors and recipients: Torque teno virus genotyping and prevalence. *Journal of Medical Virology*. déc 2020;92(12):3301-11.

74. Haupenthal F, Rahn J, Maggi F, Gelas F, Bourgeois P, Hugo C, et al. A multicentre, patient- and assessor-blinded, non-inferiority, randomised and controlled phase II trial to compare standard and torque teno virus-guided immunosuppression in kidney transplant recipients in the first year after transplantation: TTVguideIT. *Trials*. 22 mars 2023;24(1):213.

75. Schiemann M, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, Kohlbeck P, Rasoul-Rockenschaub S, Heilos A, et al. Torque Teno Virus Load—Inverse Association With Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*. févr 2017;101(2):360-7.

76. Eskandary F, Bond G, Mohan K. Torque Teno Virus-Guided Immunosuppression in Kidney Transplantation: Expanding the Application. *Kidney International Reports*. juin 2024;9(6):1568-70.

77. Cabezas L, Truffot A, Germe R, Bugnazet M, Malvezzi P, Gnesotto M, et al. Evaluation of Torque Teno Virus DNA Load as a Predictive Biomarker in Kidney Transplant Recipients Converted from Calcineurin Inhibitors to Belatacept. *Kidney International Reports*. juin 2024;9(6):1718-29.

78. Benning L, Reineke M, Bundschuh C, Klein JAF, Kühn T, Zeier M, et al. Quantification of Torque Teno Virus Load to Monitor Short-term Changes in Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation [Internet]*. 6 oct 2023 [cité 10 sept 2024]; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000004816>

79. Regele F, Haupenthal F, Doberer K, Görzer I, Kapps S, Strassl R, et al. The kinetics of Torque Teno virus plasma load following calcineurin inhibitor dose change in kidney transplant recipients. *Journal of Medical Virology*. mars 2024;96(3):e29554.

80. Doberer K, Schiemann M, Strassl R, Haupenthal F, Dermuth F, Görzer I, et al. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients—A prospective observational trial. *American Journal of Transplantation*. août 2020;20(8):2081-90.

81. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, Ruiz-Merlo T, Parra P, López-Medrano F, et al. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. avr 2019;19(4):1139-49.

82. Strassl R, Doberer K, Rasoul-Rockenschaub S, Herkner H, Görzer I, Kläger JP, et al. Torque Teno Virus for Risk Stratification of Acute Biopsy-Proven Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. 24 mai 2019;219(12):1934-9.

83. Solis M, Velay A, Gantner P, Bausson J, Filipputtu A, Freitag R, et al. Torquetenovirus viremia for early prediction of graft rejection after kidney transplantation. *Journal of Infection*. juill 2019;79(1):56-60.

84. Van Rijn AL, Wunderink HF, Sidorov IA, De Brouwer CS, Kroes AC, Putter H, et al. Torque teno virus loads after kidney transplantation predict allograft rejection but not viral infection. *Journal of Clinical Virology*. juill 2021;140:104871.

85. Doberer K, Haupenthal F, Nackenhorst M, Bauernfeind F, Dermuth F, Eigenschink M, et al. Torque Teno Virus Load Is Associated With Subclinical Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Observational Trial. *Transplantation*. sept 2021;105(9):2112-8.

86. Zeng J, Tang Y, Lin T, Song T. Torque-teno virus for the prediction of graft rejection and infection disease after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. mars 2023;95(3):e28677.

87. Strassl R, Schiemann M, Doberer K, Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, et al. Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. 8 sept 2018;218(8):1191-9.
88. Gore EJ, Gomes-Neto AW, Wang L, Bakker SJL, Niesters HGM, De Joode AAE, et al. Torquetenovirus Serum Load and Long-Term Outcomes in Renal Transplant Recipients. *JCM*. 6 févr 2020;9(2):440.
89. Handala L, Descamps V, Morel V, Castelain S, François C, Duverlie G, et al. No correlation between Torque Teno virus viral load and BK virus replication after kidney transplantation. *Journal of Clinical Virology*. juill 2019;116:4-6.
90. Maggi F, Focosi D, Statzu M, Bianco G, Costa C, Macera L, et al. Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients. *Sci Rep*. 19 oct 2018;8(1):15490.
91. Mafi S, Essig M, Rerolle JP, Lagathu G, Crochette R, Brodard V, et al. Torque teno virus viremia and QuantiFERON®-CMV assay in prediction of cytomegalovirus reactivation in R+ kidney transplant recipients. *Front Med*. 22 juin 2023;10:1180769.
92. Uhl P, Heilos A, Bond G, Meyer E, Böhm M, Puchhammer-Stöckl E, et al. Torque teno viral load reflects immunosuppression in paediatric kidney-transplanted patients—a pilot study. *Pediatr Nephrol*. janv 2021;36(1):153-62.
93. Eibensteiner F, Messner I, Uhl P, Bond G, Puchhammer-Stoeckl E, Mueller-Sacherer T, et al. The association of Torque Teno viral load with CMV and BKV infection in pediatric and adolescent kidney transplant patients. *Journal of Clinical Virology*. juin 2024;172:105673.
94. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 3 févr 2022;386(5):497-500.
95. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, et al. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 1 avr 2016;2(4):463.
96. Chauvelot L, Barba T, Saison C, Siska E, Kulifaj D, Bakker SJL, et al. Longitudinal monitoring of Torque Teno virus DNAemia in kidney transplant recipients correlates with long-term complications of inadequate immunosuppression. *Journal of Medical Virology*. juill 2024;96(7):e29806.
97. Roberto P, Cinti L, Napoli A, Paesani D, Riveros Cabral RJ, Maggi F, et al. Torque teno virus (TTV): A gentle spy virus of immune status, predictive marker of seroconversion to COVID-19 vaccine in kidney and lung transplant recipients. *Journal of Medical Virology*. févr 2023;95(2):e28512.
98. Imhof C, Messchendorp L, Van Baarle D, Gansevoort RT, Van Leer-Buter C, Sanders JSF. The Time-Dependent Association of Torque Teno Virus Load with the Level of SARS-CoV-2 S1 IgG Antibodies Following COVID-19 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *Viruses*. 31 oct 2023;15(11):2189.
99. Solis M, Benotmane I, Gallais F, Caillard S, Fafi-Kremer S. Torque teno virus viral load predicts SARS-CoV-2 vaccine response in kidney transplant recipients. *Journal of Medical Virology*. juill 2023;95(7):e28936.
100. Graninger M, Stumpf J, Bond G, Görzer I, Springer DN, Kessel F, et al. Prediction of humoral and cellular immune response to COVID-19 mRNA vaccination by TTV load in kidney transplant recipients and hemodialysis patients. *Journal of Clinical Virology*. mai 2023;162:105428.
101. Doorenbos CSE, Jonker J, Hao J, Gore EJ, Kremer D, Knobbe TJ, et al. Smoking, Alcohol Intake and Torque Teno Virus in Stable Kidney Transplant Recipients. *Viruses*. 6 déc 2023;15(12):2387.
102. Jonker J, Doorenbos CSE, Kremer D, Gore EJ, Niesters HGM, Van Leer-Buter C, et al. High-Density Lipoprotein Particles and Torque Teno Virus in Stable Outpatient Kidney Transplant Recipients. *Viruses*. 18 janv 2024;16(1):143.

103. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2012. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. oct 2012;31(10):1073-86.
104. Görzer I, Jaksch P, Kundi M, Seitz T, Klepetko W, Puchhammer-Stöckl E. Pre-Transplant Plasma Torque Teno Virus Load and Increase Dynamics after Lung Transplantation. Schildgen O, éditeur. *PLoS ONE*. 20 avr 2015;10(4):e0122975.
105. Görzer I, Haloschan M, Jaksch P, Klepetko W, Puchhammer-Stöckl E. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. mars 2014;33(3):320-3.
106. Görzer I, Jaksch P, Strassl R, Klepetko W, Puchhammer-Stöckl E. Association between plasma Torque teno virus level and chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. mars 2017;36(3):366-8.
107. Frye BC, Bierbaum S, Falcone V, Köhler TC, Gasplmayr M, Hettich I, et al. Kinetics of Torque Teno Virus-DNA Plasma Load Predict Rejection in Lung Transplant Recipients. *Transplantation*. avr 2019;103(4):815-22.
108. Gottlieb J, Reuss A, Mayer K, Weide K, Schade-Brittinger C, Hoyer S, et al. Viral load-guided immunosuppression after lung transplantation (VIGILung)—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. déc 2021;22(1):48.
109. Gallais F, Renaud-Picard B, Solis M, Laugel E, Soulier E, Caillard S, et al. Torque teno virus DNA load as a predictive marker of antibody response to a three-dose regimen of COVID-19 mRNA-based vaccine in lung transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. oct 2022;41(10):1429-39.
110. Hoek RA, Verschuuren EA, De Vries RD, Vonk JM, Van Baarle D, Van Der Heiden M, et al. High torque tenovirus (TTV) load before first vaccine dose is associated with poor serological response to COVID-19 vaccination in lung transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. juin 2022;41(6):765-72.
111. Berg R, Clemmensen TS, Petersen MS, Mogensen LJH, Christiansen M, Rolid K, et al. Kinetics of Torque Teno virus in heart transplant patients. *Human Immunology*. déc 2023;84(12):110720.
112. Engel B, Görzer I, Campos-Murguía A, Hartleben B, Puchhammer-Stöckl E, Jaeckel E, et al. Association of torque teno virus viremia with liver fibrosis in the first year after liver transplantation. *Front Immunol*. 18 juill 2023;14:1215868.
113. Ruiz P, Martínez-Picola M, Santana M, Muñoz J, Pérez-del-Pulgar S, Koutsoudakis G, et al. Torque Teno Virus Is Associated With the State of Immune Suppression Early After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. févr 2019;25(2):302-10.
114. Simonetta F, Pradier A, Masouridi-Levrat S, Van Delden C, Giostra E, Morard I, et al. Torque Teno Virus Load and Acute Rejection After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation*. juill 2017;101(7):e219-21.
115. Béland K, Dore-Nguyen M, Gagné MJ, Patey N, Brassard J, Alvarez F, et al. Torque Teno Virus in Children Who Underwent Orthotopic Liver Transplantation: New Insights About a Common Pathogen. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 janv 2014;209(2):247-54.
116. Masouridi-Levrat S, Pradier A, Simonetta F, Kaiser L, Chalandon Y, Roosnek E. Torque teno virus in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. mars 2016;51(3):440-2.
117. Zanella MC, Vu DL, Hosszu-Fellous K, Neofytos D, Van Delden C, Turin L, et al. Longitudinal Detection of Twenty DNA and RNA Viruses in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Plasma. *Viruses*. 7 avr 2023;15(4):928.
118. Pradier A, Masouridi-Levrat S, Bosshard C, Dantin C, Vu DL, Zanella MC, et al. Torque Teno Virus as a Potential Biomarker for Complications and Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 27 mai 2020;11:998.
119. Albert E, Giménez E, Hernani R, Piñana JL, Solano C, Navarro D. Torque Teno Virus

DNA Load in Blood as an Immune Status Biomarker in Adult Hematological Patients: The State of the Art and Future Prospects. *Viruses*. 17 mars 2024;16(3):459.

120. Albert E, Solano C, Giménez E, Focosi D, Pérez A, Macera L, et al. The kinetics of torque teno virus plasma DNA load shortly after engraftment predicts the risk of high-level CMV DNAemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. févr 2018;53(2):180-7.

121. Legoff J, Resche-Rigon M, Bouquet J, Robin M, Naccache SN, Mercier-Delarue S, et al. The eukaryotic gut virome in hematopoietic stem cell transplantation: new clues in enteric graft-versus-host disease. *Nat Med*. sept 2017;23(9):1080-5.

122. Gilles R, Herling M, Holtick U, Heger E, Awerkiew S, Fish I, et al. Dynamics of Torque Teno virus viremia could predict risk of complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Med Microbiol Immunol*. oct 2017;206(5):355-62.

123. Wohlfarth P, Leiner M, Schoergenhofer C, Hopfinger G, Goerzer I, Puchhammer-Stoeckl E, et al. Torquetenovirus Dynamics and Immune Marker Properties in Patients Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Prospective Longitudinal Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. janv 2018;24(1):194-9.

124. Mouton W, Conrad A, Bal A, Bocard M, Malcus C, Ducastelle-Lepretre S, et al. Torque Teno Virus Viral Load as a Marker of Immune Function in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Viruses*. 11 nov 2020;12(11):1292.

125. Spiertz A, Tsakmaklis A, Farowski F, Knops E, Heger E, Wirtz M, et al. TORQUE TENO VIRUS-DNA load as individual CYTOMEGALOVIRUS risk assessment parameter upon allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *European J of Haematology*. déc 2023;111(6):963-9.

126. Forqué L, Albert E, Piñana JL, Pérez A, Hernani R, Solano C, et al. Monitoring of plasma Torque teno virus, total *Anelloviridae* and Human Pegivirus 1 viral load for the prediction of infectious events and acute graft versus host disease in the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation setting. *Journal of Medical Virology*. sept 2023;95(9):e29107.

127. Srouf M, Grenier C, Magro L, Hober D, Yakoub-Agha I, Engelmann I. High Torque teno virus load and outcome of patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Medical Virology*. mars 2024;96(3):e29458.

128. Elesinnla AR, Adeleye IA, Ayolabi CI, Bessong PO. Prevalence of torque viruses in HIV-infected and non-HIV-infected Nigerian subjects: analysis of near-full-length genome sequences. *Arch Virol*. mars 2020;165(3):571-82.

129. Al-Qahtani AA, Alabsi ES, AbuOdeh R, Thalib L, El Zowalaty ME, Nasrallah GK. Prevalence of anelloviruses (TTV, TTMDV, and TTMV) in healthy blood donors and in patients infected with HBV or HCV in Qatar. *Virol J*. déc 2016;13(1):208.

130. Schmidt L, Jensen BEO, Walker A, Keitel-Anselmino V, Di Cristanziano V, Böhm M, et al. Torque Teno Virus plasma level as novel biomarker of retained immunocompetence in HIV-infected patients. *Infection*. juin 2021;49(3):501-9.

131. Correction to: Torque Teno Virus Load Is Associated With Centers for Disease Control and Prevention Stage and CD4+ Cell Count in People Living With Human Immunodeficiency Virus but Seems Unrelated to AIDS-Defining Events and Human Pegivirus Load. *The Journal of Infectious Diseases*. 27 août 2024;jiae420.

132. Chris D. M, Jesper EO, Ole K, Jan P, Jens KC, Marie S. B, et al. TTV Viral Load As a Marker for Immune Reconstitution After Initiation of HAART in HIV-Infected Patients. *HIV Clinical Trials*. août 2002;3(4):287-95.

133. Abbate I, Rozera G, Cimini E, Carletti F, Tartaglia E, Rubino M, et al. Kinetics of TTV Loads in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Early Treated Acute HIV Infections. *Viruses*. 15 sept 2023;15(9):1931.

134. Honorato L, Witkin SS, Mendes-Correa MC, Conde Toscano ALC, Linhares IM, De Paula AV, et al. The Torque Teno Virus Titer in Saliva Reflects the Level of Circulating CD4+ T Lymphocytes and HIV in Individuals Undergoing Antiretroviral Maintenance Therapy. *Front*

Med. 14 janv 2022;8:809312.

135. Stefani D, Hegedues B, Collaud S, Zaatari M, Ploenes T, Valdivia D, et al. Torque Teno Virus load in lung cancer patients correlates with age but not with tumor stage. Busson P, éditeur. PLoS ONE. 2 juin 2021;16(6):e0252304.

136. Sawata T, Bando M, Nakayama M, Mato N, Yamasawa H, Takahashi M, et al. Clinical significance of changes in Torque teno virus DNA titer after chemotherapy in patients with primary lung cancer. Respiratory Investigation. mars 2018;56(2):173-8.

137. Pescarmona R, Mouton W, Walzer T, Dalle S, Eberhardt A, Brengel-Pesce K, et al. Evaluation of TTV replication as a biomarker of immune checkpoint inhibitors efficacy in melanoma patients. Sengupta S, éditeur. PLoS ONE. 9 août 2021;16(8):e0255972.

Université de Lille
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2023/2024

Nom : DUCATEL

Prénom : Marc

Titre de la thèse : LE TORQUE TENO VIRUS COMME MARQUEUR DE L'ÉTAT IMMUNITAIRE

Mots-clés : *Torque teno virus*, PCR, immunodépression, transplantation rénale, marqueur immunitaire.

Résumé : Le *Torque teno virus* (TTV) est un virus à ADN simple brin appartenant à la famille des *Anelloviridae*, et en est le principal représentant. Découvert initialement dans un contexte d'hépatite post-transfusionnelle, aucun rôle de ce virus n'a été ultérieurement démontré en pathologie humaine. Pourtant ce virus est ubiquitaire avec une prévalence pouvant atteindre 95% de la population générale. Il s'agit d'un virus très diversifié, avec la détection de plusieurs génotypes chez le même individu. Le TTV est donc considéré comme un composant du virome et est détecté dans plusieurs prélèvements humains.

La réplication du TTV est très régulée par le système immunitaire, et la charge virale TTV notamment dans le sang est très corrélée à l'état du système immunitaire. En raison de la non-pathogénicité et de la corrélation avec la fonction immunitaire du TTV, il y a eu un intérêt croissant quant à l'utilisation potentielle de la charge du TTV comme un marqueur fonctionnel du statut immunitaire.

Cet usage a été surtout évalué dans le contexte de transplantation, notamment la greffe rénale pour laquelle il existe un besoin de marqueurs permettant de personnaliser l'immunosuppression afin de réduire le risque de survenue d'infections ou de cancers et, en même temps, le rejet du greffon. Dans cette indication qui fait l'objet de beaucoup d'études, la charge virale TTV dans le sang a été démontré comme un outil acceptable dans la prédiction des rejets de greffe, et semble moins performante pour prédire les infections opportunistes liées à l'état d'immunodépression. Ce marqueur peut donc être un outil complémentaire pour guider l'immunosuppression chez les transplantés rénaux.

Plus généralement, la charge virale TTV, avec une bonne détermination des seuils, pourrait être utile dans la surveillance des populations immunodéprimées, mais d'autres études dans chaque contexte sont nécessaires.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Brousseau Thierry, PU-PH, Université de Lille, CHU de Lille.

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur ALIDJINOU Enagnon Kazali, MCU-PH, Université de Lille, CHU de Lille.

Asseseurs :

Monsieur le Docteur MAANAOUI Mehdi, MCU-PH, Université de Lille, CHU de Lille.

Monsieur le Docteur REGUEME Alexandre, PH, CHU de Lille.