

## Evaluation of Torque Teno Virus DNA Load as a Predictive Biomarker in Kidney Transplant Recipients Converted from Calcineurin Inhibitors to Belatacept

Lara Cabezas, Aurelie Truffot, Raphaele Germi, Mathilde Bugnazet, Paolo Malvezzi, Manon Gnesotto, Lionel Rostaing, Thomas Jouve, Johan Noble

Kidney Int Rep. 2024; (Forthcoming) <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.03.006>

PMID: In press

[https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(24\)01548-1/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(24)01548-1/fulltext)

[https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(24\)01692-9/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(24)01692-9/fulltext)

**Introduction :** Actuellement, les inhibiteurs de la calcineurine (CNI), notamment le tacrolimus, en association avec le mycophénolate mofétil et, dans certains cas, les stéroïdes, sont la pierre angulaire de l'immunosuppression d'entretien pour la prévention du rejet post transplantation rénale. Le tacrolimus peut être est cependant néphrotoxique à long terme, entraînant une fibrose interstitielle et une hyalinose artériolaire, ce qui peut éventuellement conduire à la perte du greffon. Le belatacept est une protéine de fusion bloquant le signal de costimulation et le dialogue entre les lymphocytes T et B. Elle inhibe l'interaction entre les clusters de différenciation CD28 et CD80 (B7-1)/86 (B7-2), nécessaires à l'activation des lymphocytes T par les cellules présentant l'antigène. Contrairement au tacrolimus, la belatacept est dépourvue de néphrotoxicité et peut être administrée par perfusion intraveineuse, ce qui peut améliorer l'observance du traitement. Des études ont montré que les patients traités par belatacept *de novo* présentaient un débit de filtration glomérulaire supérieure par rapport aux patients traités par CNI, jusqu'à 7 ans après la transplantation. Le belatacept a également des effets bénéfiques sur le métabolisme glucidique et lipidique. Cependant, il est associé à un risque accru d'infections opportunistes et de rejets après la conversion.

Le virus TTV (Torque Teno Virus) est un petit virus ubiquitaire appartenant à la famille des Anelloviridae, infectant plus de 90 % de la population sans aucun rôle pathogène connu. Il est actuellement étudié comme un nouvel outil immunologique pour évaluer le niveau global d'immunosuppression sous CNI après la transplantation rénale. Des études ont montré que des niveaux bas de charge virale de TTV indiquent un risque de sous-immunosuppression et de rejet, tandis que des niveaux élevés de charge virale de TTV indiquent un risque de sur-immunosuppression et d'infections opportunistes. Il semble donc être un outil prometteur pour la stratification des risques chez les patients sous régime immunosuppresseur CNI. Cependant, son évolution de charge virale et sa capacité à être un biomarqueur prédictif chez les patients traités par belatacept n'ont jamais été étudiées.

**Hypothèse :** Nous avons émis l'hypothèse que la charge virale de TTV (torque teno virus) pourrait être un biomarqueur prédictif du risque de dysfonctionnement du greffon et d'infection opportuniste chez les patients convertis du tacrolimus au belatacept après une transplantation rénale.

## **Méthodes :**

### **Patients**

Des patients ayant subi une transplantation rénale entre juin 1997 et décembre 2020 ont été évalués rétrospectivement. Les patients qui ont été convertis tardivement (>6 mois post-transplantation) d'une immunosuppression à base de tacrolimus pour le belatacept ont été inclus. La décision de passer au belatacept était motivée par la prévention de la néphrotoxicité induite par le tacrolimus. Les échantillons sanguins ont été prélevés avant la conversion, à 3, 6 et 12 mois après la conversion. Les données cliniques, y compris les infections opportunistes et les rejets aigus, ont été recueillies. Les infections opportunistes étaient définies par la présence d'une infection à cytomégalovirus symptomatique, d'une néphropathie à BK virus ou toute infection, nécessitant une hospitalisation.

### **Analyse de la charge virale en ADN de TTV**

La charge virale TTV a été mesurée par PCR quantitative en temps réel. Les résultats ont été exprimés en copies ADN du TTV par ml de sang. Les techniques standardisées ont été utilisées pour minimiser la variabilité.

## **Résultats :**

### **Caractéristiques de la population**

Nous avons inclus un total de 150 patients dans l'étude. L'âge moyen des patients au moment de la transplantation était de  $50 \pm 12$  ans, et 60 % étaient des hommes. La principale cause de l'insuffisance rénale terminale était l'insuffisance rénale chronique d'origine indéterminée (40 %), suivie de la néphropathie diabétique (30 %).

### **Profil de charge virale en ADN de TTV**

Avant la conversion à la belatacept, la charge virale du TTV était de  $5,2 \pm 1,3$  log copies/mL. À 3, 6 et 12 mois après la conversion, la charge virale du TTV était de  $5,3 \pm 1,2$ ,  $5,4 \pm 1,3$  et  $5,2 \pm 1,1$  log copies/mL, respectivement. Aucune différence significative n'a été observée dans la charge virale du TTV entre les différents points de temps après la conversion. La charge virale TTV était plus élevée chez les patients plus âgés et chez ceux ayant un indice de masse corporelle plus élevé ( $P = 0,023$  et  $P = 0,005$ , respectivement).

### **Corrélation avec les infections opportunistes et les rejets aigus**

Nous avons observé 9 cas d'infections opportunistes et 2 cas de rejets aigus au cours de la première année après la conversion. Cependant, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la charge virale du TTV et l'incidence d'infections opportunistes ou de rejets aigus.

### **Corrélation avec le déclin de la fonction rénale**

A M6 et M12, la charge virale du TTV était plus faible dans le groupe de patients présentant une dégradation du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) que dans le groupe qui

n'avait pas connu de diminution de leur DFGe (M6 : 3,4 [2,6-4,0] log<sub>10</sub> copies/ml vs. 4,3 [3,1-5,9], P = 0,021 ; M12 : 3,7 [2,5-4,2] log<sub>10</sub> copies/ml vs. 4,4 [3,4-5,6], P = 0,030).

**Discussion :** Les résultats montrent que la charge virale TTV ne change pas significativement après la conversion des CNI pour le belatacept chez les patients transplantés rénaux. De plus, il n'a pas été trouvé de corrélation entre la charge virale TTV et l'incidence d'infections opportunistes ou de rejets aigus. Cependant, une diminution de la charge virale TTV entre le pré-conversion et le mois 6 après la conversion pourrait être associée à une aggravation du déclin de la fonction rénale à 1 an après la conversion. Ces résultats suggèrent que la charge virale TTV pourrait être un outil de prédiction du risque de dysfonctionnement du greffon chez les patients transplantés rénaux traités par belatacept.

**Forces de l'étude :**

L'étude repose sur une analyse rétrospective d'une cohorte de patients transplantés rénaux, offrant ainsi une perspective longitudinale sur l'évolution de la charge virale en ADN de TTV après la conversion à la belatacept.

Taille de l'échantillon : L'inclusion de 150 patients avec 4 mesures de charges virales TTV par patient confère une certaine puissance statistique, permettant une analyse plus précise des résultats.

Il s'agit de la première étude s'intéressant à l'évolution de la charge virale TTV après conversion au Belatacept.

**Faiblesses :**

Comme il s'agit d'une étude rétrospective, il existe un risque de biais de sélection inhérent à la nature de la collecte des données, ce qui pourrait influencer les résultats de l'étude.

L'étude n'a pas été randomisée, ce qui pourrait introduire un biais de sélection et limiter la généralisation des résultats à une population plus large de patients transplantés rénaux.

Manque de groupe témoin : L'absence d'un groupe témoin recevant un traitement standard à base de tacrolimus limite la capacité de l'étude à comparer directement l'efficacité de la belatacept par rapport aux traitements immunosuppresseurs conventionnels.

Durée de suivi limitée : Bien que l'étude ait suivi les patients pendant un an après la conversion à la belatacept, une période de suivi plus longue aurait permis une évaluation plus approfondie des résultats à plus long terme, notamment en ce qui concerne la survie du greffon et la survenue d'événements cliniques.

Pas de biopsie systématique pour affirmer l'absence d'un sur-risque de rejet.

Toutes les infections n'ont pas été répertoriés (infection non opportunistes, infections non graves sans hospitalisation).

**Par Dr Johan NOBLE**