



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



MISE AU POINT

Le virus transmis par la transfusion (TTV) et insuffisance rénale

Transfusion transmitted virus (TTV) and renal failure

Faissal Tarrass*, Jean Louis Koenig, Fanny Leroy, Léandre Mackaya,
Henri Colomb

Service d'hémodialyse, hôpitaux Drôme-Nord (Site de Romans), BP 1002, route du Tain, 26100 Romans-sur-Isère, France

Reçu le 20 mars 2006 ; accepté le 26 juin 2006

MOTS CLÉS

TTV ;
Hépatite ;
Transfusion ;
Insuffisance rénale ;
Dialyse ;
Transplantation

KEYWORDS

TTV;
Hepatitis;
Transfusion;
Renal failure;
Dialysis;
Transplantation

Résumé En 1997, a été isolé un virus à ADN, appelé TTV « Transfusion Transmitted Virus », qui semblait être à l'origine d'une hépatite post-transfusionnelle non A-G. Ce virus à distribution mondiale, infecte aussi bien les patients à grand risque d'exposition parentérale, et par conséquent d'hépatites chroniques, que les sujets sains. Peu de publications concernant l'épidémiologie et la signification potentielle de cette infection chez les patients en insuffisance rénale sont disponibles. Cet article fait le point sur les caractéristiques du TTV, l'histoire de sa découverte, et les méthodes utilisées pour son identification. Ont également été récapitulées les données actuelles concernant l'infection par TTV en cas d'insuffisance rénale.

© 2006 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract In 1997, a new DNA virus, designated TTV "Transfusion Transmitted Virus", was isolated and seemed to be associated with non A-G post-transfusion hepatitis. The virus infects mainly patients at risk for parenteral exposure and hence, prone to develop chronic liver disease, as well as healthy populations worldwide. Few reports, however, have been published on the epidemiology and potential significance of TTV infection in patients with renal disease. This paper reviews, characterization of the virus, the history of its discovery, taxonomy and identification. Current status of TTV infection in patients with renal diseases are also summarised.

© 2006 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

Les infections virales hépatotropes, fréquentes chez les patients dialysés et greffés rénaux sont principalement secondaires à la transmission nosocomiale [1]. Si la prévalence et la pathogénicité de certains virus fréquents,

comme ceux de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) sont bien connues, celles d'autres plus mineurs comme le virus transmis par la transfusion (TTV) le sont moins [1]. L'objectif de cette revue est de rapporter une synthèse de la littérature à propos de l'épidémiologie et de la signification clinique d'une infection par TTV chez les patients atteints d'insuffisance rénale. De nouvelles informations sont également brièvement rapportées au sujet de cette infection dans la population générale.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : faissal76@hotmail.com (F. Tarrass).

Historique

En 1997, Nishizawa et al. [2] mettaient en évidence un nouveau virus humain baptisé TTV, ce sigle correspondant aux initiales du patient à partir duquel l'identification était réalisée. Les chercheurs japonais étaient à la recherche de virus d'hépatites autres que les virus connus de A à G. La démarche de ces auteurs avait consisté à rechercher des séquences virales présentes à la phase aiguë d'hépatites transfusionnelles et absentes lors de bilans prétransfusionnels. Pour cela, la technique d'amplification génique différentielle (RDA ou *representational difference analysis*) avait été utilisée sur des cas documentés de couples de sérums pré- et post-transfusionnels de patients. Cette technologie leur a donc permis d'identifier dans le sérum un fragment (N22) de 500 nucléotides présents uniquement à la phase aiguë, et dont la séquence était inconnue dans les banques de données. La preuve d'une association avec des hépatites post-transfusionnelles a été apportée par des études de prélèvements séquentiels montrant l'apparition chez quelques patients du fragment N22, simultanément à l'augmentation des transaminases. Dans un second temps, le génome viral complet a été obtenu par extension à partir d'amorces définies dans le clone N22. Plus d'une année après cette découverte passée relativement inaperçue lors de sa publication, soit en juillet 1998, les articles de Simmonds et al. et de Naoumov et al. ont provoqué un certain émoi [3,4]. En effet, le TTV a été rebaptisé abusivement *transfusion transmitted virus* et, du fait d'une possible association avec des pathologies hépatiques, la crainte de l'émergence d'un nouveau virus transmissible par le sang a motivé de nombreuses études.

Virologie

Caractéristiques virologiques et génétiques

Le TTV est un virus nu à ADN monocaténaire circulaire de 3800 à 3850 nucléotides. Les études de filtration ont permis d'identifier sa taille, de l'ordre de 30 à 50 nm. Ses caractéristiques le rapprochent de la famille des Circoviridae. Le TTV est un virus non restreint à l'espèce humaine. Il a été identifié avec une forte prévalence chez le chimpanzé, ainsi que chez des animaux domestiques tels que poulets, porcs, moutons et bovins. Deux, voire trois régions codantes ont été identifiées. Les régions ORF1 et ORF2 « *open reading fragment* » représentent respectivement environ 2300 nucléotides (760-770 acides aminés) et 450 nucléotides (150-156 acides aminés). La région ORF3 codant pour 57 acides aminés n'apparaît pas dans toutes les analyses de séquences [5]. La région N22, initialement décrite par Nishizawa et al., est localisée au niveau d'ORF1. Il est à noter, et cela a des conséquences diagnostiques, une faible conservation des séquences nucléotidiques des régions ORF1 et ORF2, de l'ordre de 55 % entre les différents génotypes. Les régions non codantes, notamment la région 5' non codante (UTR), sont beaucoup plus conservées (80 % d'homologie). Le TTV montre un degré d'hétérogénéité inhabituel pour un virus à ADN. La première analyse phylogénétique du TTV a permis d'isoler deux génotypes (1 et 2) différents d'environ 30 %, comportant chacun deux sous-

types (a et b), différents d'au moins 15 % [5]. Par la suite, de nombreux autres génotypes ont été rapportés et jusqu'à présent, au moins 16 génotypes ont été enregistrés, leur séquence divergeant de plus de 30 % [5,6]. La distribution des génotypes du TTV chez des patients et des donneurs de sang de différents pays montre que, si certains génotypes sont universels comme les génotypes 1 et 2 détectés dans tous les pays considérés [5], d'autres ne sont isolés que dans certains pays comme le type 9 au Kenya [5] et le type 11 aux États-Unis [7]. La distribution des génotypes du TTV diffère aussi selon le type de patients. Au Japon, le génotype 2 est détecté chez 10 % des patients (11/98) ayant une hépatite, chez 45 % des hémophiles (5/11) et chez 23 % des donneurs de sang (14/62). Les sous-types du génotype 1 (a et b) sont les plus fréquents chez les patients atteints d'hépatopathie chronique, qu'elle soit d'étiologie inconnue ou associée au virus de l'hépatite C.

Modes de transmission

L'acronyme TTV est fréquemment compris (à tort) comme une abréviation de *transfusion transmitted virus* [3,4]. Il est important de souligner cette méprise car la voie parentérale ne peut à elle seule expliquer la diffusion actuelle des infections par TTV [3,4]. En effet, des PCR positives sont retrouvées chez des patients n'ayant jamais été transfusés [8]. De plus, la seule étude qui, à notre connaissance, rapporte un résultat de sérologie [9] fait état d'une prévalence de 27 % dans une population de donneurs de sang sains. Cela laisse supposer une large dissémination du TTV, ne pouvant être expliquée par la seule voie parentérale de transmission [4,8].

Particularités de l'infection par TTV au cours d'insuffisance rénale

Sur les 16 génotypes de TTV connus, Forns et al. [10] ont démontré à l'aide d'une analyse phylogénétique portant sur un échantillon de 37 patients TTV positifs confirmés par PCR, l'existence de six génotypes majeurs du virus chez les dialysés. La distribution des génotypes était comme suit : génotype 1 (8/37, 21,7 %), génotype 2 (20/37, 54 %), génotype 3 (3/37, 8,1 %) et génotype 4, (6/37, 16,2 %). Un nombre significatif de patients (27 %) était superinfecté par deux génotypes ou plus. Cette superinfection n'était pas causée par l'atténuation d'un génotype viral ou par une altération de sa présentation génomique.

L'effet de la co-infection par TTV sur la virémie du VHC est peu connu chez les patients insuffisants rénaux, ainsi que dans la population générale. Utsunomiya et al. [11] ont montré que le taux sérique des anticorps anti-HVC était semblable chez les patients TTV positifs et négatifs (54,1 + 73 g/ml vs 121,6 + 184,9 pg/ml). Yuki et al. [12] n'ont trouvé aucune différence significative entre le taux d'ARN du VHC, chez les patients infectés ou non par le TTV. La virémie du TTV était aussi indépendante du génotype du VHC.

Épidémiologie

Population générale

Les seules données concernant la prévalence du TTV dans la population générale sont celles retrouvées pour les donneurs de sang sains (hormis pour quelques pays comme la Nouvelle-Guinée ou l'Équateur) [13]. Les taux retrouvés sont très hétérogènes (Tableau 1) avec des extrêmes variant de 1,9 % en Écosse [3] à 36 % en Thaïlande [6]. Les proportions de sujets infectés par le TTV dans la population générale semblent plus élevées dans les pays en voie de développement par rapport aux pays développés. Des prévalences de 36 % sont retrouvées en Thaïlande [6], 62 % au Brésil [8], 58 % au Congo [14], 75 % aux Émirats arabes [15] et 80 % en Côte-d'Ivoire [16], alors que les taux observés dans les pays industrialisés varient de 13 à 22 % en Europe [17] et atteignent 12 % au Japon [5]. Cette disparité de prévalence du TTV concerne aussi les enfants. Au Congo, une virémie positive a été retrouvée chez plus de 50 % des nouveau-nés d'une cohorte de femmes suivies dans le cadre d'une étude sur le virus de l'immunodéficience humaine et 58 % des mères avaient une PCR positive pour le TTV [14]. Une étude menée chez des enfants japonais hospitalisés âgés de moins de dix ans rapporte un taux de positivité de 5 % [18]. Une proportion plus importante de sujets infectés parmi les classes d'âges les plus élevées n'est actuellement retrouvée que dans les pays développés [3,6,18,19]. Toutefois, une étude de Taiwan retrouve une prévalence de TTV qui augmente régulièrement avec l'âge. Les taux sont respectivement de 0 % chez le nouveau-né, 17 % chez les enfants de moins d'un an, 25 % dans la classe d'âge un à six ans, 33 % chez les 6 à 15 ans,

47 % chez les 15 à 30 ans et 54 % chez les sujets de plus de 30 ans [19]. Le TTV ayant probablement un tropisme hépatique [20] et une transmission parentérale [21], de nombreuses études ont cherché à établir la prévalence du TTV parmi les sujets souffrant d'hépatite (d'origine post-transfusionnelle ou d'autre étiologie) et parmi les personnes risquant d'acquérir ce virus par voie parentérale. Les prévalences retrouvées dans ces groupes à risque variaient de 11,5 à 71 %, les pourcentages les plus élevés étant retrouvés chez les sujets hémophiles (Tableau 1). Aucune différence de prévalence n'est retrouvée en fonction du sexe [22]. Néanmoins, la répartition de l'infection selon le sexe n'a pas fait, à notre connaissance, l'objet d'études spécifiques. La répartition du TTV dans les différentes catégories socioprofessionnelles n'a encore été que succinctement décrite et les seules professions ayant été étudiées sont celles de la santé. Nagano et al. [23] ont montré que la prévalence du TTV reste faible parmi les infirmières, les médecins et les techniciens biologistes.

TTV en dialyse

Peu d'articles ont rapporté la prévalence et les facteurs de risque d'infection par TTV en dialyse [24-27]. Chez les hémodialysés, la prévalence est de 20 à 80 % selon les études [17,27-29]. Utsunomiya et al. [24] ont détecté l'ADN viral chez 51,3 % de patients en hémodialyse (59/115), contre 16,5 % chez les donneurs de sang en bonne santé (15/91) ($p < 0,0001$). Cependant, Chattopadhyay et al. [29], sur une série indienne ont rapporté une prévalence de 83 contre 43 % chez les donneurs de sang. Les données concernant l'infection chez les patients en dialyse péritonéale sont très rares [30]. Barril et al. [30] ont détecté

Table 1 Prévalence de l'infection par TTV dans la population générale

Auteur/Groupe	Pays	Année	Nombre	Pourcentage
<i>Donneurs de sang</i>				
Prescott LE, et al. [13]	Brésil	1998	72	62
Tanaka H, et al. [6]	Thaïlande	1998	105	36
Naoumov NV, et al. [4]	Italie	1998	100	22
Simmonds P, et al. [3]	Écosse	1998	1000	1,9
Simmonds P, et al. [3]	Royaume-Uni	1998	1000	1,7
Okamoto H, et al. [5]	Japon	1998	290	12
Kanda Y, et al. [21]	Pakistan	1999	45	16
Davidson F, et al. [14]	Allemagne	1999	122	13
Niel C, et al. [8]	Royaume-Uni	1999	30	10
Desai SM, et al. [34]	États-Unis	1999	-	10
Ekaza E, et al. [16]	Côte d'Ivoire	2001	10	80
Chattopadhyay S, et al. [29]	Inde	2005	75	43
Alfaresi MS, et al. [15]	Émirats arabes	2006	100	75
<i>Femmes enceintes</i>				
Ikeda H, et al. [36]	Congo	1999	105	58
Tanaka Y, et al. [22]	Japon	1999	200	7
<i>Population rurale</i>				
Kanda Y, et al. [21]	Nouvelle-Guinée	1999	69	74
Kanda Y, et al. [21]	Équateur	1999	96	59
Kanda Y, et al. [21]	Nigeria	1999	63	51
Kanda Y, et al. [21]	Congo	1999	72	44
Kanda Y, et al. [21]	Brésil	1999	91	20
Kanda Y, et al. [21]	Soudan	1999	70	7

Tableau 2 Prévalence de l'infection par TTV en dialyse

Auteurs/Méthode EER	Année	Nombre	Pourcentage
<i>Hémodialyse</i>			
Okamoto H, et al. [5]	1998	26/57	46
Utsunomiya S, et al. [24]	1999	59/115	51
Gallian P, et al. [17]	1999	43/150	28
Yuki N, et al. [13]	1999	24/50	48
Forns X, et al. [40]	1999	51/96	53
Ikeuchi T, et al. [41]	1999	92/240	26
Kao JH, et al. [44]	1999	13/50	26
Finazzi S, et al. [25]	2000	14/101	13,8
Choi MS, et al. [26]	2003	15/75	20
Boysen T, et al. [27]	2003	138/204	68
Chattopadhyay S, et al. [29]	2006	62/75	83
<i>Dialyse péritonéale</i>			
Barril G, et al. [12]	2000	5/22	22,7
Ozener IC, et al. [45]	2002	28/63	44

l'ADN du virus chez 5/22 patients en DPCA (22,7 %), avec une incidence semblable à celle des donneurs de sang (20 %) [4/20]. Comme montré dans le [Tableau 2](#), la fréquence de l'infection par TTV chez les dialysés varie considérablement en fonction de leur répartition géographique, les méthodes employées pour détecter l'ADN du virus, ainsi que l'incidence de la population étudiée. Gallian et al. [17] ont souligné l'importance de l'origine géographique sur l'incidence de l'infection chez leurs patients hémodialysés. Dans leur étude, la prévalence de l'infection était plus haute chez les hémodialysés en provenance d'Afrique (42,8 %) par rapport à ceux européens (24,3 %) ($p = 0,034$). Un gradient géographique nord-sud a été ainsi identifié (21,6 % chez les européens du nord, 37,5 % chez les européens du sud, et 42,8 % chez les africains). Ce résultat est semblable à celui décrit par Prescott et Simmonds [13] chez la population générale où l'incidence de l'infection est plus forte chez les ruraux d'Afrique (44-83 %).

TTV en transplantation

Peu de données sont connues au sujet de la prévalence de l'infection par TTV en transplantation et les effets éventuels que cela pourrait engendrer sur la survie éventuelle du greffon. Wolff et al. [10] ont rapporté une incidence de 25 % chez 495 greffés cardiaques. Cependant, Usta et al. [31] ont rapporté une incidence de 51,5 % dans un groupe de 33 transplantés rénaux. Cette incidence serait plus forte comparativement à celle des donneurs de sang. Les auteurs ont rattaché ces résultats à l'effet immunosuppresseur des médicaments antirejet, l'hémodialyse, où à l'utilisation fréquente de la voie intraveineuse en post-greffe immédiat avec une possibilité d'écart hygiénique de la part du staff médical. Aucun rapport n'a été identifié entre l'infection et le nombre de transfusions sanguines en prégreffe, l'ancienneté en dialyse et la durée de la phase de convalescence en post-greffe immédiat. L'ensemble des études réalisées en transplantation sont rapportées dans le [Tableau 3](#) [10-12,31-33].

À nos jours peu d'études se sont intéressées à déterminer le lien entre l'infection par TTV et l'apparition d'un rejet d'allogreffe. Usta et al. [31] ont étudié l'effet de l'in-

Tableau 3 Prévalence de l'infection par TTV en transplantation

Auteurs/Organe	Année	Nombre	Pourcentage
<i>Rein</i>			
Yokosuka O, et al. [33]	2000	63/117	53,8
Usta M, et al. [31]	2003	17/33	51,5
Szladek G, et al. [12]	2003	53/92	57
<i>Foie</i>			
Shapira R, et al. [32]	2001	18/18	100
<i>Cœur</i>			
Wolff et al. [10]	2000	125/495	25
<i>Moelle osseuse</i>			
Lin C, et al. [11]	1999	3/90	3,33

fection sur l'apparition d'un rejet d'allogreffe chez un groupe de 33 transplantés rénaux (huit femmes, 25 hommes). Les résultats obtenus étaient en faveur d'une forte prévalence de l'infection chez ces patients par rapport à un groupe témoin de donneurs de sang. Mais aucun effet néfaste du virus sur le greffon n'a été constaté.

Dépistage de l'infection et ses limites

Détection de l'ADN viral par réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

La première réaction de polymérisation en chaîne (PCR) réalisée sur les sérums des cinq patients polytransfusés, pour amplifier l'ADN du TTV, est une double PCR emboîtée. Par la suite, Okamoto et al. [5] rapportent une technique de double PCR semi-emboîtée, plus sensible. Les taux de détection de l'ADN TTV sont très dépendants de la séquence des amorces utilisées lors de la PCR [3,34]. Cela est attribuable à la très grande divergence des séquences entre les TTV de géotypes distincts [7]. Takahashi et son équipe [35] rapportent 92 tests positifs chez 100 sujets japonais sains en utilisant les amorces T801 et T935 lors d'une PCR simple. Ainsi, les taux de positivité du TTV dépendent fortement du protocole de PCR utilisé. En étudiant 30 sérums de sujets sains à l'aide de 15 protocoles de PCR différents (PCR simple ou double avec des amorces issues de régions variées du génome), Okamoto et al. [7] montrent que le taux de positivité varie de 10 à 93 %. Le taux de positivité le plus élevé est obtenu avec des amorces issues de régions non traduites du génome (UTR A). Ces variations du taux de positivité ne sont pas attribuables à des différences de seuil de sensibilité des protocoles utilisés [7]. Que ce soit chez les donneurs de sang infectés ou dans les cas d'hépatite post-transfusionnelle, la virémie est de l'ordre de 10^4 copies/ml [2,3].

Diagnostic sérologique

Tsuda et al. [9] rapportent une méthode de détection des anticorps anti-TTV par immunoprécipitation. Les anticorps anti-TTV sont mis en évidence chez un patient sur les six parmi lesquels de l'ADN viral est détecté, et chez 11 patients sur les 38 sans ADN viral. Le diagnostic sérologique devrait être utile pour détecter les infections à TTV guéries

dans les études de surveillance du TTV en population générale.

Pathogénie de l'infection par TTV

Les travaux initiaux de Nishizawa et al. [2] avaient permis la mise en évidence d'une association entre augmentation de l'activité *Alat* et apparition de l'ADN du TTV dans trois cas d'hépatites biologiques post-transfusionnelles non A-G. Même si l'augmentation des *Alat* était modérée, cette observation ainsi que la mise en évidence de l'ADN viral dans des biopsies hépatiques [4] était en faveur d'un tropisme hépatique de ce virus. Dans une étude japonaise, l'augmentation des *Alat* est significativement plus fréquente chez les patients anti-VHC positifs que chez les patients ADN-TTV positifs (respectivement 33/74 soit 45 % vs 5/32 soit 16 %, $p < 0,01$) [9]. Les patients ayant une hépatopathie chronique associée au VHC et infectés par le TTV ont des taux de transaminases *Alat* et *Asat* significativement plus élevés que les patients non infectés par le TTV. Cela pourrait refléter une activité hépatique induite par le TTV chez ces patients [36]. Irving et associés [37] ne trouvent pas de différence significative dans la gravité de l'hépatite chez les 28 patients co-infectés par le TTV et le VHC par rapport aux 49 patients infectés par le VHC seul. De même, Akahane et al. [38] n'ont pas mis en évidence de différence histologique hépatique ni de différence de gravité d'atteinte hépatique significative chez les patients co-infectés par le TTV et le VHC par rapport aux patients infectés par le VHC seul. En dépit de la fréquence de l'infection par TTV acquise après transplantation hépatique, en rapport avec les multiples transfusions reçues, la mise en évidence d'ADN du TTV n'est pas associée à des signes cliniques ou histologiques d'hépatopathie aiguë ou chronique. Par exemple, 64 % (56/87) des patients initialement négatifs sont devenus positifs pour le TTV après transplantation. Parmi ceux-ci, seulement trois (5 %) ont des signes histologiques d'hépatite du greffon [39]. Donc le rôle de ce virus dans la pathogénie de l'hépatite reste toujours à évaluer.

Facteurs de risque de l'infection par TTV en situation d'insuffisance rénale

De nombreux facteurs de risque liés à l'infection par le TTV ont été rapportés chez les patients en insuffisance rénale. Gallian et al. [17] ont noté que l'incidence de l'infection était plus forte en cas de diabète par rapport aux autres étiologies d'insuffisance rénale (48 vs 25,2 %, $p = 0,027$). Ce taux élevé d'infection peut avoir diverses explications : l'utilisation des aiguilles et lancettes, source d'infection nosocomiale, majorée par le terrain d'immunosuppression causé par la maladie.

Aucune relation claire entre l'infection par TTV et l'ancienneté en hémodialyse n'a été établie jusqu'à nos jours. Gallian et al. [17] n'ont trouvé aucune corrélation significative entre la positivité de l'ADN-TTV et l'ancienneté en hémodialyse, bien que cela ait été rapporté par d'autres. Forns et al. [40] ont constaté que le recul en hémodialyse était considérablement plus court chez les patients TTV positifs par rapport à ceux co-infectés par VHB ou VHC. L'in-

cidence de l'infection par TTV est de 58 % au cours de la première année d'hémodialyse [24].

Le lien entre TTV et transfusion sanguine demeure controversé bien qu'un rapport direct paraisse évident. Gallian et al. [17] ont mis en évidence une virémie plus élevée chez les patients avec des antécédents de transfusion et/ou de transplantation. Sur 95 patients avec une histoire de transfusion et/ou de transplantation, 32 ont été révélés positifs au TTV. Ce taux était sensiblement plus haut par rapport à celui de 41 patients jamais transfusés ou transplantés (33,7 vs 17,1 %, $p = 0,049$; 35,2 vs 14,9 %, $p = 0,01$). Yuki et al. [13] ont observé que les 14 patients infectés par plus d'une séquence virale avaient reçu sensiblement plus d'unités de sang, comparativement à ceux infectés par une seule séquence ($22,7 \pm 20$ vs $8,9 \pm 11$, $p = 0,01$). Cependant, Utsunomiya et al. [24] ont noté que l'infection par TTV était présente chez 51,2 % (43/84) des patients ayant une histoire de transfusion sanguine, contre 51,6 % (16/31) jamais transfusés. Cependant, aucune association entre la quantité de sang reçue et la virémie du TTV n'a été trouvée [41].

Gallian et al. [17] ont rapporté que la fréquence de l'infection était sensiblement plus grande chez les patients présentant un anticorps anti-HBc positifs (42,5 vs 23,8 % chez les patients négatifs, $p = 0,026$). Cependant, le TTV n'était pas plus répandu chez les patients présentant d'autres infections virales transmises par voie parentérale, tels que l'hépatite C, en dépit de l'association significative entre l'infection par VHB et VHC.

Histoire naturelle de l'infection par TTV au cours d'insuffisance rénale

L'histoire naturelle de l'infection par le TTV n'a pas encore été établie. Le TTV peut se répliquer dans les hépatocytes car son ADN a été détecté dans le foie de patients atteints d'hépatite chronique non A-G, à des titres 10 à 100 fois plus élevés que dans leur sérum [5]. Le virus a également été détecté dans la bile [42] et les fèces [42] de patients infectés. Le TTV pourrait aussi infecter les cellules mononuclées sanguines [43]. Par ailleurs, la virémie à TTV diminue à un niveau indétectable pendant la période de myélosuppression après la transplantation de moelle osseuse [21]. Ikeda et al. [36] ont mis en évidence un nombre de globules blancs sanguins significativement plus élevé chez les patients co-infectés par le VHC et le TTV par rapport à ceux TTV négatifs. Cela pourrait être expliqué par un tropisme du TTV pour les cellules hématopoïétiques et par une stimulation des leucocytes. Les anticorps anti-TTV ont été mesurés dans des échantillons séquentiels de sérum prélevés chez deux des patients rapportés par Nishizawa. Les anticorps anti-TTV libres deviennent détectables dans le sérum quand l'ADN-TTV disparaît de la circulation sanguine. Des anticorps anti-TTV de type IgG complexés au TTV sont détectables dans le sérum lors du pic d'*Alat* [2]. Le rôle de la réponse immune dans l'apparition de lésions hépatiques n'est pas clair [35]. Le TTV peut être à l'origine d'infection persistante. Dans l'étude originelle de Nishizawa et al. [2], l'ADN du TTV est resté détectable chez un des patients jusqu'à 21 semaines après la transfusion. Kanda et al. [21] rapportent la persistance d'ADN-TTV plasmatique à des taux

bas pendant plus de six mois après une hépatite dans les suites d'une transplantation de moelle osseuse. Dans l'étude d'Irving et al. [37], l'ADN-TTV reste présent dans le sérum, jusqu'à cinq ans après l'infestation chez un même individu. L'analyse des séquences virales obtenues dans les échantillons prélevés à des moments différents chez trois patients indique que la détection continue de l'ADN-TTV chez ces trois patients serait probablement due à la persistance du virus plutôt qu'à des réinfections multiples [37]. Yuki et al. [13] ont rapporté un taux d'infestation annuel de 3,9 % (0,1-19,6 %) et de 15,4 % (4,4-34,9 %) à quatre ans. La probabilité de négativation était de 7,3 % (0,8-25,5 %) à une année et de 29,2 % (12,6-51,1 %) à quatre ans. Cela pourrait être dû aux fluctuations de la charge virale selon les auteurs. Un niveau de réplique virale bas peut persister alors que l'expression virale se fait dans les hépatocytes ou dans les autres cellules. Ces résultats rapportés suggèrent une propension de TTV pour établir une infection à long terme chez les patients en hémodialyse, ce qui peut aider à expliquer la forte incidence de l'infection dans cette population.

Synthèse et commentaire

Il est difficile de se faire une idée claire sur la prévalence exacte du TTV chez l'insuffisant rénal dialysé ou transplanté. Plusieurs explications sont possibles :

- tout d'abord, les taux retrouvés dans la littérature sont calculés sur un faible nombre d'individus ;
- les techniques de PCR n'étant pas encore standardisées pour la recherche du TTV. Plusieurs types d'amorces sont employées, et chaque amorce peut dans une même population donner un taux très différent.

Le pouvoir pathogène, notamment l'hépatovirulence du virus tant dans les hépatites aiguës, fulminantes que chroniques, n'est pas clairement démontré à ce jour. Il nous paraît licite malgré l'absence de données, de proposer le dépistage de ce groupe viral chez les insuffisants rénaux, surtout ceux polytransfusés, ou atteints d'hépatites post-transfusionnelles ou communautaires, d'hépatites fulminantes ou chroniques associées ou non aux virus B, C, G... avant de conclure à de simples portages d'un virus avirulent ou à des associations pathologiques fréquentes ou rares (sur des terrains particuliers) hépatiques ou extrahépatiques.

Conclusion

L'information sur le lien entre TTV et hépatopathie est encore très limitée. Certes, l'infection a une distribution mondiale, mais malheureusement, peu d'informations sont disponibles concernant son épidémiologie et son profil évolutif chez les patients en insuffisance rénale. La pathogénèse précise de cette infection nécessite encore des investigations afin d'identifier le rôle éventuel de ce virus dans les pathologies hépatiques ou extrahépatiques.

Références

- [1] Fabrizi F, Martin P, Lunghi G, Locatelli F. TT virus infection in end-stage renal disease (ESRD). *J Nephrol* 2001;14:80-7.
- [2] Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post-transfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:92-7.
- [3] Simmonds P, Davidson E, Lycett C, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998;352:191-5.
- [4] Naoumov NV, Petrova ER, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998;352:195-7.
- [5] Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology* 1998;10:1-16.
- [6] Tanaka H, Okamoto H, Luengrojanakul P, et al. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A to G hepatitis in hepatitis patients and healthy blood donors in Thailand. *J Med Virol* 1998;56:234-8.
- [7] Okamoto H, Nishizawa T, Ukita M, et al. The entire nucleotide sequence of a TT virus isolate from the United States (TUS01): comparison with reported isolates and phylogenetic analysis. *Virology* 1999;259:437-48.
- [8] Niel C, de Oliveira JM, Ross RS, et al. High prevalence of TT virus infection in Brazilian blood donors. *J Med Virol* 1999;57:259-63.
- [9] Tsuda F, Okamoto H, Ukita M, et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with post-transfusion non-A to G hepatitis in Japan. *J Virol Methods* 1999;77:199-206.
- [10] Wolff C, Diekmann A, Boomgaarden M, Korner MM, Kleesiek K. Viremia and excretion of TT virus in immunosuppressed heart transplant recipients and in immunocompetent individuals. *Transplantation* 2000;69:351-6.
- [11] Lin C, Huang Y, Chen W. Analysis of TTV infection in patients of hemodialysis and bone marrow transplantation. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 1999;13:194-6.
- [12] Szladek G, Juhasz A, Asztalos L, et al. Persisting TT virus (TTV) genogroup 1 variants in renal transplant recipients. *Arch Virol* 2003;148:841-51.
- [13] Utsunomiya S, Yoshioka K, Wakita T, et al. TT virus infection in hemodialysis patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3567-70.
- [14] Prescott LE, Simmonds P. Global distribution of transfusion-transmitted virus. *N Engl J Med* 1998;339:776-7.
- [15] Alfaresi MS, Elnazer AM, Alzaabi AS, Elkoush AA, Islam AA. Transfusion transmitted virus in screened United Arab Emirates blood donors. *Saudi Med J* 2006;27:58-62.
- [16] Ekaza E, Ogniangué NC, Kouassi-M'Bengue A, Kamtchueng FM, Bankolé HS, Ehuié P, et al. Détection de l'ADN du virus transmis par la transfusion (VTT) dans le sérum de trois populations différentes à Abidjan, Côte-d'Ivoire, en 2001. *Bull Soc Pathol Exot* 2004;97:85-6.
- [17] Gallian P, Berland Y, Olmer M, et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol* 1999;37:2538-42.
- [18] Davidson F, Mac Donald DM, Mokili JL, Prescott LE, Grabrowska AM, Jameson CL, et al. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection. *J Infect Dis* 1999;179:1070-6.
- [19] Goto K, Sugiyama K, Terabe K, Mizutani F, Wada Y. Detection rates of TT virus among children who visited a general hospital in Japan. *J Med Virol* 1999;57:405-7.

- [20] Hsieh SY, Wu YH, Ho YP, et al. High prevalence of TT virus in healthy children and in adults and in adults patients with liver disease in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1999;37:1829-31.
- [21] Nagano K, Fukuda Y, Yokozaki S, et al. Low risk of TT virus (TTV) infection in medical workers. *J Hosp Infect* 1999;42:243-6.
- [22] Charlton M, Adjei P, Poterucha J, et al. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:839-42.
- [23] Tanaka Y, Mizokami M, Orito E, et al. A new genotype of TT virus (TTV) infection among Colombian native Indians. *J Med Virol* 1999;57:264-8.
- [24] Yuki N, Kato M, Masuzawa M, et al. Clinical implications of co-infection with a novel DNA virus (TTV) in hepatitis C virus carriers on maintenance hemodialysis. *J Med Virol* 1999;59:431-6.
- [25] Kanda Y, Tanaka Y, Kami M, et al. TT virus in bone marrow transplant recipients. *Blood* 1999;93:2485-90.
- [26] Choi MS, Koh KC, Lee JH, Paik SW, Rhee PL, et al. TT virus infection in patients on maintenance hemodialysis in Korea. *Hepatogastroenterology* 2003;50:170-3.
- [27] Boysen T, Christensen JK, Chris D, Madsen CD, Eugen-Olsen J, Christensen LS, et al. Presence and Significance of TT Virus in Danish Patients on Maintenance Hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:259-64.
- [28] Campo N, Brizzolara R, Sinelli N, et al. TT virus infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1823-6.
- [29] Chattopadhyay S, Rao S, Das BC, Singh NP, Premashis K. Prevalence of transfusion-transmitted virus infection in patients on maintenance hemodialysis from New Delhi, India. *Hemodial Int* 2005;9:362-6.
- [30] Barril G, Lopez-Alcorocho JM, Bajo A, et al. Prevalence of TT virus in serum and peripheral mononuclear cells from a CAPD population. *Perit Dial Int* 2000;20:65-8.
- [31] Usta M, Dilek K, Ersoy A, et al. Prevalence of transfusion transmitted virus infection and its effect on renal graft survival in renal transplant recipients. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:473-7.
- [32] Shapira R, Zemel R, Gerecht S, et al. Transfusion-transmitted virus in liver-transplanted children. *Transplant Proc* 2001;33:2957-8.
- [33] Yokosuka O, Ikeuchi T, Kanda T, et al. The prevalence of TT virus infection in renal transplant recipients in Brazil. *Transplantation* 2000;70:1194-7.
- [34] Desai SM, Muerhoff AS, Leary TP, et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *J Infect Dis* 1999;179:1242-4.
- [35] Takahashi K, Hoshino H, Ohta Y, Yoshida N, Mishiro S. Very high prevalence of TT virus (TTV) infection in general population of Japan revealed by a new set of PCR primers. *Hepatol Res* 1998;12:233-9.
- [36] Watanabe H, Shinzawa H, Shao L, Saito T, Takahashi T. Relationship of TT virus infection with prevalence of hepatitis C virus infection and elevated alanine aminotransferase levels. *J Med Virol* 1999;58:235-8.
- [37] Ikeda H, Takasu M, Inoue K, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) in patients with acute or chronic liver disease of unknown etiology and in those positive for hepatitis C virus RNA. *J Hepatol* 1999;30:205-12.
- [38] Irving WL, Ball JK, Berridge S, Curran R, Grabowska AM, Jameson CL, et al. TT virus infection in patients with hepatitis C: frequency, persistence, and sequence heterogeneity. *J Infect Dis* 1999;180:27-34.
- [39] Akahane Y, Sakamoto M, Miyazaki Y, et al. Effect of interferon on a nonenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic hepatitis of unknown etiology. *J Med Virol* 1999;58:196-200.
- [40] Forns X, Hegerich P, Darnell A, Emerson SU, Purcell RH, Bukh J. High prevalence of TT virus (TTV) infection in patients on maintenance hemodialysis: frequent mixed infections with different genotypes and lack of evidence of associated liver disease. *J Med Virol* 1999;59:313-7.
- [41] Berg T, Schreier E, Heuft HG, et al. Occurrence of a novel DNA virus (TTV) infection in patients with liver diseases and its frequency in blood donors. *J Med Virol* 1999;59:117-21.
- [42] Ikeuchi T, Okuda K, Yokosuka O, et al. Superinfection of TT virus and hepatitis C among chronic haemodialysis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:796-800.
- [43] Ukita M, Okamoto H, Kato N, Miyakawa Y, Mayumi M. Excretion into bile of novel unenveloped DNA virus (TTV) associated with acute and chronic non-A to G hepatitis. *J Infect Dis* 1999;179:1245-8.
- [44] Kao JH, Chen W, Hsiang SC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of TT virus infection: minimal role in patients with non-A-E hepatitis in Taiwan. *J Med Virol* 1999;59:307-12.
- [45] Ozener IC, Ture F, Koc M, Avsar E. Prevalence of TT virus in a CAPD population. *Nephron* 2002;91:341-3.