

BIO MED

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA



2023

BIOLOGIE MÉDICALE

9 & 10 MARS 2023 • Palais des Congrès de Paris Porte Maillot



Marqueur innovant pour le suivi de l'ID: le Torque Teno Virus (TTV)

Pr. Samira FAFI-KREMER

INSTITUT DE VIROLOGIE

INSERM UMR S_1109, UNIVERSITÉ DE STRASBOURG, CHU DE STRASBOURG

Université

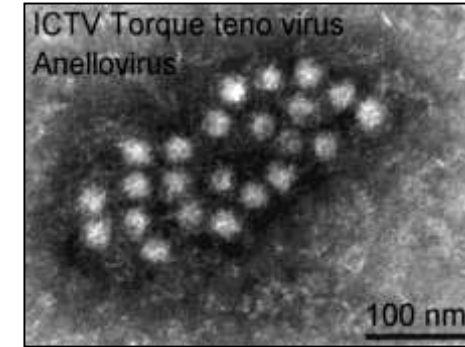
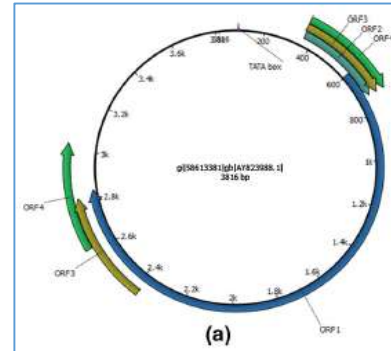
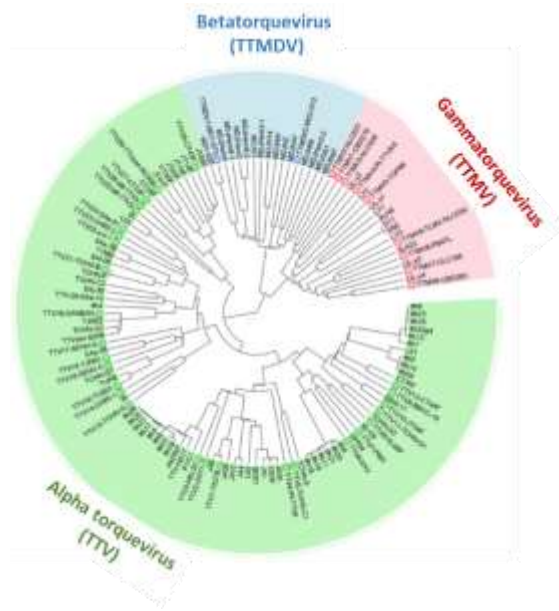
de Strasbourg





- Conférences rémunérées pour Gilead, Roche, BMS, Biogen
- Grants recherche: Biomérieux, Biotest

Anellovirus humains



ME TTV, Ytoh, BBRC, 2000

- Découverte dès 1997

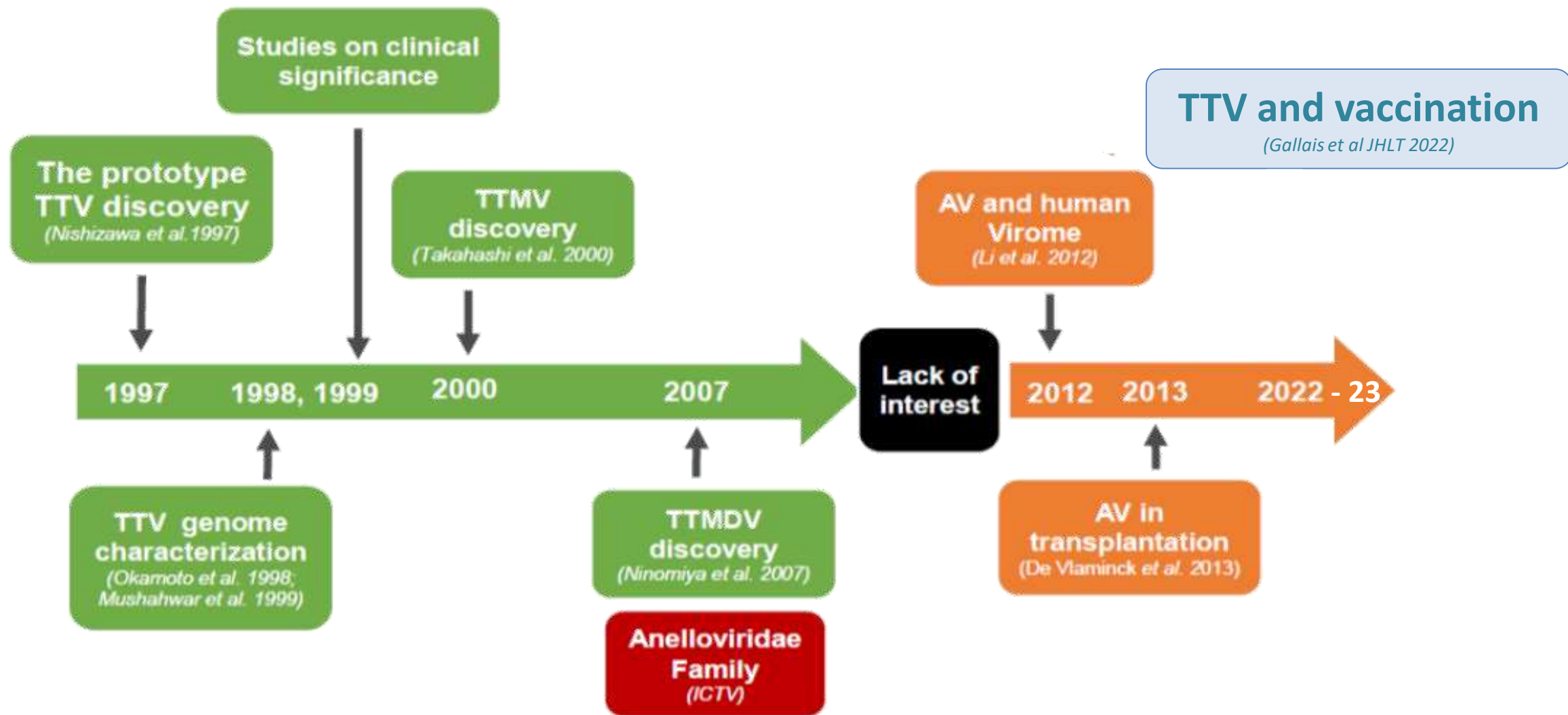
- 3 genres:

- Alphatorquevirus: TTV 1-29 (3,9 kb)
- Betatorquevirus: TTMV 1-12 (2,91 kb)
- Gammatorquevirus: TTMDV 1-15 (3,25 Kb)

- Virus non-enveloppés
- ADN circulaire simple brin
- Forte variabilité génétique

Global Diversity

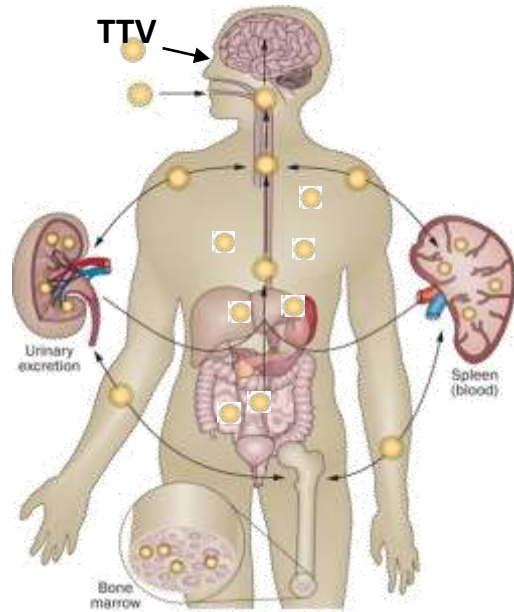




Prévalence du Torque Ténio Virus (TTV)

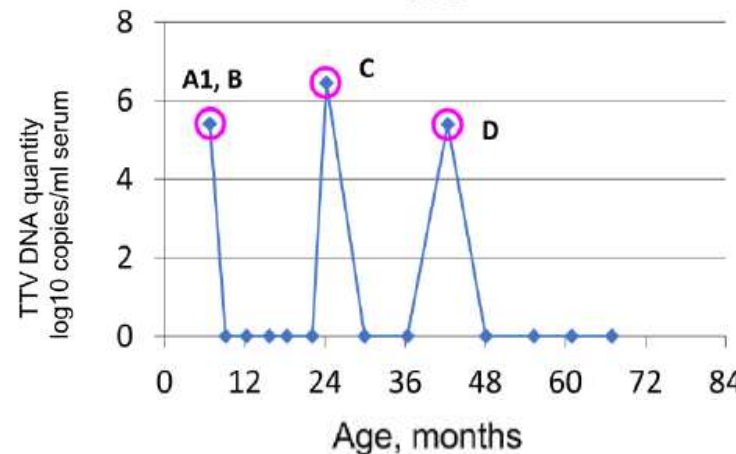
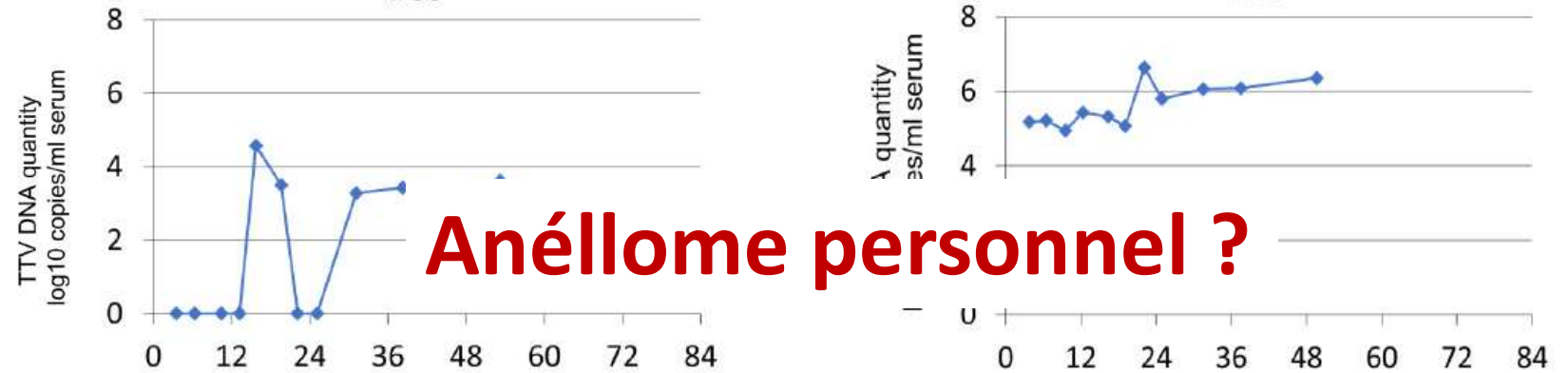
➤ Transmission:

- Feco-orale, respiratoire
- Nourriture (viande, lait)
- Parenteral...



➤ Site principal de réplication:

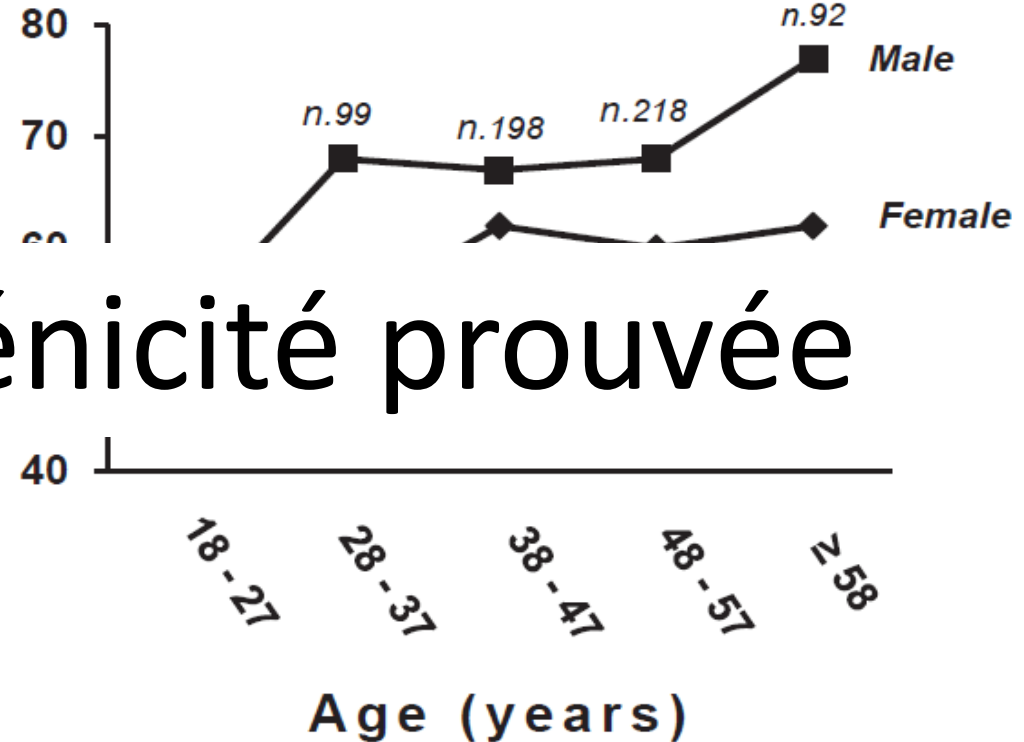
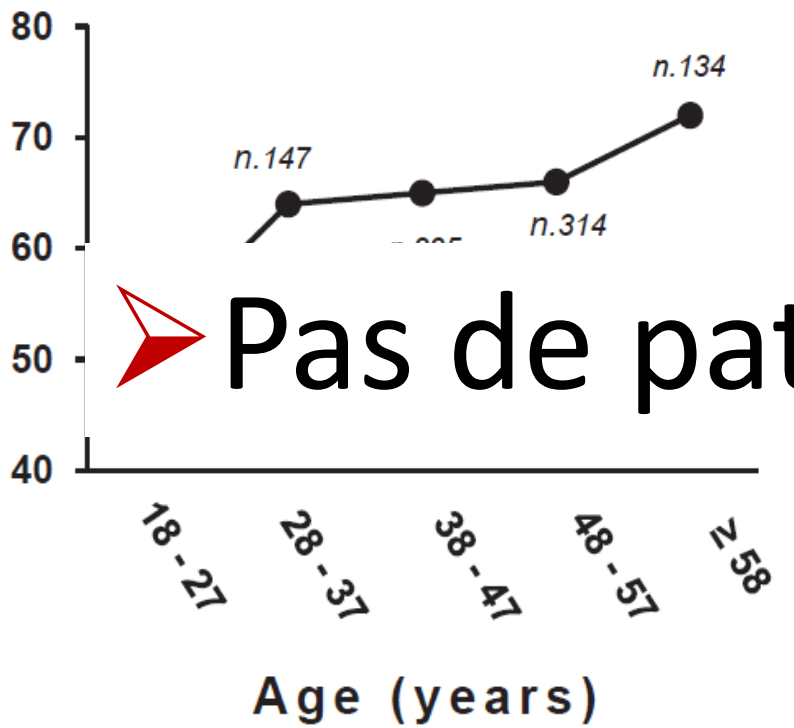
- Lymphocytes T (Focosi et al 2015)
- Granulocytes? (Kosulin et al 2018)
- Cellules épithéliales? (Kosulin et al 2018)



Etude finlandaise
➤ Enfants 0- 48 mois (n=102)

Prévalence du Torque Téo Virus (TTV)

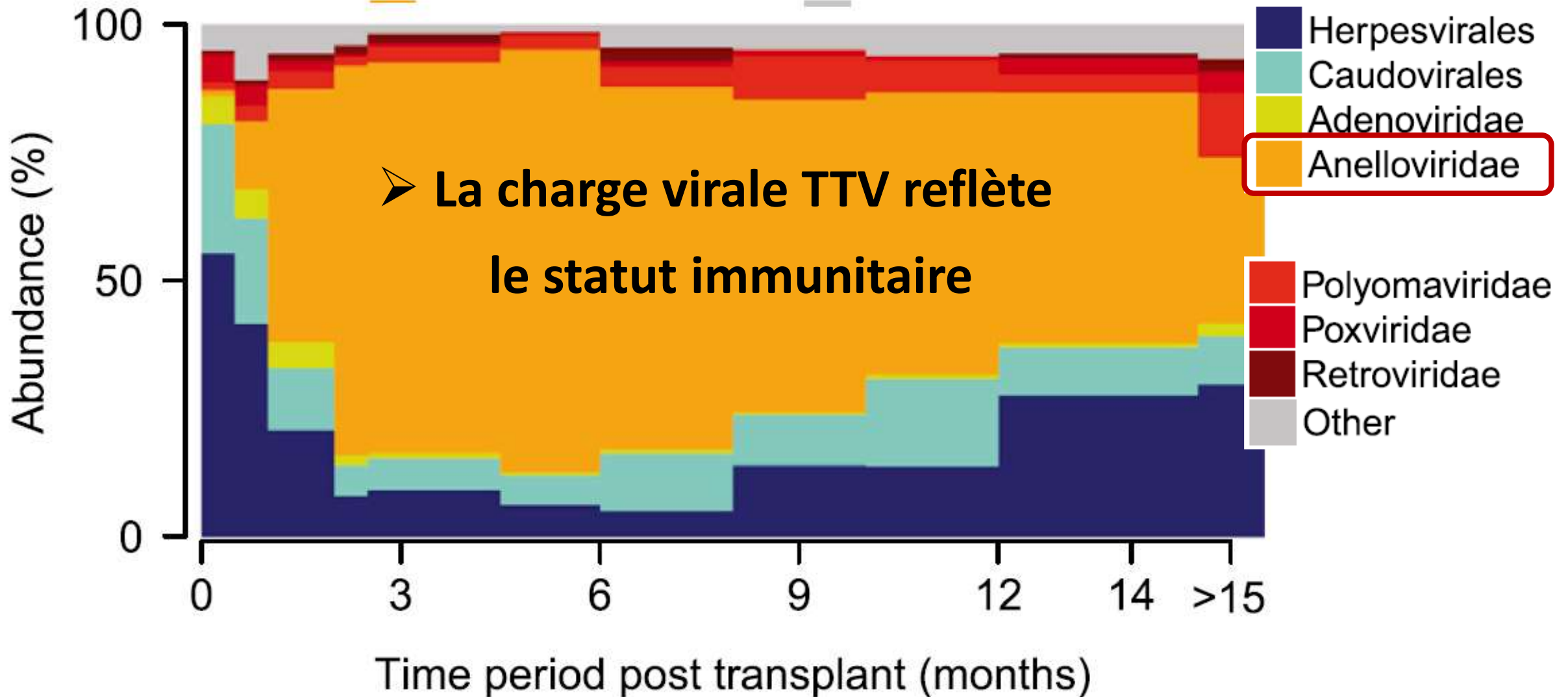
Etude italienne: Donneurs de sang (n=1017; 18-69 ans)



➤ Pas de pathogénicité prouvée

Augmentation de la charge virale TTV avec l'âge chez les hommes

TTV et statut immunitaire chez le transplanté



TTV : un candidat pour prédire le rejet de greffe et l'infection

- Virémie TTV **inversement corrélée au statut immunitaire**



TTV GUIDE

Torque Teno Virus
Based Immune Monitoring

Projet Européen (PI: Pr. Gregor Bond_Autriche)

Charge virale TTV: marqueur de l'IS/ AUC Tacrolimus

Could TTV viral load be used to predict vaccine response?

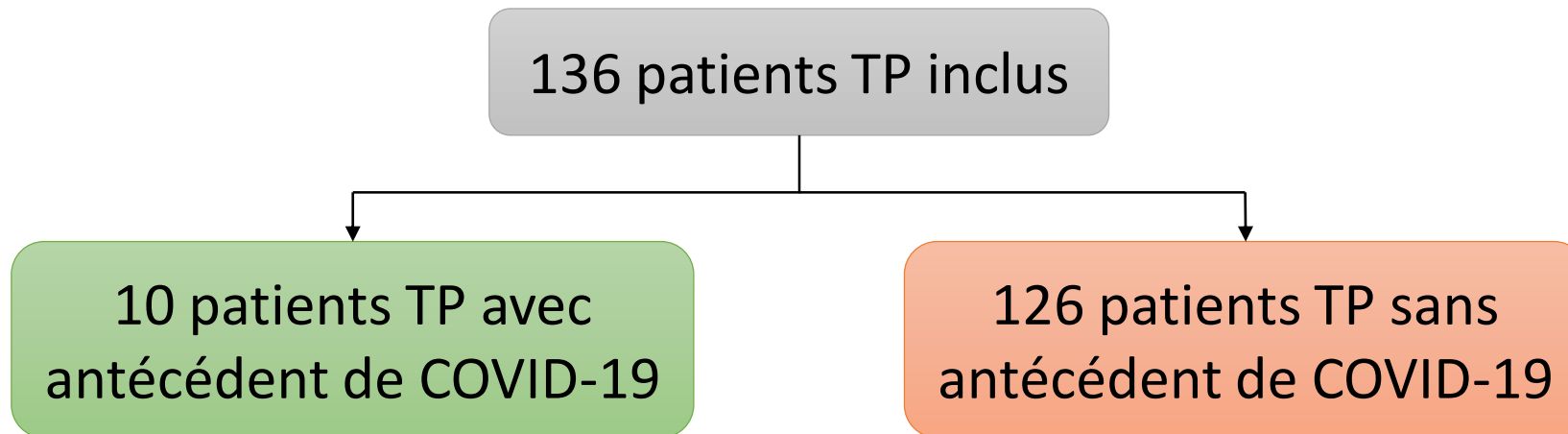
- Chez les transplantés d'organe:
 - Transplantés pulmonaires
 - Transplantés rénaux

TTV et réponse au vaccin COVID-19 chez les **transplantés pulmonaires**

Etude longitudinale (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg)

Critères d'inclusions :

- **3 doses** de vaccin à base d'**ARNm**
- Échantillon sanguin **avant la 1^{ère} vaccination** et 2 à 8 semaines **après la 3^e dose**
- **Pas d'épisode de COVID-19 connu au cours de la vaccination**

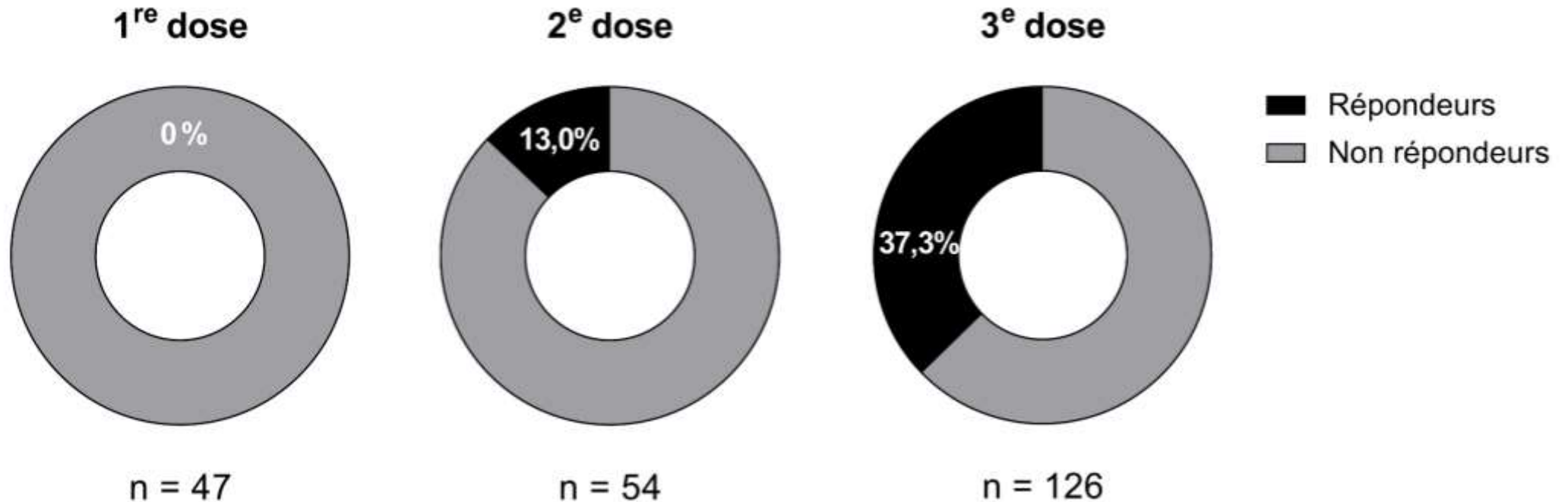


Réponse vaccinale des greffés pulmonaires COVID-19 négatifs

n = 126

Sérologie IgG anti-RBD

IgG anti-N indétectables
chez tous les répondeurs

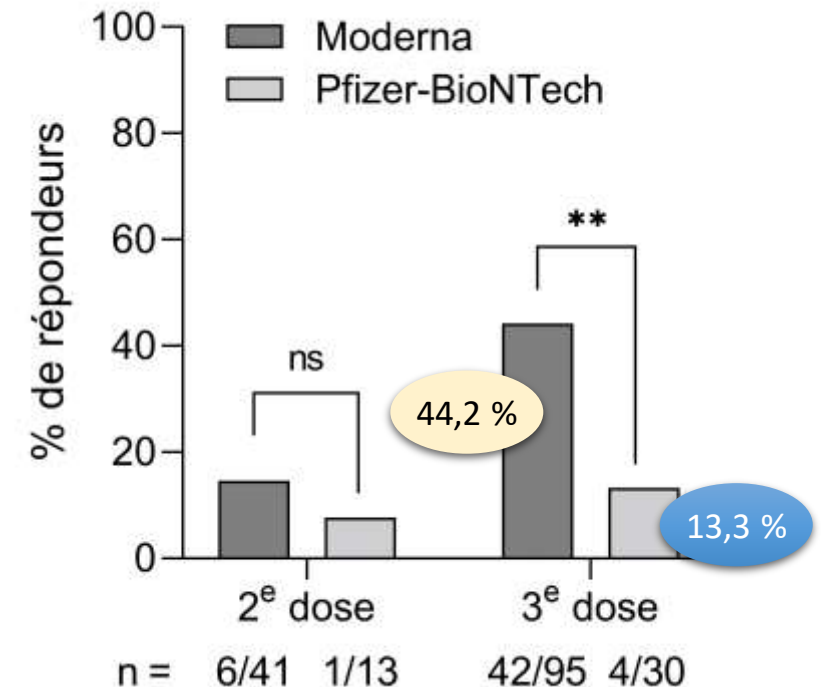
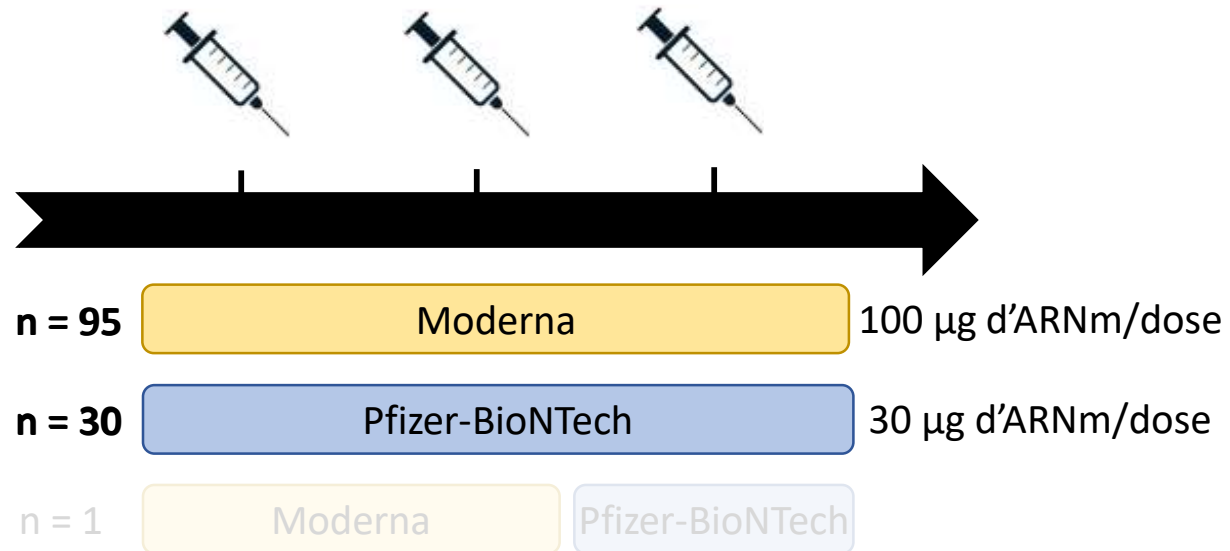


↗ nombre de répondeurs avec la 3^e dose

Impact du type de vaccin sur la réponse vaccinale

n = 125

Type de vaccin à ARNm

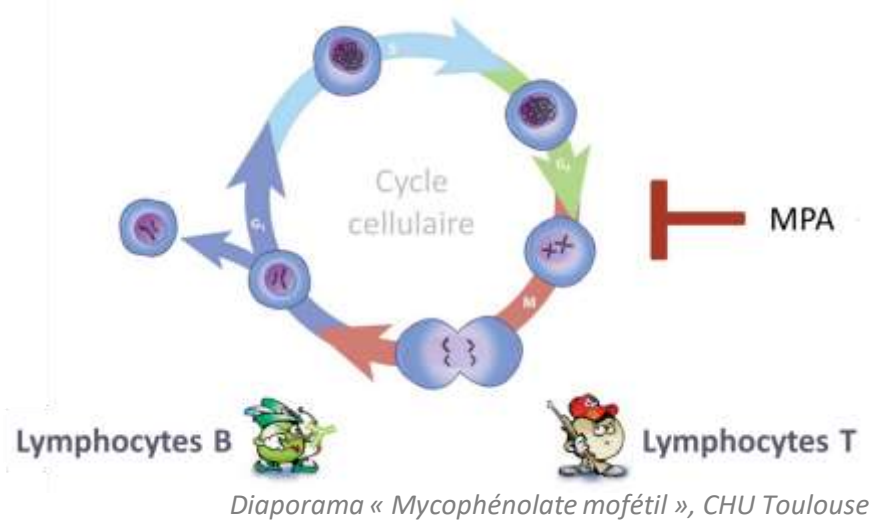


Meilleur taux de réponse avec le vaccin de Moderna

Impact du MMF sur la réponse vaccinale

n = 126

Traitement immunosuppresseur par mycophénolate

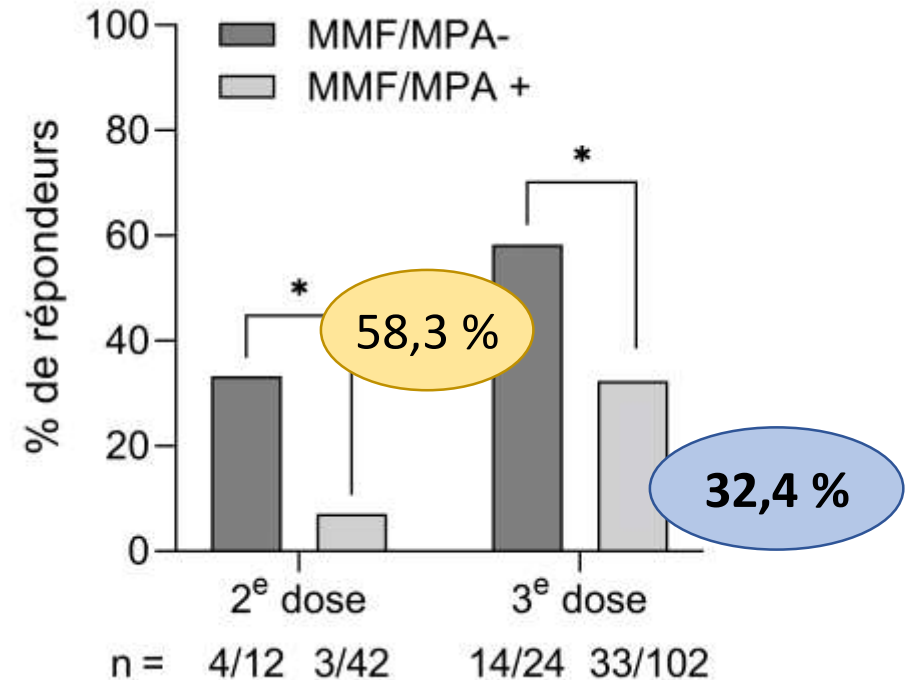


n = 24

Pas de mycophénolate (MMF/MPA)

n = 102

Mycophénolate (MMF/MPA)



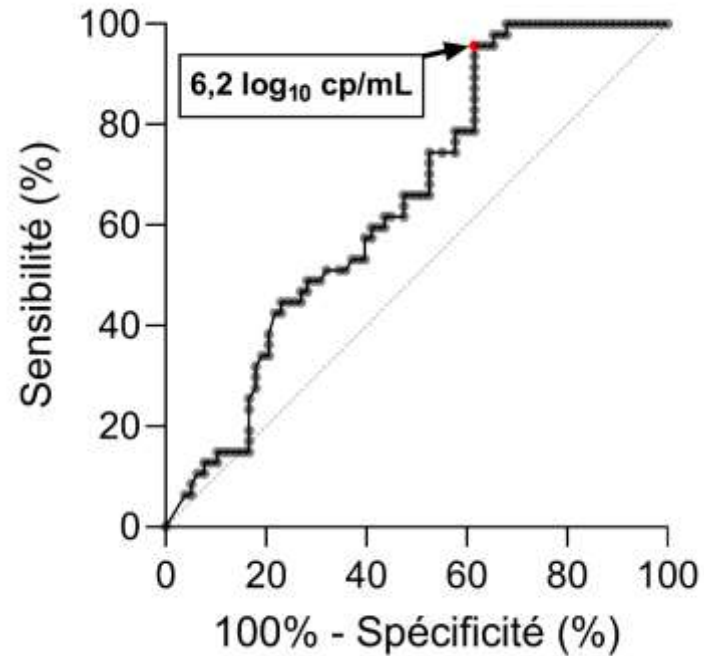
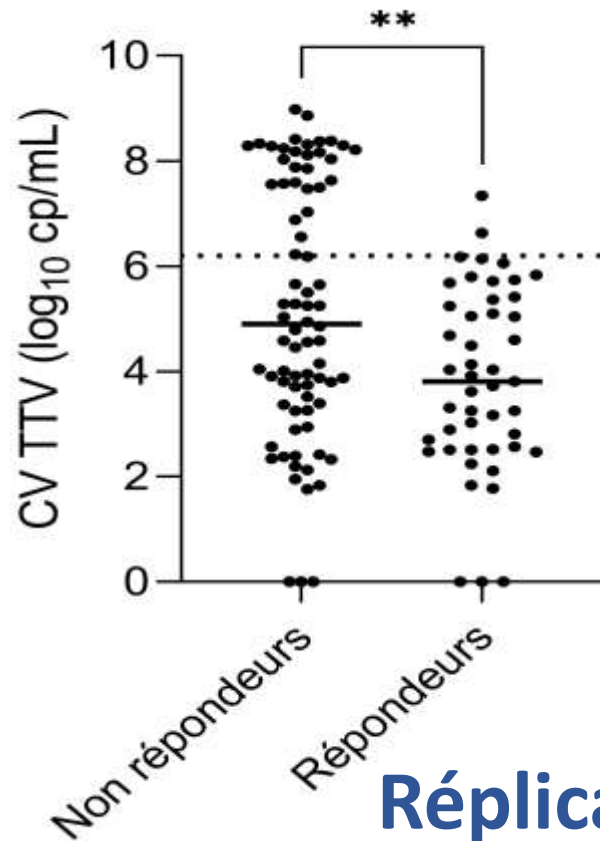
Défaut de réponse sous traitement par mycophénolate

Impact du TTV sur la réponse vaccinale

Taux de prévalence TTV: 95%

n = 125

Charge virale TTV pré vaccinale



Réplication TTV intense chez les non-répondeurs

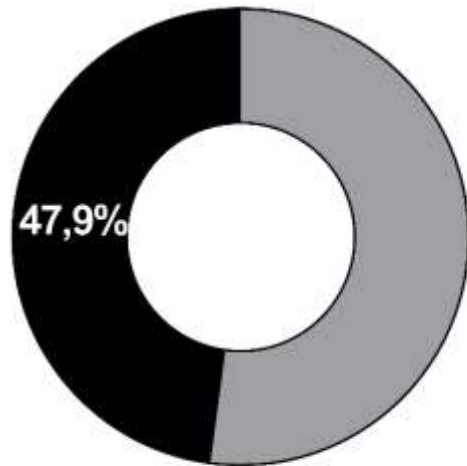
Gallais et al., JHLT 2022

TTV prévaccinal prédit la réponse vaccinale

n = 125

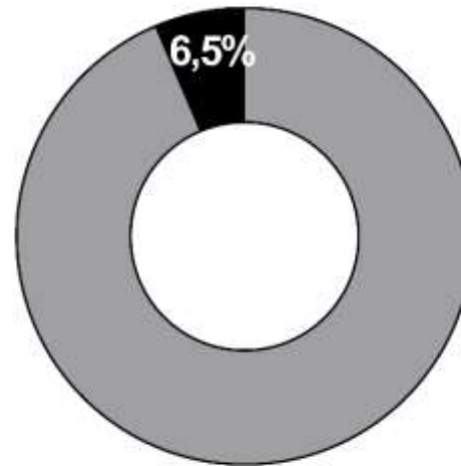
Charge virale TTV prévaccinale

CV TTV prévaccinale
< 6,2 log₁₀ cp/mL



n = 94

CV TTV prévaccinale
≥ 6,2 log₁₀ cp/mL



n = 31

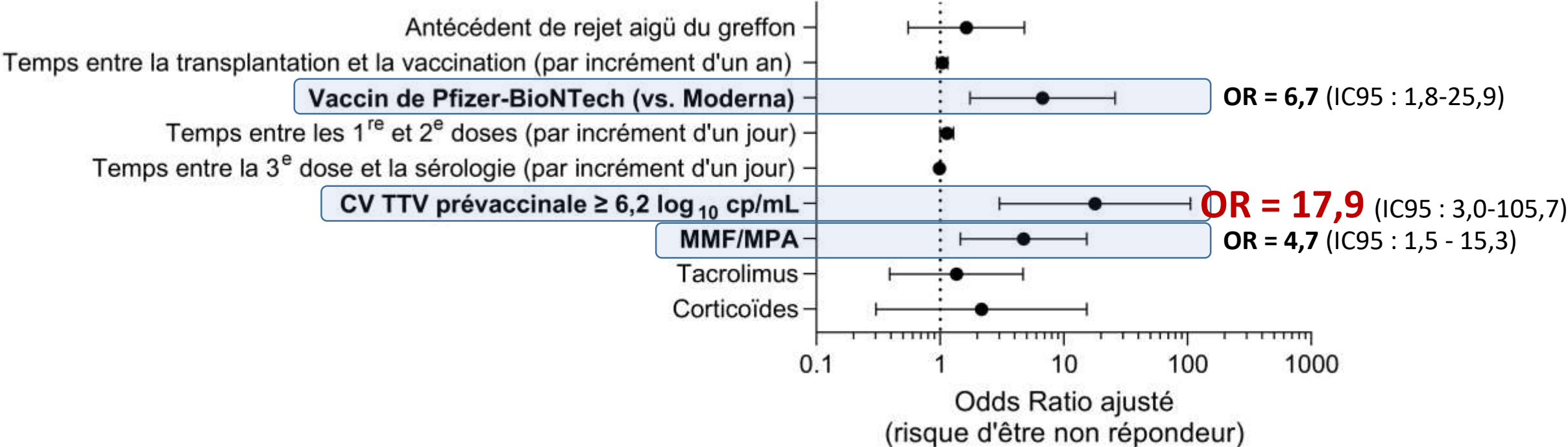
■ Répondeurs
■ Non répondeurs

Valeur prédictive négative
93,5 %

Réponse vaccinale peu probable si CV TTV ≥ 6,2 log cp/mL

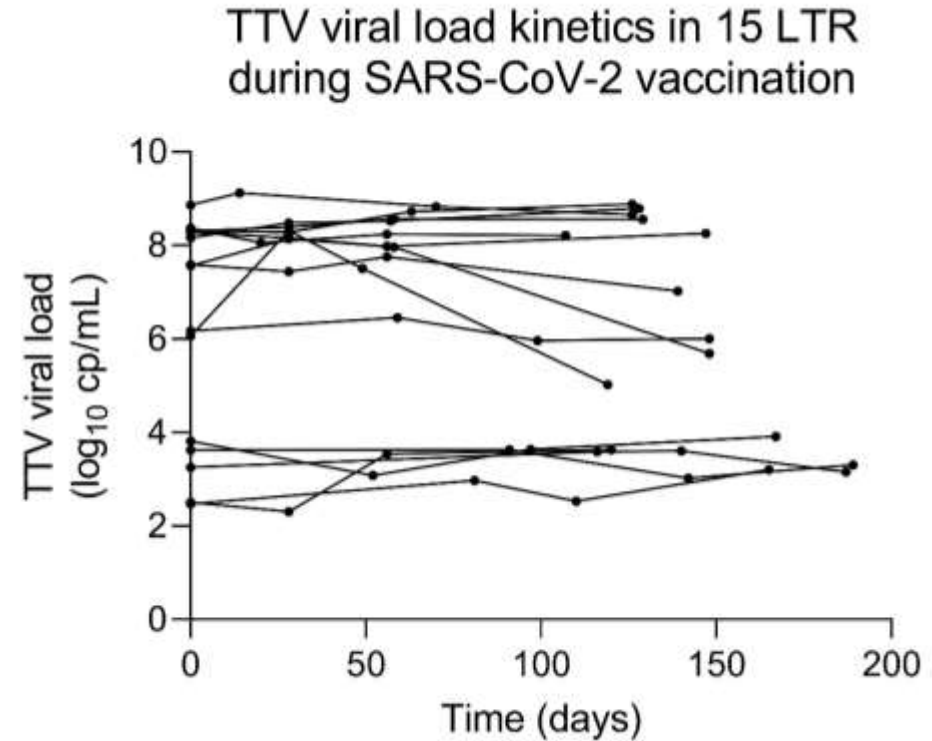
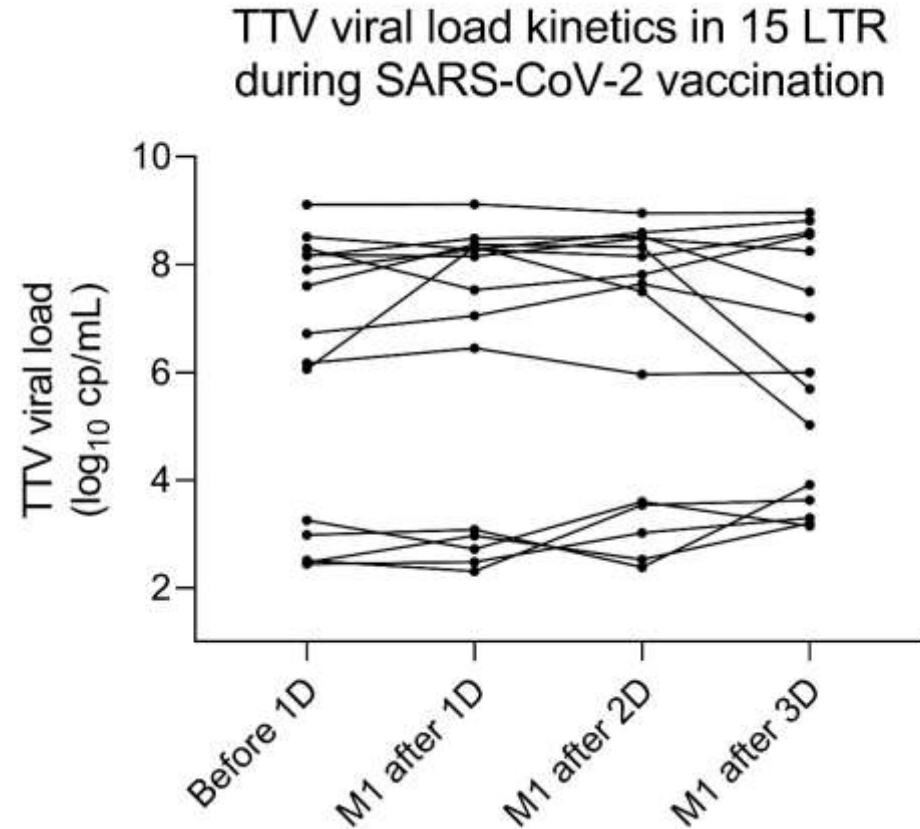
TTV pré vaccinal : **facteur prédictif indépendant** de la réponse vaccinale

Analyse multivariée



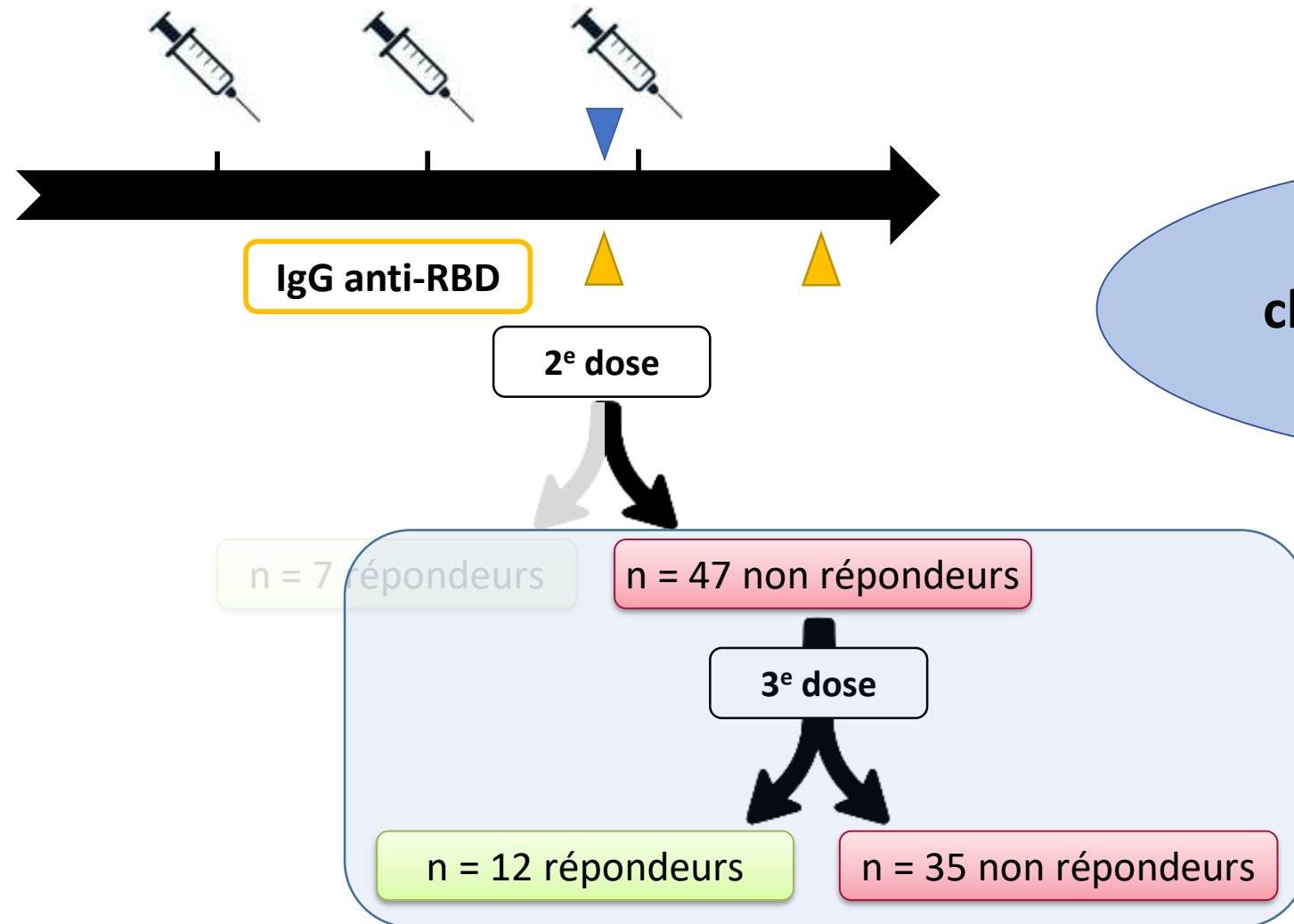
TTV pré vaccinal : pouvoir prédictif le plus élevé de la réponse vaccinale

Peut-on utiliser la charge virale TTV entre 2 doses de vaccination?



La charge virale TTV est stable au cours du temps

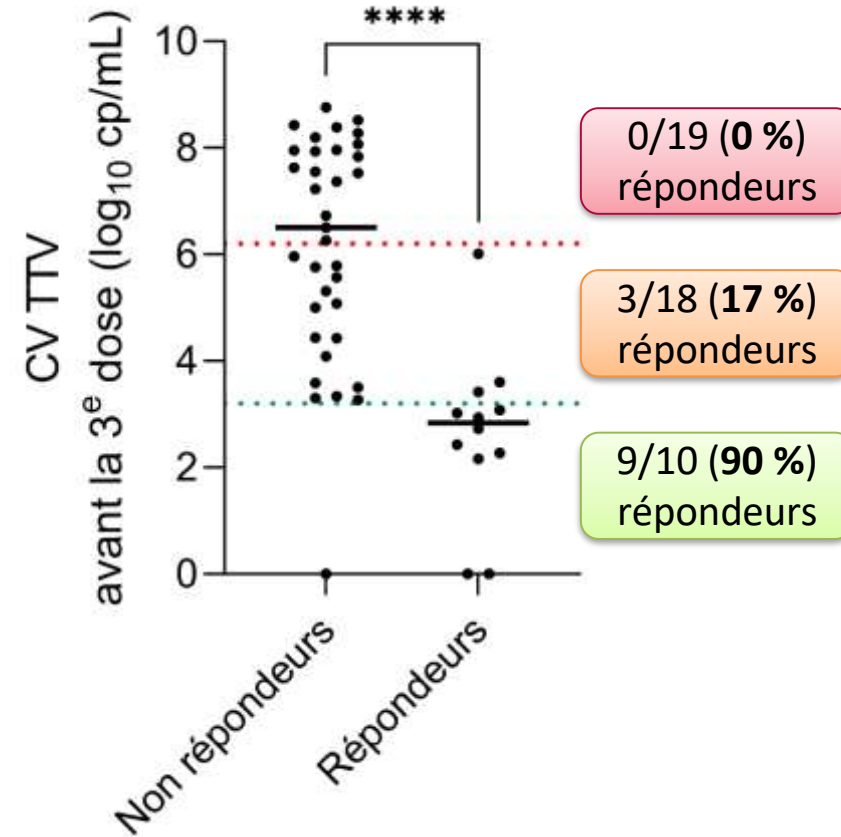
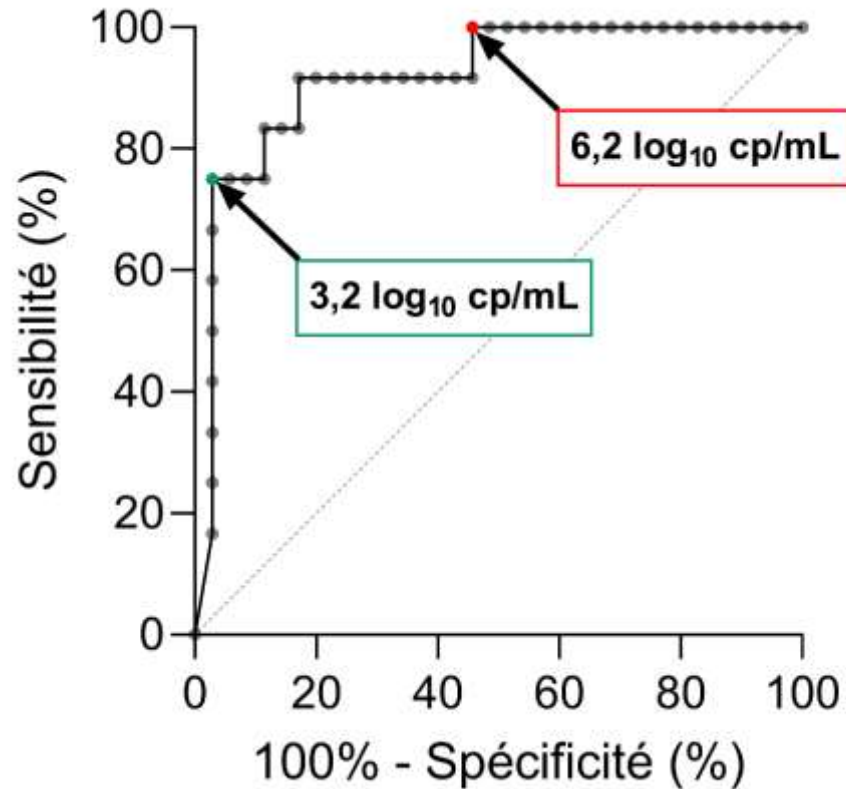
Peut-on utiliser la charge virale TTV entre 2 doses de vaccination?



Valeur prédictive de la charge virale TTV mesurée avant la 3^e dose ?

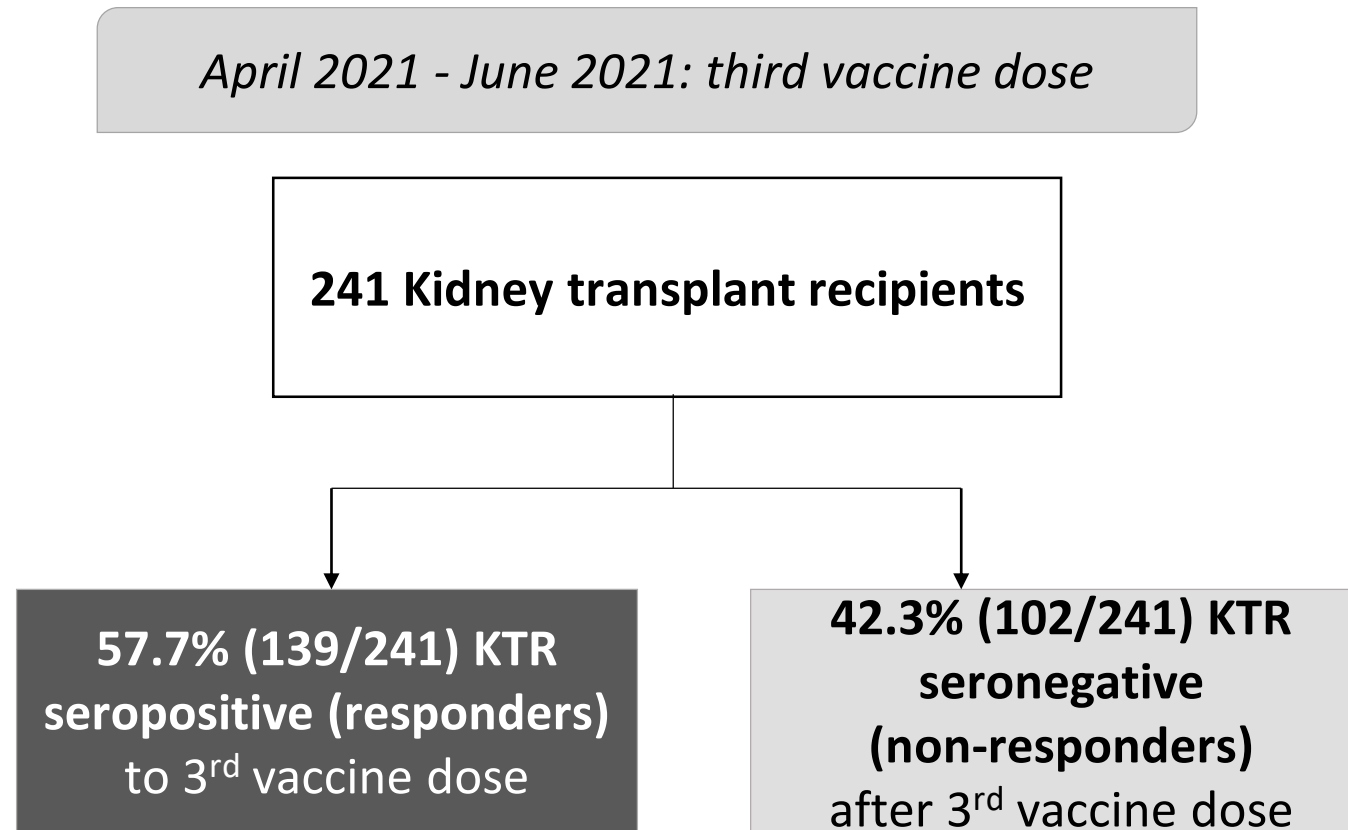
Fort pouvoir prédictif de la charge virale TTV pour la séroconversion suite à la 3^e dose

n = 47



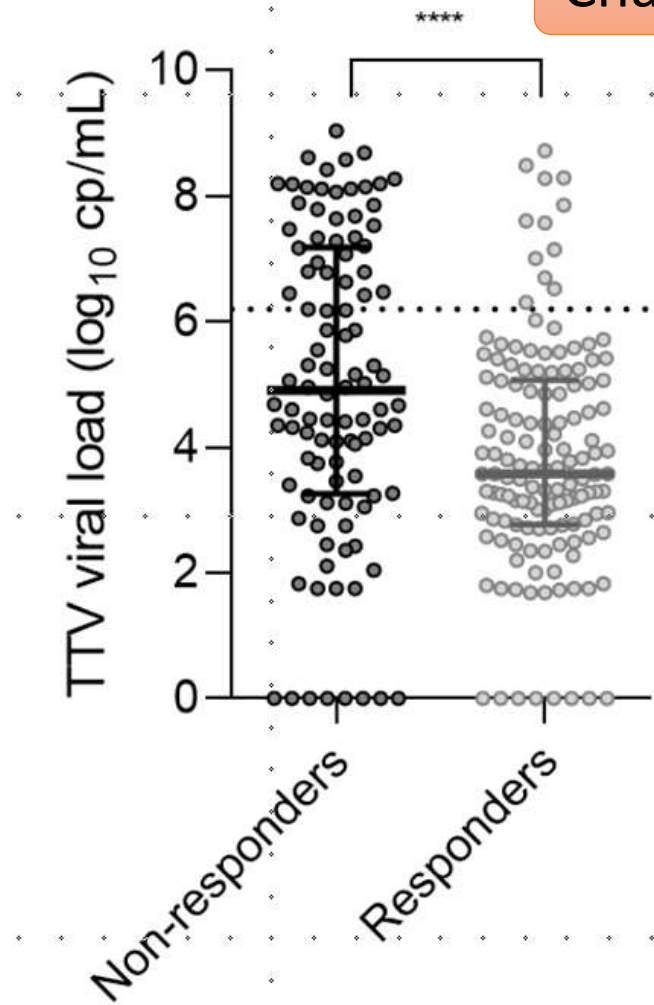
Réponse vaccinale nulle chez les patients avec charge virale TTV >6,2 log cp/ml

TTV et réponse au vaccin COVID-19 chez les **transplantés rénaux**

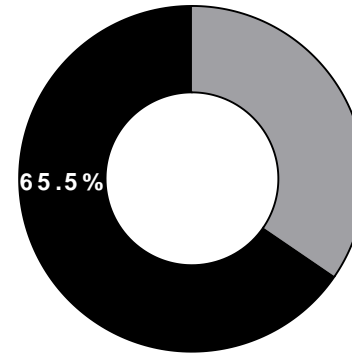


TTV prédit la réponse au vaccin chez les greffés rénaux

Charge virale TTV pré vaccinale

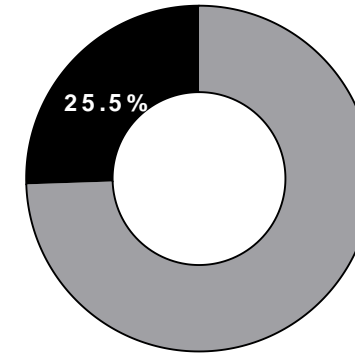


TTV viral load
<6.2 \log_{10} cp/mL



n=194

TTV viral load
>6.2 \log_{10} cp/mL



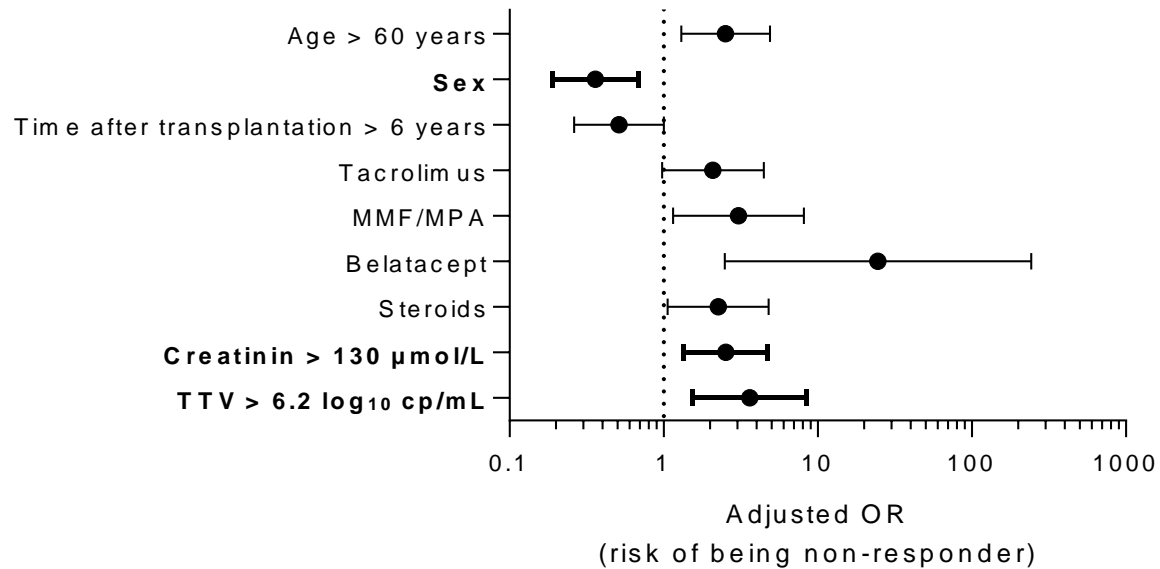
n=47

■ Responders
■ Non-responders

Valeur prédictive négative
74.5 %

TTV pré vaccinal : **facteur prédictif indépendant** de la réponse vaccinale

Analyse multivariée



- **TTV >6.2 log₁₀ cp/mL OR=3.624** (1.547-8.489) p=0.003
- **MMF/MPA OR=3.064** (1.153-8.143) p=0.025
- Age, sex, belatacept, steroids, creatinin

Conclusion

- TTV viral load **>6.2 log₁₀ cp/mL** is **independently predictive of non-response** to two or three doses of mRNA COVID-19 vaccine;
- Also observed in **lung transplant recipients** by *Hoek et al. JHLT 2022* with similar thresholds (6.2 or 6.5 log₁₀ cp/mL)
 - Association of high TTV loads and absence of antibodies in KTR (*Reindl-Schwaighofer et al. JAMA Intern Med 2022*)
- **Similar performances** whether TTV is measured prior to vaccination, or between vaccine doses
- The predictive potential of TTV should be evaluated for other vaccines

Remerciements

*Groupe « Virologie Médicale et Translationnelle »
INSERM UMR_S1109 LabEx TRANSPLANTEX*

*Laboratoire de Virologie
CHU de Strasbourg*

Morgane Solis
Floriane Gallais
Pierre Gantner
Aurélie Velay
Marie-Josée Wendling
Elodie Laugel
Rachel Freitag
Eric Soulier
Eren Canpolat

*Service de néphrologie
CHU de Strasbourg*

Sophie Caillard
Ilies Benotmane
Peggy Perrin
Bruno Moulin

*Service de Pneumologie, CHU de
Strasbourg*

Romain Kessler
Benjamin Renaud-Picard

Biomérieux

Philippe Bourgeois
Carole Janis

