**UNIVERSITÉ DE NANTES**

_____

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

_____

Année : 2020 N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES BIOLOGIE MEDICALE

Par

Louise MANCEAU
Née le 2 mai 1992 à Cholet (49)

_____

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2020

_____

# INFECTIONS A BK VIRUS CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX, PREDISPOSITIONS GENETIQUES DE L'HOTE.

_____

**Président :** Mr le Pr. Gilles BLANCHO

**Directeur de thèse :** Mme le Dr. Céline BRESSOLLETTE-BODIN

**Membres du jury :**

Mme le Pr. Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE

Mme le Dr. Katia GAGNE

# Remerciements

**A Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous exprime mes sincères remerciements et mon plus grand respect.

**A Madame le Professeur Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE,**

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie également pour votre accueil chaleureux et votre accompagnement au sein du laboratoire de virologie.

**A Madame le Docteur Katia GAGNE,**

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury. Je vous remercie sincèrement d'avoir apporté votre aide et votre critique à ce travail.

**A Madame le Docteur Céline BRESSOLLETTE-BODIN,**

Pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Je te remercie profondément pour ta disponibilité et ta bienveillance. Ton investissement et tes précieux conseils ont permis la réalisation de cette thèse.

**A mes amis de la fac,**

Tara, Diane, Ines, Sarah, Nolwenn, Charlène, Constance… et tout notre groupe d'amis,

Pour ces belles et incroyables années passées ensemble. Je vous remercie pour tous ces moments partagés. Malgré l'éloignement, je sais qu'il nous en reste encore beaucoup à vivre.

**A Charlotte,**

Mon amie de toujours, merci pour ton amitié et ta présence à mes côtés depuis toutes ces années. Notre coloc de choc restera une période de ma vie inoubliable.

**A mes amis co-internes,**

**A Claire, Antoine, Vincent, Martin…**

Pour ces semestres partagés, pour ces fous rires et ces séances de sport intensives, pour votre aide face aux difficultés, merci.

**A Louise,**

Pour ton amitié qui m'est précieuse, pour toutes ces heures passées ensemble ces trois dernières années, toutes ces discussions, ces fous rires, ces pleurs... Tu es la plus belle rencontre de mon internat.

**A Valentin,**

Pour ces moments passés ensemble et tous ceux qu'il nous reste à vivre. Je te remercie pour ton amour, ta présence et ton écoute chaque jour. Tu es mon soutien infaillible. Ta présence à mes côtés m'est désormais et pour toujours indispensable.

**A mes parents,**

Pour tout l'amour que vous m'apportez depuis toujours. Merci pour votre soutien inestimable au cours de ces longues années d'études. Merci pour votre patience et vos conseils au quotidien. Je vous aime de tout mon cœur.

**A mes grands frères,**

Pour votre affection et toutes ces merveilleuses années passées à grandir ensemble. Vous comptez énormément pour moi.

# Table des matières

INTRODUCTION ..... 9

GENERALITES ..... 11

I. Le polyomavirus BK ..... 11

1. Famille des *Polyomaviridae* ..... 11

2. Structure virale ..... 14

3. Cycle de réplication ..... 15

4. Epidémiologie et répartition ..... 17

5. Infection à BKPyV ..... 19

II. Pathogénicité ..... 19

1. Généralités ..... 19

2. Néphropathie à BKPyV ..... 20

2.1. Epidémiologie ..... 20

2.2. Mécanismes pathogènes ..... 21

2.3. Diagnostic ..... 21

2.4. Facteurs de risque de NBKV ..... 24

2.5. Traitement ..... 27

III. Polyomavirus BK et système immunitaire ..... 28

1. Immunité innée ..... 28

2. Immunité adaptative ..... 29

2.1. Immunité humorale ..... 29

2.2. Immunité cellulaire ..... 30

NEPHROPATHIE A BKPYV - PREDISPOSITIONS GENETIQUES DE L'HOTE ..... 32

I. Polymorphisme KIR et infection BKPyV ..... 32

1. Lymphocytes Natural Killer (NK) ..... 32

2. Rôle des lymphocytes NK ..... 33
3. Récepteurs NK et ligands ..... 34
3.1. Récepteurs KIR et ligands ..... 35
3.2. Récepteurs NKG2 et ligands ..... 38
4. Récepteurs NK et infections virales ..... 39
5. KIR et BKPyV ..... 40
6. MICA et BKPyV ..... 43
II. Système HLA et infection BKPyV ..... 45
1. Généralités ..... 45
2. HLA-B ..... 47
3. HLA-C ..... 50
4. HLA-E ..... 51
5. HLA-G ..... 54
NEPHROPATHIE A BKPyV – DONNEES COHORTE NANTAISE ..... 57
I. La cohorte DIVAT ..... 57
II. Analyse des données de la cohorte ..... 58
1. Fréquence des gènes KIR inhibiteurs ..... 58
2. Fréquence des gènes KIR activateurs ..... 58
3. Fréquence des génotypes KIR ..... 60
4. Fréquence des ligands KIR ..... 61
5. Fréquence des lymphocytes NK éduqués ..... 62
6. Fréquence des combinaisons génétiques KIR/KIR ligands ..... 63
DISCUSSION ..... 66
CONCLUSION ET PERSPECTIVES ..... 75
BIBLIOGRAPHIE ..... 76

# Liste des figures

Figure 1 : Chronologie de découverte des polyomavirus. ..... 11

Figure 2 : Sites d'isolement des polyomavirus humain. ..... 12

Figure 3 : Morphologie des particules de BKPyV en microscopie électronique. ..... 14

Figure 4 : Structure de la particule de BKPyV. ..... 14

Figure 5 : Représentation schématique du génome du BKPyV. ..... 15

Figure 6 : Cycle de multiplication du BKPyV. ..... 16

Figure 7 : Séroprévalence des infections à BKPyV, MCPyV, JCPyV en fonction de l'âge. ..... 17

Figure 8 : Répartition mondiale des génotypes de BKPyV en 2007. ..... 18

Figure 9 : Evolution naturelle de l'infection à BKPyV après transplantation rénale. ..... 21

Figure 10 : Coupe histologique de NBKPyV. ..... 22

Figure 11 : "*Decoy cells*" isolées dans les urines d'un patient. ..... 23

Figure 12 : Facteurs de risque d'évolution vers une néphropathie à BKPyV en transplantation rénale. ..... 25

Figure 13 : Modifications génétiques et virulence des souches du BKPyV. ..... 26

Figure 14 : Région NNCR archétype et réarrangée. ..... 27

Figure 15: Résumé des mécanismes d'activation des lymphocytes NK. ..... 34

Figure 16 : Structure des KIR inhibiteurs et activateurs. ..... 35

Figure 17: Mécanismes d'activation des lymphocytes NK. ..... 37

Figure 18 : Récepteurs CD94/NKG2 et leur ligand HLA-E. ..... 39

Figure 19 : Représentation schématique des molécules MICA WT et MICA A5.1. ..... 44

Figure 20 : Représentation schématique des gènes HLA. ..... 46

Figure 21 : HLA-E et ses différents récepteurs. ..... 52

Figure 22 : Fonctions immunologiques inhibitrices de la molécule HLA-G. ..... 54

Figure 23 : Structure de la molécule HLA-G et ses différentes isoformes. ..... 55

Figure 24 : Fréquences des gènes KIR inhibiteurs chez les receveurs dans les trois groupes. ..... 58

Figure 25 : Fréquences des gènes KIR activateurs chez les receveurs dans les trois groupes. ..... 59

Figure 26 : Fréquences des génotypes KIR chez les receveurs dans les trois groupes. ... 60

Figure 27 : Fréquences des ligands KIR chez les donneurs dans les trois groupes. ..... 61

Figure 28 : Fréquence des lymphocytes NK éduqués dans les trois groupes. ..... 62

Figure 29 : Pourcentages de chaque combinaison génétique « KIR inhibiteur présent chez le receveur et ligand correspondant absent chez le donneur » dans les trois groupes. ..... 64

Figure 30 : Pourcentages de chaque combinaison génétique « KIR activateur présent chez le receveur et ligand correspondant présent chez le donneur » dans les trois groupes. ..... 65

Figure 31 : Schéma récapitulatif des réactions immunitaires et des mécanismes génétiques en cause dans les infections à BKPyV. ..... 67

# Liste des tableaux

Tableau I : Classification des polyomavirus (ICTV 2016). ..... 13

Tableau II : Dépistage, diagnostic et recommandations de traitement pour la réplication du BKPyV et la NBKV. ..... 23

Tableau III : Haplotypes KIR les plus représentés dans la population. ..... 36

Tableau IV : Résumé des ligands des KIR inhibiteurs. ..... 37

Tableau V : Epitopes putatifs du BKPyV pour la molécule HLA-B51. ..... 48

Tableau VI : Fréquences des allèles HLA-E dans la population japonaise et caucasienne. ..... 51

Tableau VII : Comparaison des séquences de polymorphismes de la région HLA-G3' les plus fréquentes ..... 56

Tableau VIII : Infection à BKPyV, répartition des patients en trois groupes ..... 57

Tableau IX : Nombres et pourcentages de gènes KIR activateurs dans chaque groupe ..... 59

Tableau X : Tableau récapitulatif des prédispositions génétiques de l'hôte face à la réplication du BKPyV/NBKV. ..... 73

# INTRODUCTION

Le polyomavirus BK (BKPyV) est un virus ubiquitaire, avec une séroprévalence élevée dans la population générale (>80%). La primo-infection passe souvent inaperçue et le virus reste ensuite latent dans les cellules épithéliales du rein et du tractus urinaire. Dans un contexte d'immunodépression, il est capable de réactiver et de causer des dommages tissulaires à type de néphropathies à BKPyV (NBKV) chez les transplantés rénaux. L'évolution des NBKV peut être catastrophique : une fibrose séquellaire persiste dans 70% des cas et la perte du greffon survient dans 45% des cas. De plus, les possibilités thérapeutiques restent limitées. La réduction de l'immunosuppression est la principale stratégie thérapeutique mais elle n'est que partiellement efficace et expose au rejet de greffe. Compte tenu du manque de thérapie antivirale efficace à ce jour, une meilleure compréhension des facteurs de risque menant à une réplication intense du BKPyV est requise.

La compréhension de la pathogénèse des maladies infectieuses humaines est un enjeu clé. Face aux différents pathogènes (virus, bactéries, parasites ou champignons), les manifestations cliniques peuvent être extrêmement variables d'un individu à l'autre (1). Cette variabilité individuelle pourrait en partie être expliquée par la génétique. En effet, certaines maladies semblent multifactorielles, associant à la fois des facteurs de risque environnementaux et des facteurs de susceptibilités génétiques. A partir des années 1930, de nombreux travaux ont montré l'importance des polymorphismes du génome humain face aux infections. Les progrès technologiques et l'apparition du séquençage génome entier (*Whole Genome Sequencing*, WGS) et du séquençage haut débit (*Next Generation Sequencing*, NGS) ont permis ces avancées scientifiques. Depuis, les interactions hôte/micro-organismes ont pu être mieux appréhendées. L'influence de la génétique sur les maladies infectieuses peut être étudiée à différentes échelles. Premièrement, il est possible de rechercher des mutations d'une seule paire de bases. Ces mutations sont considérées comme des polymorphismes (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNPs) lorsqu'elles sont retrouvées chez plus de 1% de la population. On les identifie notamment par des études appelées GWAS (*Genome Wide Association Study*). D'autres mutations sont des variants rares observés chez moins de 1% de la population. Certaines peuvent directement être responsables du développement d'une infection sévère ou d'une forme clinique atypique, et peuvent être de transmission mendélienne. Les mutations plus complexes telles que les insertions/délétions ou les substitutions sont des altérations de structure du gène. Elles peuvent être responsables de modifications de fonction, de structure ou

d'expression d'une protéine. Certaines peuvent alors entraîner une susceptibilité particulière pour une infection. Ces modifications génétiques (SNPs et insertions/délétions) peuvent être détectées par les techniques de séquençage du génome entier. A plus grande échelle il est possible d'identifier des haplotypes, regroupements d'allèles, qui peuvent également influencer la réaction immunitaire de l'hôte infecté. A partir de ces groupements de gènes, on identifie des génotypes. Les études d'associations par « gène candidat » s'intéressent à la relation entre une maladie et des polymorphismes génétiques candidats. Elles ont permis notamment de confirmer le rôle majeur du système HLA dans le contrôle des réponses immunes de l'hôte face aux pathogènes. De la même façon, l'influence du polymorphisme des gènes codant pour les récepteurs des lymphocytes Natural Killer (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*, KIR) dans le contrôle immunitaire face aux infections virales a été mise en évidence ces dernières années.

Comme pour beaucoup de pathologies, il est possible que certains profils génétiques soient associés à un risque majoré de développer une NBKV. L'objectif principal de ce travail était de réaliser une revue de la littérature sur les susceptibilités génétiques de l'hôte face à la réplication du BKPyV. Je me suis intéressée aux études récemment publiées sur le sujet. Ces dernières se concentrent principalement sur les gènes KIR et sur les polymorphismes génétiques du système HLA. Afin d'illustrer les données de cette revue bibliographique, une exploitation des analyses génétiques KIR/HLA de la cohorte nantaise des greffés de rein (cohorte DIVAT) a été réalisée. *In fine*, l'enjeu est d'identifier des marqueurs génétiques KIR et/ou HLA prédisposant à un mauvais contrôle de la réplication du BKPyV en post-transplantation rénale. La NBKV étant une pathologie multifactorielle, l'intégration de ces données génétiques à d'autres marqueurs pourrait contribuer à une prise en charge personnalisée post-transplantation.

Dans une première partie, je développe les généralités sur le BKPyV en précisant son épidémiologie, sa pathogénèse et son interaction avec le système immunitaire. Dans une seconde partie, j'expose les données actuelles de la littérature en développant tout d'abord la génétique KIR puis le système HLA. Enfin, les analyses génétiques KIR/HLA des données de la cohorte DIVAT sont présentées dans la dernière partie.

# GENERALITES

## I. Le polyomavirus BK

### 1. Famille des *Polyomaviridae*

Le polyomavirus BK (BKPyV) est un virus appartenant à la famille des *Polyomaviridae*. Le polyomavirus murin (MPyV) fut le premier à être découvert en 1950. Depuis, d'autres polyomavirus (PyV) ont été identifiés grâce à l'évolution des techniques de biologie moléculaire (figure 1).

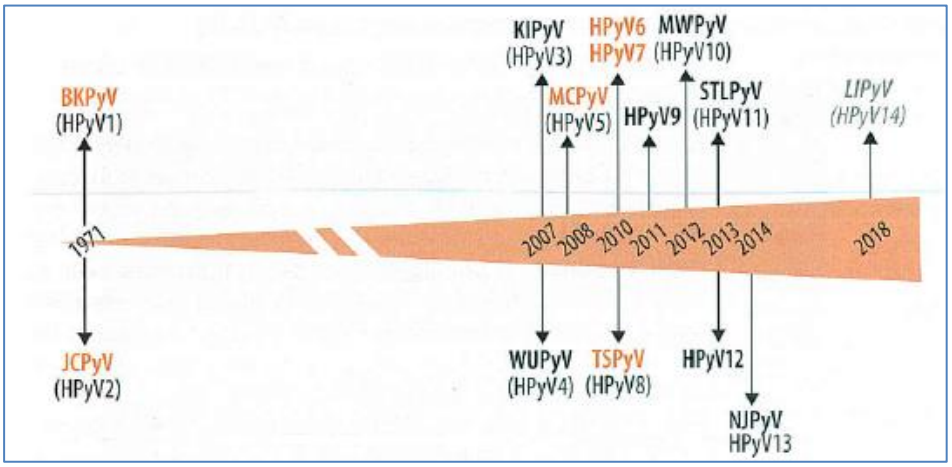



*Figure 1 : Chronologie de découverte des polyomavirus.*

En rouge, les HPyV formellement associés à une pathologie (Bressollette-Bodin C. 2019)

Les PyV sont répartis en 4 genres :

- alphapolyomavirus (polyomavirus de Merckel [MCPyV]),
- bétapolyomavirus (polyomavirus BK [BKPyV], JC [JCPyV], KI [KIPyV], et WU [WuPyV]),
- deltapolyomavirus (polyomavirus humains 6 et 7 [HPyV6 et HPyV7])
- gammapolyomavirus (ne contient pas de polyomavirus humains).

Cette famille de virus est capable d'infecter de nombreux vertébrés notamment aviaires, murins, simiens et humains. En 1953, le premier polyomavirus a été identifié par Ludwick Gross lors d'une étude sur la leucémie de la souris, il sera nommé poly-oma-virus murin (MPyV) en référence aux nombreuses tumeurs retrouvées chez les souris infectées par ce virus

(oma = tumeur). Secondairement, en 1960, le SV40 fut isolé par Ben Sweet et Maurice R. Hilleman à partir de cellules de rein de singes.

Le BKPyV et le JCPyV sont les deux premiers polyomavirus humains à avoir été identifiés. Les initiales des deux patients chez lesquels ils ont été isolés sont à l'origine de leur dénomination (BK et JC). C'est en 1971 que le BKPyV a été découvert par Susan D. Gardner chez un patient transplanté rénal souffrant d'une sténose urétérale et le JCPyV par Billie Padgett chez un patient atteint de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Les progrès récents de biologie moléculaire ont permis d'agrandir la famille des polyomavirus, on en dénombre à ce jour 13 susceptibles d'infecter l'homme (figure 2, tableau I). Un polyomavirus supplémentaire a récemment été décrit dans une seule étude, le Lyon IARC PyV (LIPyV) (2). Il pourrait également être pathogène chez l'homme mais ne figure pour le moment pas dans la classification officielle (ICTV 2016).

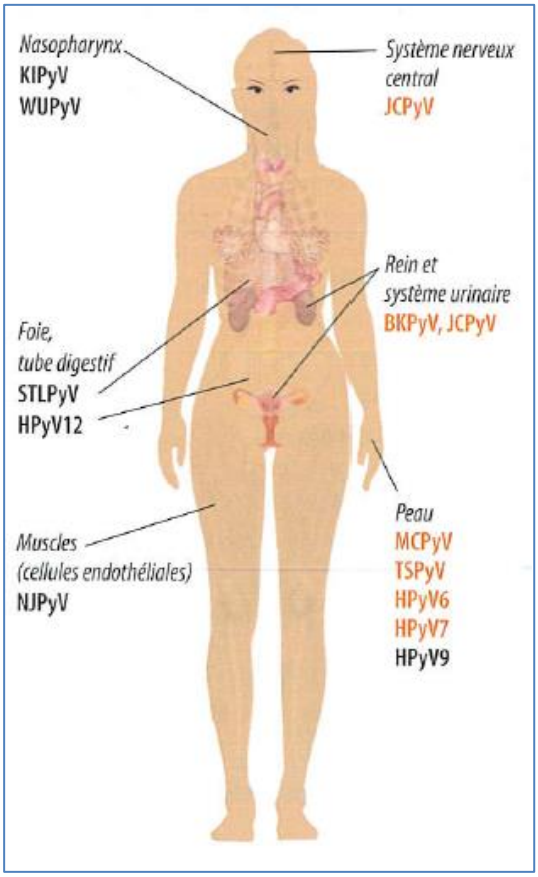



*Figure 2 : Sites d'isolement des polyomavirus humain.*

(Les polyomavirus Humains, Bressollette-Bodin C. 2019)

*Tableau I : Classification des polyomavirus (ICTV 2016).*

| Virus | Abréviation | Isolement | Pathologie associée | Année de découverte |
|---|---|---|---|---|
| **GENRE ALPHAPOLYOMAVIUS** | | | | |
| **Merkel cell polyomavirus** | MCPyV (HPyV5) | Peau | Carcinome à cellules de Merkel | **2008** : Feng *et al.* |
| **Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus** | TSPyV (HPyV8) | Peau | Trichodysplasia spinulosa | **2010** : Van der Meijden *et al.* |
| **Human polyomavirus 9** | HPyV9 | Sang et urine | | **2011** : Scuda *et al.* |
| **Human polyomavirus 12** | HPyV12 | Tractus digestif | | **2013** : Korup *et al.* |
| **New Jersey polyomavirus** | NJPyV (HPyV13) | Cellules endothéliales (muscle) | Myositis | **2014** : Mishra *et al.* |
| **GENRE BETAPOLYOMAVIRUS** | | | | |
| **Polyomavirus BK** | BKPyV (HPyV1) | Urine, tissu rénal | NBKV, cystite hémorragique, sténose urétérale | **1971** : Gardner *et al.* |
| **Polyomavirus JC** | JCPyV (HPyV2) | LCR, tissu cérébral | Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) | **1971** : Padgett *et al.* |
| **Polyomavirus KI** | KIPyV (HPyV3) | Tractus respiratoire | | **2007** : Allander *et al.* |
| **Polyomavirus WU** | WUPyV (HPyV4) | Tractus respiratoire | | **2007** Gaynor *et al.* |
| **GENRE DELTAPOLYOMAVIRUS** | | | | |
| **Human polyomavirus 6** | HPyV6 | Peau | | **2010** : Schowalter *et al.* |
| **Human polyomavirus 7** | HPyV7 | Peau | | **2010** : Schowalter *et al.* |
| **Malawi polyomavirus** | MWPyV (HPyV10) | Selles | | **2012** : Siebrasse *et al.* |
| **St Louis polyomavirus 19** | STLPyV (HPyV11) | Selles | | **2012** : Lim *et al.* |

## 2. Structure virale

Le BKPyV est un petit virus non enveloppé de 45nm de diamètre (figure 3). Sa capside est icosaédrique et constituée de 3 protéines principales (VP1, VP2, VP3). La protéine majoritaire constituant cette capside est VP1, elle s'assemble en 72 pentamères. VP2 et VP3 jouent plutôt un rôle de cohésion et de maintien de la capside virale (figure 4).

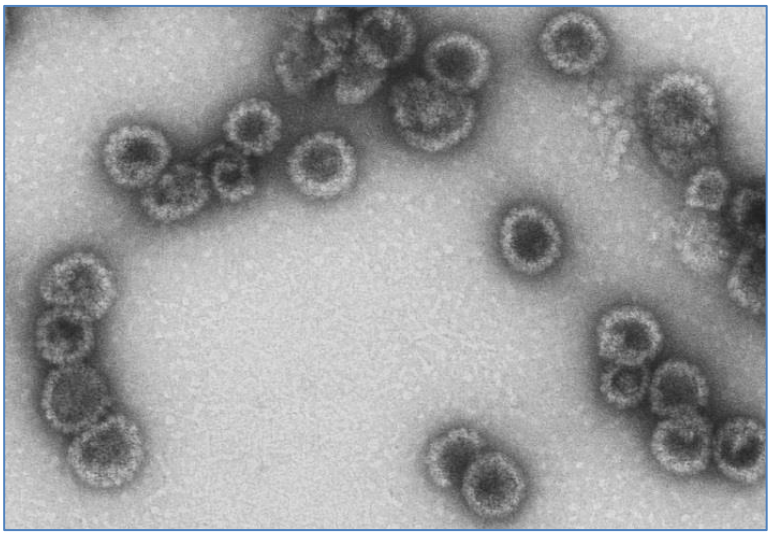


*Figure 3 : Morphologie des particules de BKPyV en microscopie électronique.*

Image de microscopie électronique à transmission après coloration négative, taille = 45 nm (Traité de Virologie Médicale).

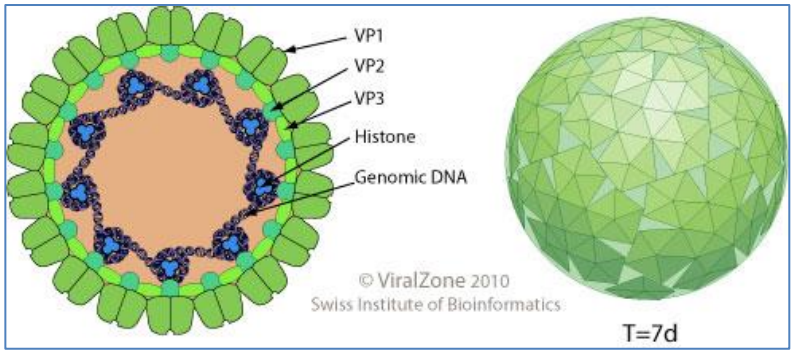



*Figure 4 : Structure de la particule de BKPyV.*

Image provenant du site Viral Zone (Swiss Institute of Bioinformatics).

Le génome viral du BKPyV est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire circulaire super enroulée de 5 kpb. Cette molécule est organisée en trois régions : deux régions codantes conservées, une précoce et une tardive séparées par une région variable non codante dénommée

NCCR. Les gènes précoces codent pour des protéines régulatrices appelées antigène t (Agt) et antigène T (AgT). La région tardive code pour les protéines structurales de capside (VP1, VP2 et VP3) et pour l'agnoprotéine. L'agnoprotéine est une petite protéine basique codée par seulement trois HPyV : BKPyV, JCPyV et SV40. C'est une protéine non structurale qui est produite en grande quantité au cours du cycle de multiplication. Elle serait impliquée dans de nombreuses fonctions : transcription virale, réplication du génome viral, assemblage, maturation et libération des virions. Le BKPyV possède également des microsARNs qu'il exprime lors de la phase tardive. Ces derniers permettent de rétro-réguler la réplication virale. La transcription des gènes précoces et tardifs se déroule dans deux sens opposés (figure 5).

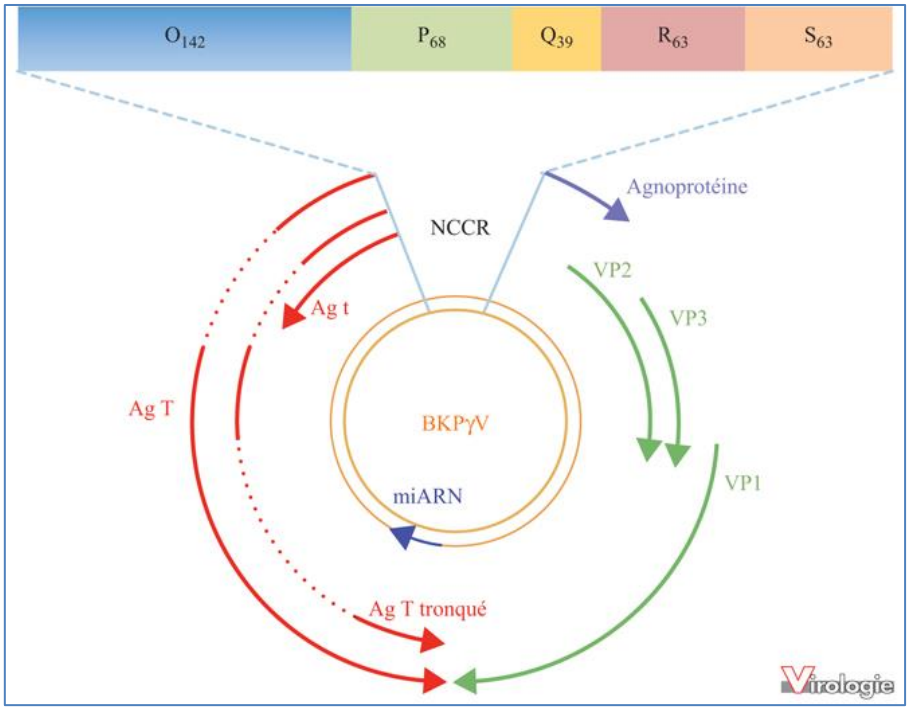



*Figure 5 : Représentation schématique du génome du BKPyV.*

Les parties pleines des flèches représentent les exons, les parties en pointillés les introns. Les blocs de séquences OPQRS correspondent à la forme archétype de la région régulatrice non codante NCCR (avec leur nombre de paires de bases correspondant) (3).

## 3. Cycle de réplication

Le cycle de multiplication du BKPyV commence par l'entrée du virus permise par les interactions gangliosides (acide sialique) / VP1 et par un mécanisme d'endocytose qui emprunte notamment la voie des cavéolines. Après internalisation par ces vésicules d'endocytose, les particules virales sont transportées via le réseau de microtubules jusqu'au réticulum

endoplasmique. Ce dernier va permettre l'initiation du processus de décapsidation. La particule virale est ensuite dirigée vers le noyau grâce aux sites de localisation nucléaire situés au niveau de VP2 et VP3. Le génome viral entre dans le noyau après décapsidation. La transcription débute par la région précoce (Agt et AgT) et se poursuit par l'initiation de la réplication virale. Les protéines de capside sont ensuite synthétisées à partir de la région tardive. Le cycle se termine par l'encapsidation et la libération des virions par lyse cellulaire (figure 6). Les enzymes cellulaires sont nécessaires aux étapes de transcription, traduction et réplication du génome viral car le BKPyV ne possède ni ADN polymérase ni ARN polymérase.

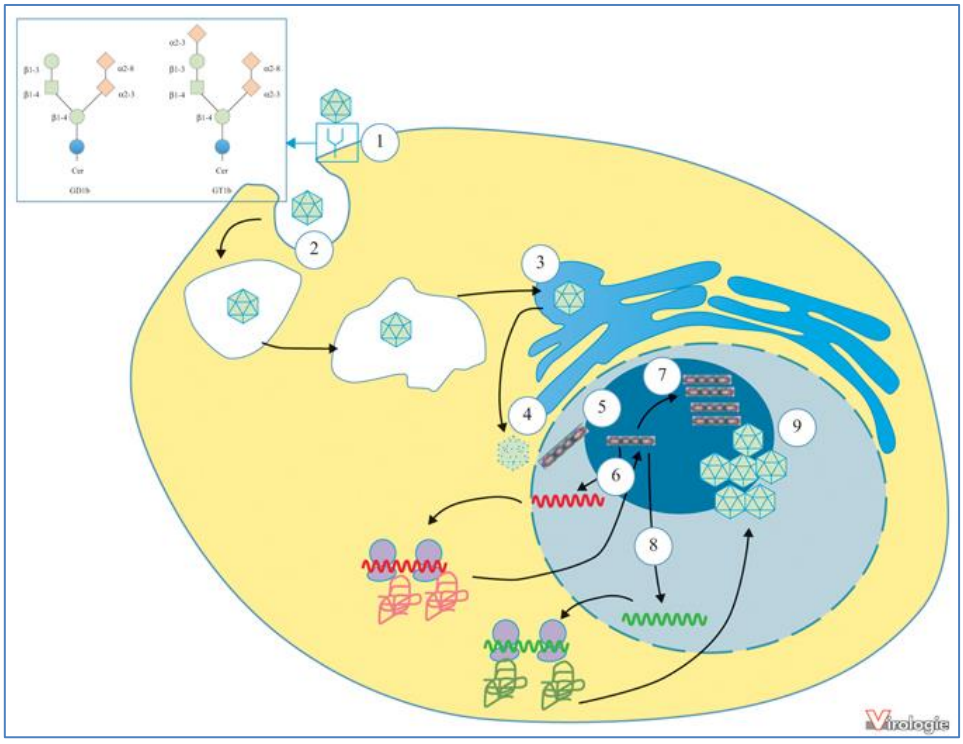



*Figure 6 : Cycle de multiplication du BKPyV.*

1. Attachement au récepteur cellulaire. 2. Internalisation par endocytose médiée par la voie des cavéolines. 3. Transfert du cavéosome vers le réticulum endoplasmique. 4. Décapsidation partielle et transfert du RE vers le cytoplasme. 5. Migration du génome viral au travers du pore nucléaire. 6. Première vague de transcription : gènes précoces, Ag t et AgT retournent dans le noyau pour s'associer au génome viral et aux éléments cellulaires nécessaires à la réplication du génome viral. 7. Réplication génomique virale. 8. Deuxième vague de transcription : gènes tardifs. 9. Assemblage des capsides autour des nouvelles molécules d'ADN double brin néoformées (3).

Le génome viral du BKPyV est capable de persister sous forme épisomale dans le noyau des cellules en tant que mini chromosome. Ceci permet au virus de se réactiver au cours de la vie de l'individu et notamment lors d'épisodes d'immunodépression. Les cellules concernées seraient principalement les cellules épithéliales de l'appareil rénal et urinaire.

## 4. Epidémiologie et répartition

Le BKPyV est un virus ubiquitaire. La séroprévalence dans la population générale est élevée, comprise entre 80 et 90% (figure 7). Des études ont montré que la rencontre avec les polyomavirus humains était précoce dans l'enfance avec des séroprévalences à l'âge de 10 ans proches de celles observées chez l'adulte (4) (5).

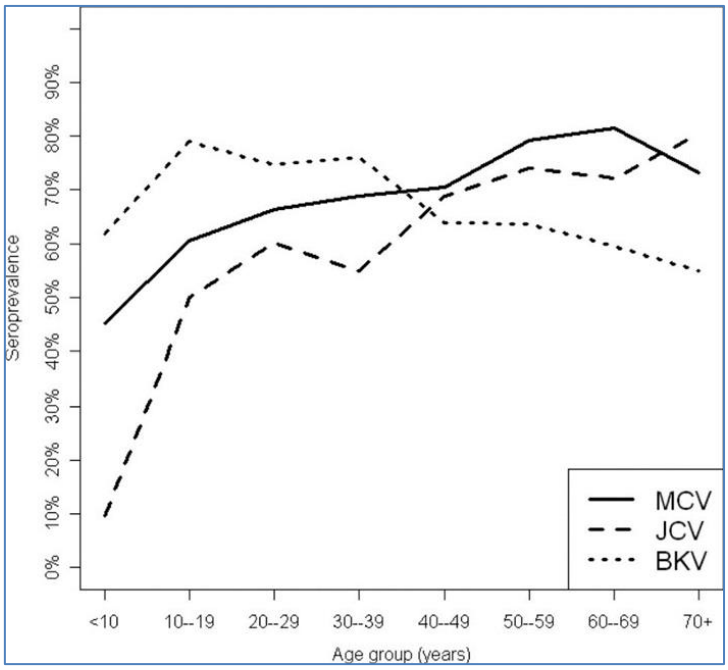



*Figure 7 : Séroprévalence des infections à BKPyV, MCPyV, JCPyV en fonction de l'âge.*

Données de séroprévalence d'une population de 945 individus (4).

La protéine VP1, constituant majoritaire de la capside virale, présente un polymorphisme génétique au niveau de la boucle BC qui permet de différencier différents génotypes : I, II, III, IV ainsi que différents sous-groupes dans les génotypes I (Ia, Ib1, Ib2, Ic) et IV (IVa1, IVa2, IVb1, IVb2, IVc1, IVc2). Les plus représentés dans le monde sont les génotypes I (80%) et IV (15%). Le génotype Ia est surtout retrouvé en Afrique alors que les sous-groupes Ib2 et IVc2 sont plutôt isolés en Europe. De nombreux sous-groupes de génotypes I et IV sont retrouvés en Asie (figure 8). A noter qu'on peut également isoler différents sous-groupes chez un même individu (6).

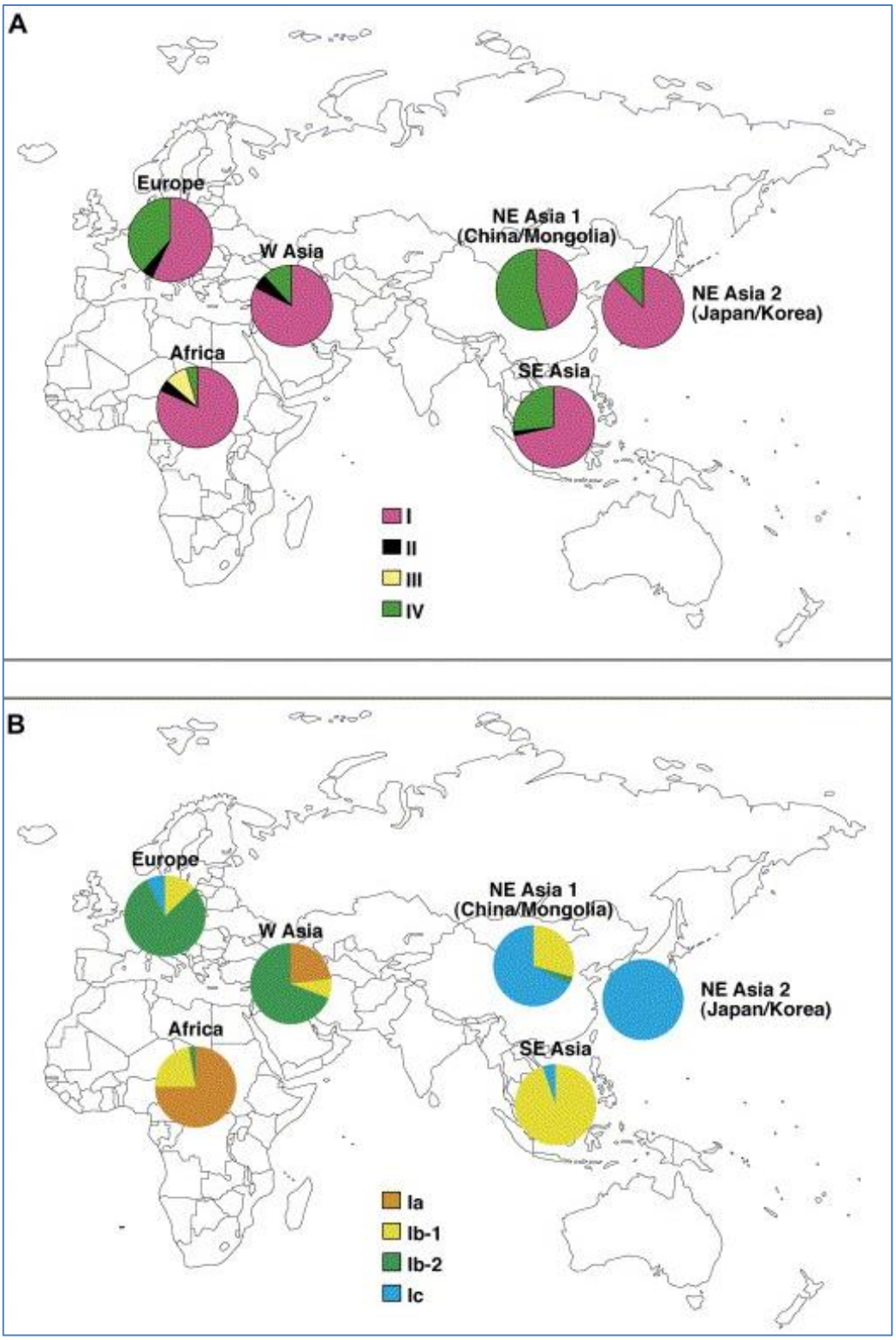



*Figure 8 : Répartition mondiale des génotypes de BKPyV en 2007 (6).*

### 5. Infection à BKPyV

La primo-infection à BKPyV est principalement asymptomatique et passe donc inaperçue la plupart du temps. Elle se déroule le plus souvent dans la petite enfance. Le virus reste ensuite latent dans le corps humain, il est alors en capacité de se réactiver au cours de la vie de l'individu.

Les cellules tubulaires rénales et les cellules épithéliales du tractus urinaire sont reconnues comme étant le site de persistance du virus. Les mécanismes de réactivation sont encore controversés mais l'immunodépression favorise largement la réplication virale. La prévalence de la virurie asymptomatique à BKPyV chez les individus sains est estimée à 7%.

Le mode de transmission du BKPyV est également peu connu. L'âge précoce de la séroconversion ainsi que la détection du génome viral au niveau de la salive et du tissu lymphoïde de la sphère orale sont en faveur d'une transmission principalement oro-pharyngée (7) (8). De plus, le virus est sécrété de façon intermittente dans les urines des individus infectés pouvant expliquer la contamination orale par les eaux ou les aliments souillés, d'autant plus que le génome viral est également retrouvé dans l'environnement (9). D'autres modes de transmission ont été décrits de façon plus anecdotique : la voie sanguine ou transplacentaire ainsi que les transplantations d'organes.

## II. Pathogénicité

### 1. Généralités

Le BKPyV est un virus ubiquitaire, à répartition mondiale, peu pathogène. C'est lors d'une immunodépression et notamment d'une greffe qu'il peut s'exprimer cliniquement et être responsable de lésions majoritairement au niveau du rein et du tractus urinaire. Ainsi, la réplication du BKPyV peut engendrer des néphropathies tubulo-interstitielles lors de transplantation rénale et des cystites hémorragiques à la suite de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

A la suite d'une transplantation rénale, 30 à 50% des receveurs vont développer une virurie à BKPyV dans les premiers mois suivant la greffe. Ceci serait dû principalement à la réactivation du virus dans le greffon du donneur (10). Cette virurie peut par la suite évoluer vers

une virémie puis vers une néphropathie tubulo-interstitielle à BKPyV (NBKV) qui survient chez 5 à 10% des greffés rénaux.

L'autre complication majeure liée à la réactivation du BKPyV est la cystite hémorragique chez les patients greffés de CSH. Elle survient chez 10 à 25% des patients dans les premières semaines suivant la greffe et présente une morbidité élevée (11). Cliniquement, elle se manifeste par une hématurie, une dysurie et des douleurs vésicales. Les lésions de la muqueuse vésicale seraient la conséquence de plusieurs mécanismes : les traitements d'induction cytotoxiques, la multiplication accrue du BKPyV exacerbée par l'immunodépression, ainsi que la réaction inflammatoire des lymphocytes T cytotoxiques lors de la reconstitution immunitaire (12).

La réactivation du BKPyV chez les greffés rénaux ou de CSH peut également être responsable de sténose urétérale. En se multipliant, le virus détruit les cellules épithéliales de l'uretère et engendre une fibrose. D'autres complications plus rares dues à une immunodépression profonde ont été décrites telles que des pneumopathies interstitielles ou encore des atteintes vasculaires disséminées (13) (14). Le rôle du BKPyV est également mis en cause dans le développement de certains cancers comme le cancer de la vessie ou le cancer de la prostate (15) (16) (17).

## 2. Néphropathie à BKPyV

### 2.1. Epidémiologie

La néphropathie à BKPyV (NBKV) est une infection opportuniste à tropisme rénal. Elle a été décrite en 1995 et correspond à une néphropathie tubulo-interstitielle qui survient dans les 12 à 24 mois suivant une transplantation rénale. Comme mentionné précédemment, 30 à 50% des transplantés rénaux vont développer une virurie à BKPyV. La réplication virale dans les cellules tubulaires rénales peut conduire à des lésions de la membrane basale et au passage du virus dans le compartiment sanguin. La virurie peut ainsi évoluer vers la virémie (dans 1/3 des cas environ) puis vers la NBKV. Cette dernière survient chez 5 à 10% des greffés rénaux (figure 9).

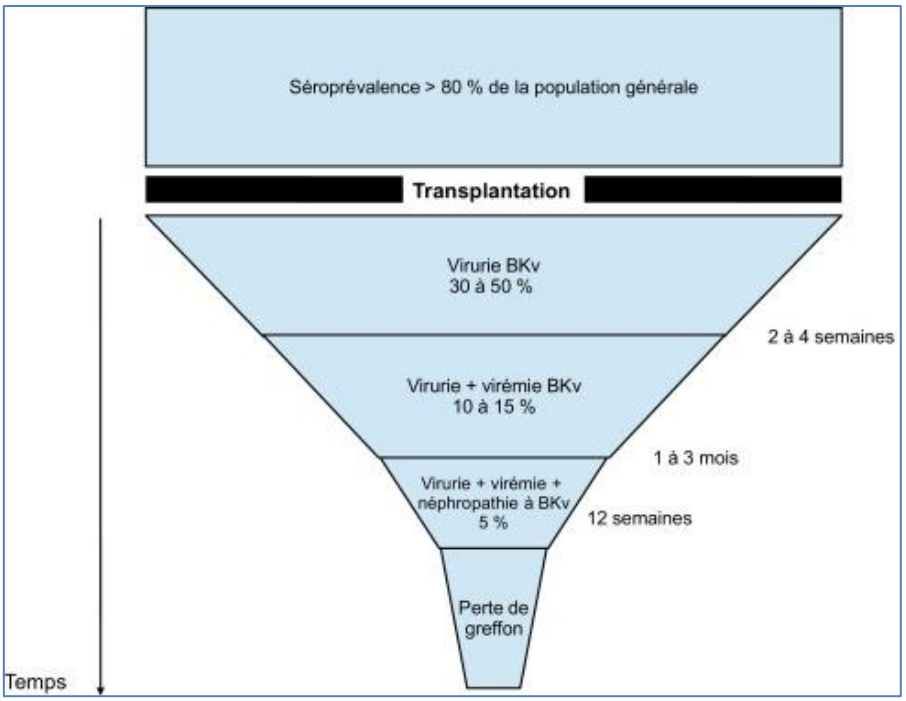



*Figure 9 : Evolution naturelle de l'infection à BKPyV après transplantation rénale (18).*

### 2.2. Mécanismes pathogènes

Dans des conditions d'inflammation ou d'immunosuppression, le BKPyV est capable de répliquer intensément. Cette réplication est responsable de dommages cellulaires au niveau des tubules rénaux et est à l'origine du développement de la néphrite tubulo-interstitielle.

La multiplication du virus dans les cellules du rein et plus particulièrement dans les cellules tubulaires proximales induit initialement une lyse cellulaire et une destruction de la membrane basale. L'afflux de cellules inflammatoires va ensuite favoriser la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire. L'ensemble de ces différents mécanismes engendre une dysfonction progressive du rein et aboutit *in fine* à la perte du greffon.

### 2.3. Diagnostic

Le diagnostic de confirmation de NBKV est un diagnostic histologique réalisé sur biopsie rénale. Les lésions de néphrite tubulo-interstitielle prédominent au niveau de la médullaire et touchent préférentiellement les tubes collecteurs et distaux. Elles correspondent à des inclusions virales intranucléaires dans les cellules épithéliales tubulaires associées à un infiltrat interstitiel de cellules inflammatoires (figure 10). La présence de ces infiltrats lympho-plasmocytaires est caractéristique de cette néphrite au début de son évolution. Selon la gravité, des lésions

d’atrophie tubulaire et de fibrose peuvent être présentes, classant la NBKV en 3 stades (A, B, C) (19). Il existe un risque de faux négatif (10 à 36,5%) lié au caractère focal de l’atteinte. A noter que l’infiltrat apparaît plus polymorphe dans la NBKV que dans le rejet de greffe. La détection des antigènes viraux est réalisée sur la biopsie rénale par marquage avec un anticorps anti-LT SV40 par immunohistochimie et permet de poser le diagnostic.

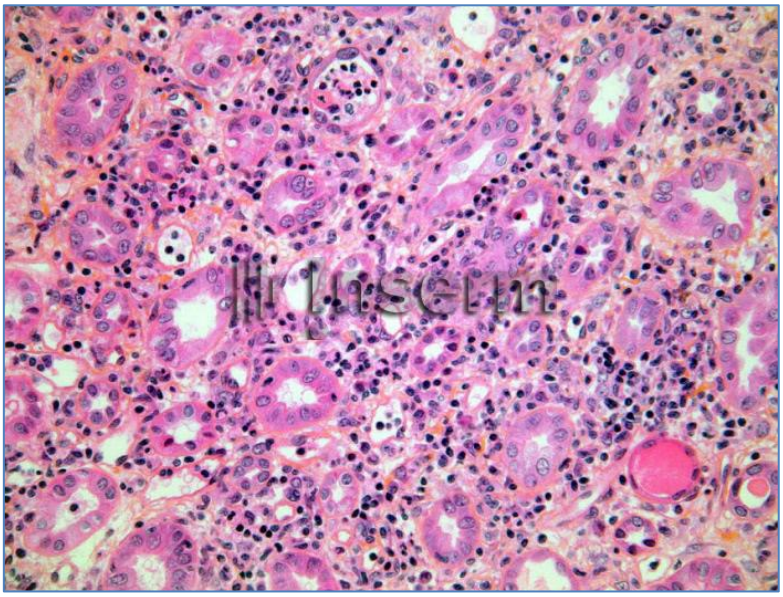


*Figure 10 : Coupe histologique de NBKPyV.*

Coupe histologique du rein présentant une néphropathie tubulo-interstitielle. Présence de nombreux lymphocytes (points noirs). Coloration HES (hématéine, éosine, safran). Microscopie optique réalisée par l'UMRS 1155 (source INSERM, Jouanneau C.).

Sur le plan cytologique, le prélèvement urinaire peut orienter le diagnostic. Des inclusions intranucléaires peuvent être mises en évidence dans les cellules urothéliales. Elles sont nommées « *Decoy cells* » et sont fortement évocatrices d’une réplication du BKPyV (figure 11). Elles correspondent à l’accumulation de virions nouvellement formés lors du cycle de réplication. Ces cellules sont ainsi nommées (Decoy = leurre) car elles peuvent être confondues avec des cellules malignes : leurs noyaux élargis et hyperchromatiques peuvent faire poser à tort le diagnostic de carcinome urothélial de haut grade.

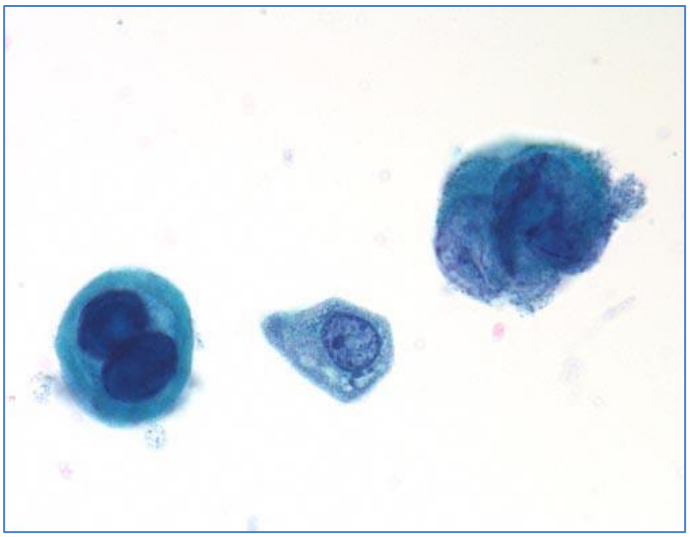


*Figure 11 : "Decoy cells" isolées dans les urines d'un patient.*

(http://pathology.jhu.edu/cytopath/masterclass/urine/benign/1uri14a.htm)

Des recommandations de la Société Américaine de Transplantation ont récemment été publiées sur les données actuelles concernant la NBKV (20). Elles définissent notamment des recommandations pour le diagnostic clinique et la prise en charge thérapeutique (tableau II).

*Tableau II : Dépistage, diagnostic et recommandations de traitement pour la réplication du BKPyV et la NBKV (20).*

| | | **NBKV : DIAGNOSTIC CLINIQUE** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **ECHANTILLON** | **MARQUEURS** | **Possible** | **Probable** | **Présomptif** | **Prouvé** |
| Urine | Virurie Ht niveau<br>- *Decoy cells*<br>- ADN BKPyV >7log10 copies/mL<br>- VP1 mARN >6,5log10 copies/mL | + | + | + | + |
| Plasma | Virémie<br>- >3log10 copies/ mL<br>- >4log10 copies/mL (↑ en 3 semaines) | - | **+ (3log)** | **+ (4log)** | + |
| Biopsie | NBKV | - | - | - | + |
| **TRAITEMENT** | Recommandations | **Non** | **(Oui)** | **Oui** | **Oui** |

## 2.4. Facteurs de risque de NBKV

Les facteurs de risque de NBKV associent, comme souvent dans les infections à virus persistants, des facteurs liés au receveur (hôte), liés au greffon, et liés au virus lui-même (20).

### *2.4.a. Facteurs liés à l'hôte et/ou au greffon*

Les principaux facteurs de risque liés à l'hôte sont l'intensité de l'immunodépression et le type de traitement immunosuppresseur. Les traitements immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés dans un contexte de greffe rénale sont le tacrolimus, la cyclosporine et le mycophénolate mofétil (MMF) en association avec les corticostéroïdes. La stratégie thérapeutique immunosuppressive lors de transplantation d'organe s'est développée durant les vingt dernières années, permettant ainsi la réduction de l'incidence de rejet de greffe mais augmentant par conséquent les risques infectieux. En inhibant la réponse immunitaire du receveur, sa capacité à réagir face aux pathogènes éventuels est elle aussi amoindrie et expose le patient à de graves complications infectieuses. Ceci explique en partie l'augmentation de l'incidence des NBKV au cours des dernières années (21).

D'autres facteurs pouvant favoriser la progression vers la NBKV ont été décrits (22). Ils peuvent être liés au donneur, au receveur ou à la prise en charge post-transplantation. Les facteurs de risque liés au donneur sont un temps prolongé d'ischémie froide, la présence de titres élevés d'anticorps reflétant une exposition récente au BKPyV ainsi que le *mismatch* HLA. Ceux liés aux receveurs sont le sexe masculin, l'âge lors de la greffe et un taux faible d'anticorps anti-BKPyV (figure 12).

L'impact du système immunitaire et de ses polymorphismes génétiques sur le développement de cette pathologie est encore incomplètement connu. L'identification de ces facteurs de risque est difficile car il est nécessaire de prendre en compte à la fois le patrimoine génétique du donneur et de l'hôte receveur ainsi que le matériel génétique du virus.

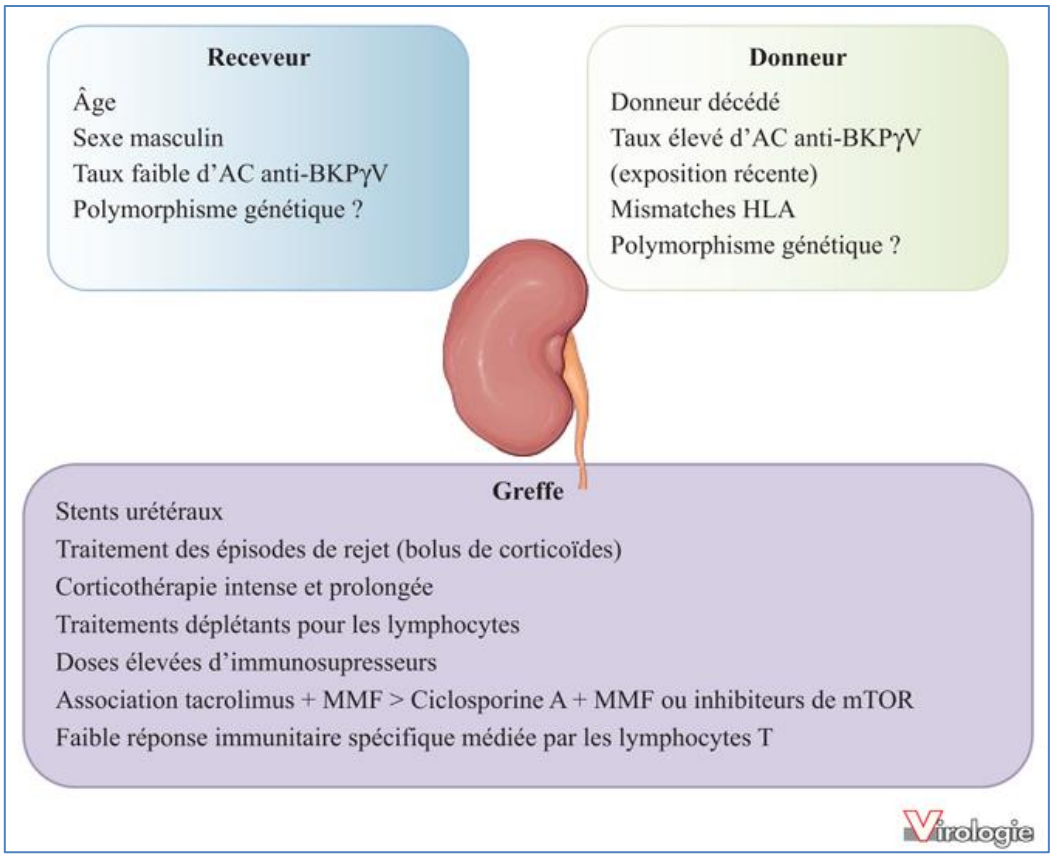



*Figure 12 : Facteurs de risque d'évolution vers une néphropathie à BKPyV en transplantation rénale (3).*

### *2.4.b. Facteurs intrinsèques au virus*

La physiopathologie de la NBKV reste incomplètement connue. L'association entre des modifications génétiques virales et un pouvoir pathogène accru du BKPyV reste à prouver. En effet, il se pourrait que des souches virales plus virulentes soient retrouvées dans certains compartiments tissulaires et notamment le rein. Ces modifications génétiques concerneraient principalement le gène codant pour la protéine VP1 et la région régulatrice NCCR (figure 13)(23).

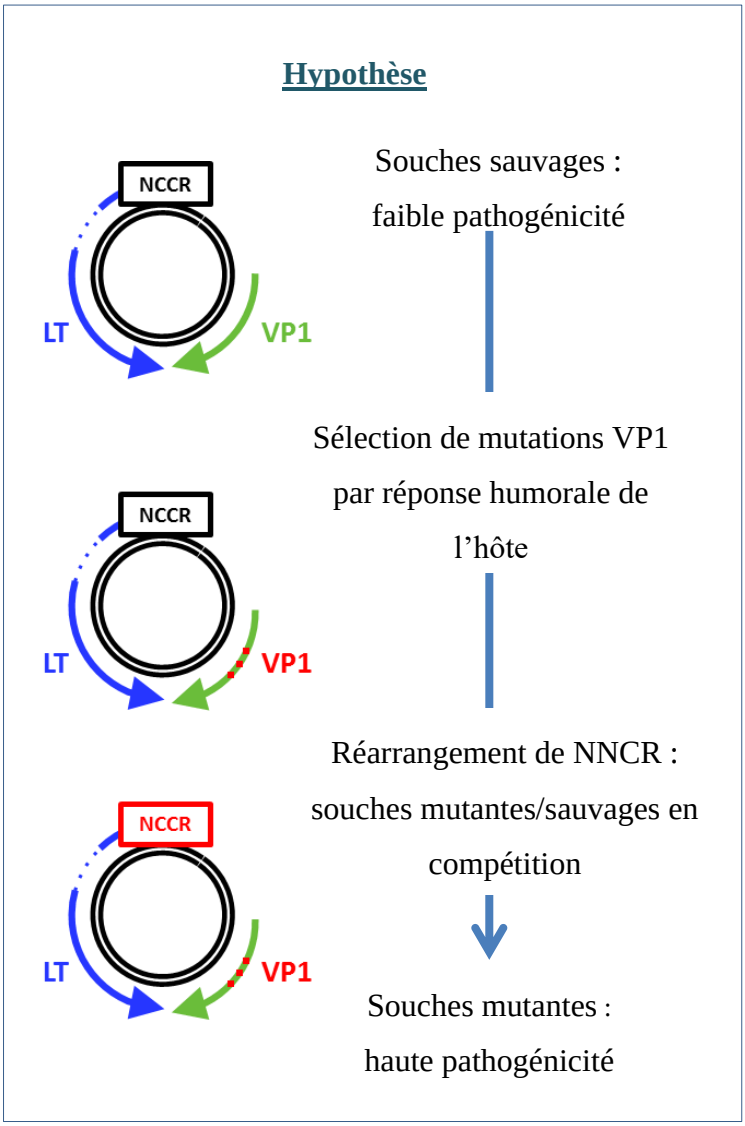



*Figure 13 : Modifications génétiques et virulence des souches du BKPyV (23).*

Pour rappel, la protéine majoritaire constituant la capside du BKPyV est VP1. La partie hypervariable (TR) de la protéine VP1 se situe au niveau de la boucle BC, qui est le lieu des interactions avec les récepteurs cellulaires. Le gène codant pour la protéine VP1 peut être le lieu de mutations ponctuelles qui touchent majoritairement les AA 60 à 84 de la région TR de VP1 (24). Ces mutations pourraient être à l'origine d'une virulence accrue du BKPyV par échappement immunitaire ou par tropisme cellulaire modifié (25).

La région régulatrice NCCR, composante du génome viral**,** est une région clé de 400 pb hébergeant des séquences nécessaires pour la multiplication virale. Elle contient l'origine de la réplication (ori), les sites d'initiation de la transcription des gènes précoces et tardifs, les sites de fixation pour l'antigène grand T nécessaires à la synthèse de l'ADN ainsi que des sites de fixation pour des facteurs de transcription cellulaire (figure 14). Elle est aussi susceptible de

subir des modifications génétiques à type d'insertions-délétions permettant de différencier les souches dites « archétypes » des souches réarrangées (26).

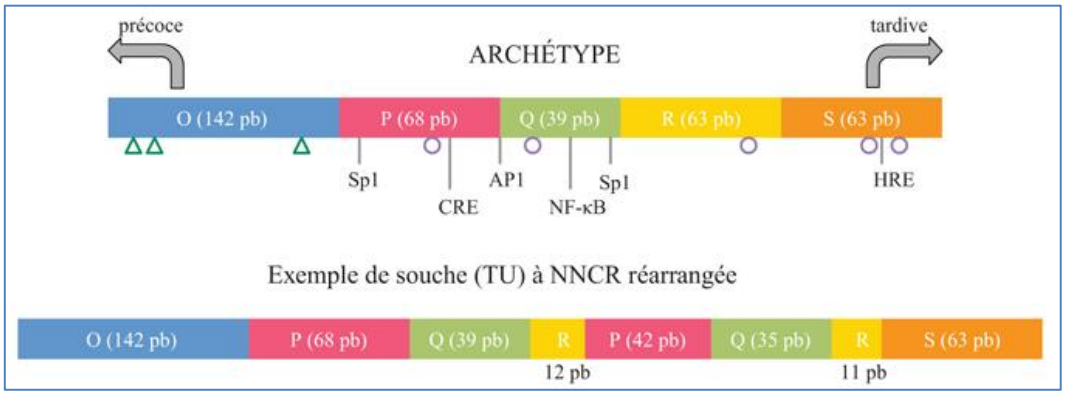



*Figure 14 : Région NNCR archétype et réarrangée.*

La NCCR archétype comprend un exemplaire de chacun des blocs O, P, Q, R et S. Les sites de liaison aux antigènes T sont représentés par des triangles verts et les sites de liaison pour NF1 sont symbolisés par des ronds violets. Les autres sites de liaison sont désignés par leur nom à l'extrémité des traits gris. CRE = cAMP response element, HRE = hormonal response element (27).

Ces réarrangements seraient potentiellement liés à des taux plus élevés de réplication virale dans le rein et pourraient jouer un rôle dans le développement des NBKV (23).

## 2.5. Traitement

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique contre ces complications, ni thérapeutique ni préventif. Un suivi de la virémie chez les patients à risque peut permettre une détection de la réplication du BKPyV et ainsi une prise en charge plus rapide. La réduction de l'immunodépression reste la principale stratégie thérapeutique malgré l'augmentation du risque de rejet de greffe. Elle est mise en place lorsque le diagnostic de NBKV est prouvé par l'immuno-histochimie (traitement curatif) ou lorsqu'il est probable (traitement préemptif) (tableau II). Les enjeux sont majeurs : éviter l'apparition ou l'évolution de la NBKV tout en prévenant le rejet du greffon.

L'utilisation de molécules antivirales en association avec une modulation du traitement immunosuppresseur est aujourd'hui à l'étude. Plusieurs molécules ont été testées sans avoir montré de réelle efficacité : le cidofovir avec une efficacité qui reste modeste et une toxicité élevée, le léflunomide et l'everolimus deux immunosuppresseurs qui ont prouvé leur efficacité sur des petites séries mais qui sont en cours d'évaluation par des essais randomisés. Enfin, les

immunoglobulines par voie intraveineuse, source d'anticorps neutralisants anti-BKPyV, pourraient être une alternative en complément de la réduction de l'immunosuppression (28). Une étude multicentrique (21 CHU participants, PHRC National) visant à évaluer l'administration de ces anticorps en prévention chez les greffés de rein à risque de développer une NBKV est actuellement en cours.

## III. Polyomavirus BK et système immunitaire

Des progrès ont été réalisés ces dernières années concernant la compréhension de la pathogénèse des infections opportunistes en transplantation. Cependant, la physiopathologie de la NBKV reste encore incomplètement connue. Une meilleure connaissance des interactions entre le système immunitaire de l'hôte et le BKPyV pourrait nous aider à identifier de nouveaux facteurs de risque.

### 1. Immunité innée

La réponse immunitaire innée est la première barrière essentielle pour lutter contre les infections virales. Elle fournit une réponse immédiate en attendant que l'immunité adaptative devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes moléculaires via le complément, les cytokines et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation ainsi que des mécanismes cellulaires via les polynucléaires, les lymphocytes Natural Killer (NK) et les macrophages.

Lors d'une infection, la détection du génome viral après entrée dans la cellule va induire la production d'interférons ainsi que la traduction de gènes stimulés par les interférons (*interferon-stimulated genes* [ISG]) qui vont être responsables d'un état cellulaire anti viral. Dans l'infection à BKPyV, l'interféron gamma est une cytokine qui permettrait d'inhiber la réplication virale dans les cellules tubulaires rénales (29). Il pourrait jouer également un rôle dans la transcription virale mais le mécanisme responsable est encore inconnu à ce jour. L'impact de l'infection à BKPyV sur l'expression des ISG est également peu décrit.

De plus, l'inflammation retrouvée dans les lésions de NBKV pourrait être liée à l'activation des récepteurs intra-cellulaires de l'immunité innée tels que TLR3 (*Toll-like receptor 3*) et RIG-1 (*Rétinoic acid-inducible gene-I*) (30). Le rôle majeur de ces récepteurs passe par la reconnaissance des ARN mais le mécanisme en jeu dans les infections à BKPyV reste à élucider.

Sur le plan cellulaire, les lymphocytes NK jouent un rôle important. Leurs fonctions sont contrôlées par des récepteurs inhibiteurs et activateurs dont les gènes sont très polymorphes. Parmi les récepteurs NK, on distingue les récepteurs de type immunoglobuline dont les récepteurs KIR (Killer cell immunoglobulin-like-receptors), des récepteurs de type lectine C dont CD94/NKG2 (Natural Killer Group 2). Ces deux groupes de récepteurs ont pour ligand les molécules HLA de classe I et jouent un rôle important dans les réponses antivirales. Le récepteur NKG2D qui fait partie de la famille des récepteurs CD94/NKG2 interagit avec une protéine apparentée aux molécules HLA de classe I, la molécule MICA. Elle est exprimée par les cellules de l'organisme dans des situations de stress et peut modifier la réponse immunitaire antivirale selon son polymorphisme. Ces données sont développées dans la deuxième partie de ma thèse.

Les cellules dendritiques pourraient également jouer un rôle au cours des infections à BKPyV mais peu d'investigations ont été réalisées à ce jour. Une étude a montré des taux de cellules dendritiques pré-greffe plus faibles chez les patients ayant développé une virémie à BKPyV après la transplantation (31). Des études complémentaires sur un plus grand nombre d'individus sont nécessaires afin de mieux définir l'impact d'un déficit quantitatif en cellules dendritiques sur l'infection.

## 2. Immunité adaptative

Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B (LB) et lymphocytes T (LT). Ils participent à l'immunité humorale (LB) et cellulaire (LT). Ils sont capables de reconnaître spécifiquement des antigènes via leurs immunorécepteurs de type BCR (*B-cell receptor*) ou TCR (*T-cell receptor*).

### 2.1. Immunité humorale

La séroprévalence de l'infection à BKPyV est très élevée. La majorité des primo-infections a lieu dans la jeune enfance, avec un pic de séroprévalence chez les adolescents ou chez les jeunes adultes. La réponse humorale visant le BKPyV est principalement dirigée contre la protéine VP1 et dans une moindre mesure contre l'AgT. Comme mentionné auparavant, les génotypes de BKPyV sont définis par les polymorphismes de séquence de la boucle BC situés au niveau de VP1. La réponse neutralisante contre les différents génotypes du BKPyV a été le

sujet de plusieurs études qui ont montré que les différents génotypes se comportent comme des sérotypes neutralisants distincts (32), (33).

Le rôle de la réponse humorale contre le BKPyV a longtemps été considéré comme négligeable car les observations montraient que la pathologie se développait aussi bien chez les patients séropositifs que séronégatifs. Au début des années 2000, des études menées sur des enfants transplantés rénaux ont montré que l'absence ou un titre faible d'anticorps anti-BKPyV chez le receveur étaient associés à un risque de développer une pathologie à BKPyV (34), (35). Chez l'adulte, le statut sérologique du donneur a été associé à un risque de réplication post-greffe (36), spécifiquement si le taux d'anticorps anti-BKPyV chez le donneur était élevé et le taux chez le receveur faible (37). Cependant, ces études ont utilisé des techniques ELISA ciblant le génotype I. Or, comme mentionné précédemment, il a été montré que les anticorps neutralisants étaient spécifiques des génotypes. Les infections à BKPyV post-greffe rénale sont représentées soit par des primo-infections chez le receveur (donneur séropositif/receveur séronégatif), soit par des réactivations (donneur séronégatif/receveur séropositif) ou encore par des surinfections/réactivations (donneur séropositif/receveur séropositif). Lors de la transplantation, le patient est donc capable de se réinfecter par de nouveaux génotypes et notamment le génotype du virus présent dans le greffon du donneur. Une étude a justement montré que la réplication virale était majoritairement due au virus du donneur et non à celui du receveur (38). L'immunité humorale anti-BKPyV préexistante chez le receveur adulte ou enfant semble donc jouer un rôle protecteur contre les infections à BKPyV après transplantation rénale.

Mais quel est le rôle réel de la réponse humorale sur la réplication virale ? Selon certains auteurs, la diminution de la réplication du BKPyV pourrait être liée à l'augmentation du titre d'anticorps chez le receveur suggérant que cette réponse humorale participerait à la résolution de l'infection (39). Pour d'autres, elle ne serait qu'un marqueur de l'intensité de la réplication virale (40).

### 2.2. Immunité cellulaire

Les complications liées à la multiplication du BKPyV dans l'organisme se produisent principalement chez les patients sous traitements immunosuppresseurs. Ces traitements ciblent la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T suggérant un rôle crucial de cette dernière dans le contrôle de la réplication du virus.

Chez l'immunocompétent, la fréquence des lymphocytes T spécifiques du BKPyV est moins importante que celle des lymphocytes T dirigés contre d'autres virus capables de se

réactiver en contexte d'immunodépression (CMV et EBV principalement). Ceci pourrait être expliqué par la réactivation limitée du BKPyV au site de persistance du virus (cellules tubulaires rénales) avec peu de passage systémique. Les LT dirigés contre l'EBV et le CMV peuvent représenter jusqu'à 10 à 20% des lymphocytes circulants tandis que la proportion de LT dirigés contre le BKPyV représente moins de 1% de la population lymphocytaire. De plus, la réponse spécifique anti-BKPyV serait maximale chez l'adulte jeune immunocompétent entre 20 et 30 ans (41).

Au cours des premiers mois post-transplantation rénale, la réponse T spécifique anti-BKPyV reste faible en dehors de toute réplication virale (42). Des études cas témoins ont montré une réponse cellulaire T anti-BKPyV augmentée chez les patients en phase de contrôle de l'infection (quand la virémie diminue), en comparaison avec la réponse mesurée chez des patients avec une réplication intense ou une NBKV prouvée (43). La réponse lymphocytaire T évoluerait donc à l'inverse de la virémie prouvant ainsi son importance dans le contrôle de la réplication virale (44). Chez l'immunocompétent, la réponse lymphocytaire T CD4 semble majoritaire comparée à la réponse T CD8 (45). En contexte de transplantation rénale, les deux populations lymphocytaires T semblent jouer un rôle dans la clairance virale. En effet, la présence de taux élevés de Lymphocytes T CD4 anti-BKPyV et d'une réponse T CD8 cytotoxique efficace seraient associés à une clairance virale plus rapide (46) (47).

# NEPHROPATHIE A BKPYV - PREDISPOSITIONS GENETIQUES DE L'HOTE

Cette partie bibliographique a pour but de présenter les connaissances actuelles sur le sujet « Infections à BK virus chez les transplantés rénaux, prédispositions génétiques de l'hôte ». Il s'agit d'une étape importante de ce travail. Je me suis appuyée sur la base de données bibliographiques PubMed. Afin de sélectionner les articles pertinents, j'ai utilisé des mots clés me permettant de visualiser le plus grand nombre d'articles disponibles : « BK virus », « polyomavirus BK », « BKPyV », « néphropathie à BKPyV », « susceptibilités génétiques », « prédispositions génétiques », « système HLA », « lymphocytes Natural Killer », « gènes KIR » ... A partir de cette requête, j'ai choisi les études traitant des susceptibilités génétiques de l'hôte face à l'infection à BKyV dans le contexte des greffes rénales. Au total, 12 études ont été sélectionnées. Celles-ci correspondent à des travaux publiés entre 2005 et 2019 et principalement réalisés sur de petites ou moyennes cohortes allant de quelques dizaines à quelques centaines de couples donneurs/receveurs. De plus, elles sont majoritairement rétrospectives. Aucune étude à grande échelle avec des techniques de séquençage génome entier (GWAS) n'a pour le moment été réalisée. Les études publiées portent principalement sur des recherches génétiques spécifiques qui s'intéressent aux combinaison génétiques KIR/KIR ligands et aux polymorphismes des gènes HLA. Elles sont présentées ci-dessous en deux parties : celles portant sur les gènes KIR et leurs ligands puis les études portant sur les prédispositions HLA.

## I. Polymorphisme KIR et infection BKPyV

### 1. Lymphocytes Natural Killer (NK)

Les cellules Natural Killer ou lymphocytes Natural Killer (NK) sont des acteurs clés dans l'immunité cellulaire innée. Ce sont de grands lymphocytes riches en granules lytiques qui ne possèdent pas de récepteurs spécifiques génétiquement réarrangés contrairement aux lymphocytes B et aux lymphocytes T. De ce fait, ils assurent une activité cytotoxique non spécifique en libérant leurs granules cytoplasmiques (perforines et granzymes) dans le but d'éliminer les cellules tumorales ou les cellules infectées par des microorganismes. Ils peuvent également induire ou inhiber l'inflammation en apportant de l'aide pour recruter et activer d'autres cellules de l'immunité.

## 2. Rôle des lymphocytes NK

Les lymphocytes NK font partie de la première ligne de défense de l'organisme. Leur rôle majeur est de tuer spécifiquement les cellules infectées par des microorganismes pathogènes ou les cellules ayant subi une modification tumorale. Les lymphocytes NK ont également un rôle de modulation de l'immunité en synthétisant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN-γ et le TNF-α mais aussi immunosuppressives comme l'IL-10 ou le TGF-β, des chimiokines (CCL2-5, XCL1, CXCL8) et des facteurs de croissance (GM-CSF, G-CSF) (48). Par la sécrétion de telles molécules, les lymphocytes NK influencent l'orientation de la réponse immunitaire à la fois innée et adaptative (lymphocytes T et lymphocytes B).

L'activité effectrice des lymphocytes NK est modulée par des récepteurs inhibiteurs et activateurs dont l'expression est clonale et dont les gènes sont polymorphes. Cette variété de récepteurs est responsable de plusieurs mécanismes de reconnaissance et de réponse face aux cellules cibles.

On identifie les récepteurs KIR (*Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*) qui ont pour ligands certaines molécules HLA de classe I. Ces dernières sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et semblent jouer un rôle important dans la réponse immune antivirale. C'est via ce mécanisme que les lymphocytes NK ont la capacité de reconnaître le soi du non soi. L'hypothèse de l'activation des lymphocytes NK par la reconnaissance du *missing-self*, ou soi manquant a été émise dans les années 1990 (49), (50). D'après cette théorie, ils sont en capacité de reconnaître une expression altérée des molécules HLA de classe I à la surface des cellules, phénomène qui intervient lors des processus de transformation tumorale ou lors d'infections virales. L'absence de reconnaissance des molécules HLA de classe I du soi par les KIR inhibiteurs conduit à l'activation des lymphocytes NK. Cela explique également la tolérance des lymphocytes NK face aux cellules saines du soi qui expriment les molécules HLA de classe I (figure 15). Par ce mécanisme, les lymphocytes NK jouent un rôle majeur en transplantations rénales et en greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) par la reconnaissance de molécules HLA de classe I altérées ou différentes du soi (dans un contexte de greffes non-HLA compatibles). En réalité, l'activation des cellules NK est la conséquence de la perte de l'engagement des récepteurs inhibiteurs avec les molécules HLA de classe I, mais également des interactions ligands / récepteurs inhibiteurs et activateurs.

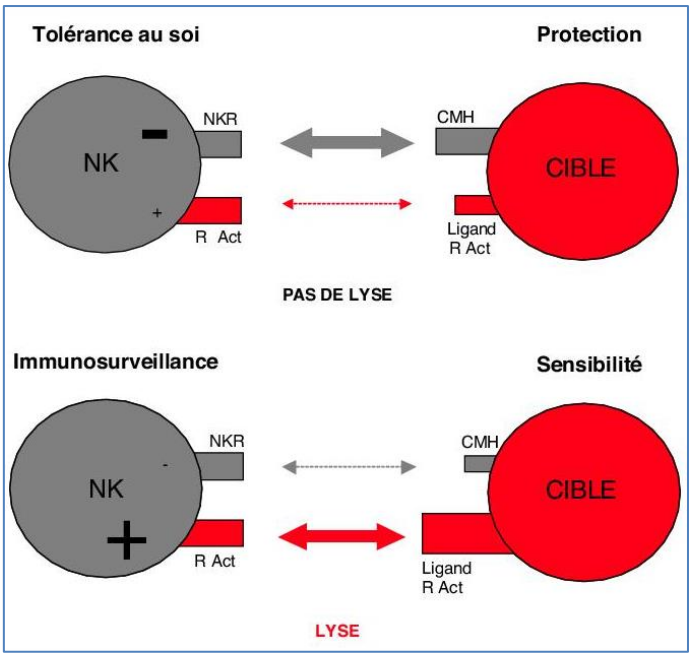



*Figure 15: Résumé des mécanismes d'activation des lymphocytes NK (51).*

Les récepteurs des lymphocytes NK sont également capables d'interagir directement avec les antigènes issus d'agents pathogènes présentés par les cellules infectées ou encore de reconnaître des molécules exprimées par les cellules en situation de stress telle que la protéine MICA (cf. partie MICA et BKPyV) (52). Additionnellement à ces différents mécanismes responsables de lyse spontanée, les lymphocytes NK ont une fonction de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). L'expression du récepteur CD16 leur permet de reconnaître une cible recouverte d'anticorps spécifiques et ainsi d'activer leurs fonctions cytotoxiques.

## 3. Récepteurs NK et ligands

Lors de la rencontre entre le récepteur NK et son ligand, l'intégration des signaux perçus via les récepteurs activateurs et inhibiteurs va déterminer l'activation cellulaire ou non. Les récepteurs exprimés diffèrent d'un lymphocyte NK à l'autre, ce qui définit donc un répertoire de cellules très hétérogènes capables de réagir différemment face aux dangers. Une étude réalisée en 2013 a évalué qu'entre 6000 et 35000 sous-populations de lymphocytes NK pourraient circuler chez un même individu (53)

La plupart des récepteurs des lymphocytes NK sont codés par deux grands complexes génétiques : *Leukocyte Receptor Complex* (LRC) qui contient les gènes qui codent pour les récepteurs de la superfamille des Immunoglobulines (**KIR**, ILT, Nkp46) et *Natural Killer*

*Complex* (NKC) qui codent pour des récepteurs de la famille des lectines de type C (CD94**, NKG2**). Il existe également une autre catégorie de récepteurs NK appelée *Natural Cytotoxicity Receptors* (NCR). Ces derniers sont tous activateurs mais n'interagissent pas avec les molécules HLA de classe I. Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux récepteurs KIR et aux récepteurs NKG2 dont les rôles semblent majeurs dans le contexte des infections par le BKPyV.

### 3.1. Récepteurs KIR et ligands

Les récepteurs **KIR** sont des récepteurs de la superfamille des immunoglobulines. Ils sont exprimés au niveau de la membrane cytoplasmique des lymphocytes NK et de certaines sous-populations lymphocytaires T. Ces récepteurs sont capables de transduire un signal inhibiteur (KIRi) ou activateur (KIRa) selon les motifs qu'ils portent au niveau de leur queue intracytoplasmique. Ils peuvent posséder deux (KIR2D) ou trois (KIR3D) domaines extracellulaires. La queue cytoplasmique des KIR inhibiteurs est longue (*Long*, L ; KIR2DL, KIR3DL) et est pourvue de deux motifs *Immnunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif* (ITIM) tandis que celle des KIR activateurs est courte (*Short*, S ; KIR2DS, KIR3S) et s'associe à la protéine adaptatrice DAP12 qui présente un motif *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif* (ITAM) (figure 16).

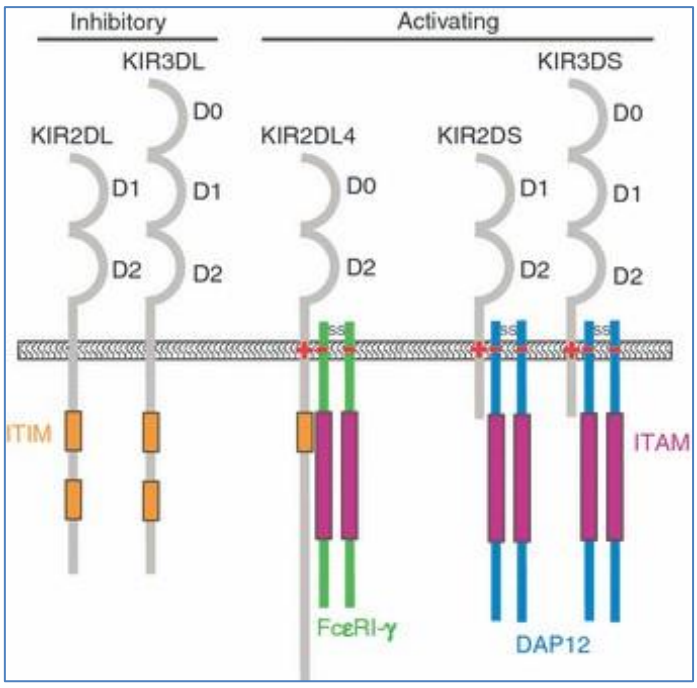



*Figure 16 : Structure des KIR inhibiteurs et activateurs (54).*

Quinze gènes (2DL1- 4, 2DL5A et B, 2DS1-5, 3DL1- 3 et 3DS1) et deux pseudogènes (2DP1, 3DP1) codent pour les récepteurs KIR. Ils se trouvent sur une région de 100 à 200kb au niveau du chromosome 19q13.4. Le contenu en gènes KIR est soumis à une variabilité interindividuelle. Le locus KIR est donc très polymorphe. Additionnellement, un polymorphisme important au niveau allélique a été défini en particulier pour les gènes KIR inhibiteurs (plus de 1000 allèles décrits). Ce polymorphisme allélique KIR peut impacter sur l'expression et la fonction des récepteurs KIR. Ainsi, la fréquence des allèles et des génotypes KIR ainsi que les combinaisons de récepteurs KIR inhibiteurs et activateurs sont variables entre les individus et selon les populations.

Quatre gènes sont toujours présents et délimitent deux régions variables : la région centromérique (Cen) et la région télomérique (Tel). Le gène KIR3DL3 se trouve à l'extrémité centromérique, le gène KIR3DP1 est positionné en région centrale et les gènes KIR2DL4 et KIR3DL2 à l'extrémité télomérique. Les principaux KIR inhibiteurs sont : KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3 (KIR2DL2 et 2DL3 sont des allèles du même gène) et les principaux KIR activateurs sont KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, 1D, 2DS5, 3DS1.

Des études familiales ont permis de mettre en évidence deux haplotypes KIR : A et B, dont la composition ainsi que le nombre en gènes KIR est très variable d'un individu à l'autre. L'haplotype A présente en plus des 4 gènes KIR toujours présents les gènes KIR2DL1, 2DL3, 3DL1, 2DS4 et 2DP1. On retrouve uniquement le gène KIR2DS4 et/ou son variant 1D comme seul gène KIR activateur (1D correspond à un allèle KIR2DS4 non exprimé). L'haplotype B est doté d'une plus importante variabilité et présente un ou plusieurs des gènes suivants : 2DL2, 2DL5A et 2DL5B, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5, 3DS1 (tableau III). La combinaison des haplotypes KIR A et B permet de définir différents génotypes KIR : AA, AB, BB. A noter que les haplotypes KIR A et B présentent des motifs distinctifs au niveau de leur région centromérique (Cen) et télomérique (Tel). Par conséquent, ils peuvent être classés selon les motifs KIR centromériques (cenAA, cenAB, cenBB) et télomériques (telAA, telAB,telBB) qu'ils possèdent (55).

*Tableau III : Haplotypes KIR les plus représentés dans la population (56).*

| **Haplotypes** | **KIRs inhibiteurs spécifiques** | **KIRs activateurs spécifiques** |
|---|---|---|
| **A** | 2DL1, 2DL3, 3DL1 | 2DS4, (1D) |
| **B** | 2DL1, 2DL2, 2DL5A, 2DL5B | 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5, 3DS1 |

Les récepteurs KIR reconnaissent les molécules HLA de classe I (figure 17). Les récepteurs KIR inhibiteurs incluent KIR2DL2/3, KIR2DL1 et KIR3DL1. Ils reconnaissent respectivement les molécules HLA-C du groupe C1 et C2 et les molécules HLA-A et HLA-B portant l'épitope Bw4 (56). Les ligands C1 et C2 se différencient par l'acide aminé qu'ils portent en position 80 : asparagine pour le ligand C1 et lysine pour le ligand C2. Le récepteur KIR3DL2 reconnaît les molécules HLA-A3 et A11 (57), (58). Quant au KIR2DL4, il reconnaît la molécule HLA de classe I non classique HLA-G (59) (tableau IV). Les KIR activateurs incluent KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5 et KIR3DS1. Les ligands des récepteurs KIR activateurs sont moins bien caractérisés que ceux des KIR inhibiteurs à l'exception de KIR2DS1 qui reconnaît les molécules HLA-C du groupe C2 comme son homologue inhibiteur KIR2DL1. Le récepteur KIR3DS1 serait un ligand potentiel pour la molécule HLA-Bw4 associée à certains peptides VIH. La molécule HLA-F récemment décrite, pourrait également être un ligand pour KIR3DS1 (60) (61).

*Tableau IV : Résumé des ligands des KIR inhibiteurs (63).*

| KIR | GROUPE DE LIGAND HLA |
|---|---|
| KIR2DL1, KIR2DS1 | HLA-C2 |
| KIR2DL2, KIR2DL3 | HLA-C1 |
| KIR3DL1, (KIR3DS1?) | HLA-Bw4 |
| KIR3DL2 | HLA-A*03, HLA-A*11 |
| KIR2DL4 | HLA-G |

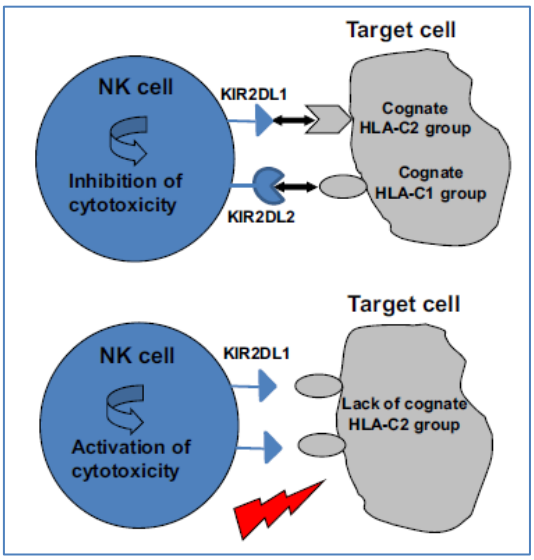



*Figure 17: Mécanismes d'activation des lymphocytes NK.*

Exemple du récepteur inhibiteur KIR2DL1 et de son ligand HLA-C2 *(62)*.

Les récepteurs KIR sont impliqués dans plusieurs mécanismes : la reconnaissance du soi manquant, l'éducation et la tolérance des lymphocytes NK. L'activité cytolytique des lymphocytes NK dépend de l'interaction des récepteurs KIR inhibiteurs avec leurs ligands spécifiques correspondant aux molécules HLA de classe I. C'est ce qu'on appelle l'éducation des lymphocytes NK (63). Pour être fonctionnellement éduquées à tuer les cellules cibles, elles doivent avoir rencontré leur ligand HLA de classe I. Par exemple, les lymphocytes NK KIR2DL1+ vont être éduqués uniquement chez un individu C2+. Chez un individu C1+ (donc C2-), les lymphocytes NK KIR2DL1+ peuvent être présents mais ne seront pas fonctionnels. En pratique, les anticorps anti-KIR commercialisés reconnaissent à la fois les formes inhibitrices et activatrices, il est donc difficile d'étudier l'expression de tous les récepteurs KIR en l'absence d'anticorps monoclonaux spécifiques.

Pour résumé, le répertoire lymphocytaire NK dépend du génotype KIR (gènes présents ou absents), de l'environnement HLA de classe I (lymphocytes NK éduqués ou non) et également du statut immunologique de l'individu.

### 3.2. Récepteurs NKG2 et ligands

Les récepteurs NK du groupe *Natural Killer Group 2* (NKG2) sont des glycoprotéines transmembranaires de la famille lectine-C. Les gènes qui codent pour cette famille de récepteurs sont situés sur le chromosome 12, et plus précisément au niveau du complexe NKC (*Natural Killer Complex*) (Houchins et al., 1991). On dénombre sept récepteurs différents : NKG2A, NKG2B, NKG2C, NKG2D, NKG2E, NKG2F et NKG2H. Tous sauf NKG2D, sont capables de s'associer en complexe avec la protéine CD94. Ces hétérodimères CD94/NGK2 sont présents à la surface de la majorité des lymphocytes NK et à la surface de certaines sous-populations lymphocytaires (64). En fonction des motifs qu'ils portent (ITIM ou ITAM), ces complexes sont soit inhibiteurs (NKG2A, NKG2B) soit activateurs (NKG2C, NKG2E, NKG2F et NKG2H). Ils sont capables d'interagir avec les molécules HLA de classe I et notamment avec la molécule HLA de classe I non classique HLA-E (65), (66), (cf. partie « HLA-E ») (figure 18).

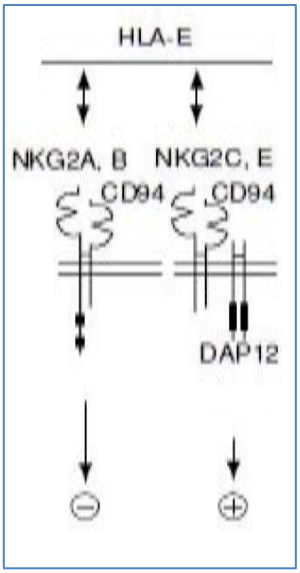



*Figure 18 : Récepteurs CD94/NKG2 et leur ligand HLA-E (67).*

Contrairement aux autres récepteurs NKG2, NKG2D est présent sous forme d'homodimère à la surface des lymphocytes NK. Il est codé par un gène peu polymorphe, le gène KLRK1 (68). Ce récepteur activateur reconnaît des ligands présents à la surface des cellules dans certaines circonstances de stress comme lors d'infections ou de transformations tumorales (69). Ces ligands sont apparentés aux molécules HLA de classe I mais ne présentent pas de peptides : ce sont les molécules MICA et MICB (*MHC class I Chain-related A and B*). Lorsque que celles-ci sont reconnues par le récepteur NKG2D, les lymphocytes NK s'activent.

## 4. Récepteurs NK et infections virales

En ce qui concerne les infections virales, la fonction des lymphocytes NK est clairement établie. Au cours des deux dernières décennies, différentes études ont cherché à établir un lien entre les gènes/génotypes KIR d'un individu et la réponse immunitaire face aux infections virales. Dans le contexte de la transplantation rénale, le rôle de certains « profils » génétiques KIR a été mis en évidence : les profils « activateurs forts » correspondant aux receveurs ayant un ratio « nombre de gènes activateurs/inhibiteurs » (KIRa/KIRi) augmenté et les profils plutôt « inhibiteurs » avec une majorité de gènes KIR inhibiteurs. Deux études suggèrent une association entre profil « activateur fort » et risque diminué de développer une infection à CMV dans l'année suivant la greffe rénale (70) (71). Des observations similaires ont été faites lors d'infections par le VIH où le gène KIR3DL1 et/ou le gène 3DS1 pourraient être protecteurs

dans certains contextes Bw4 (72) (73). Dans les infections par le virus de l'hépatite C et le développement vers la fibrose, certaines combinaisons KIR/HLA et particulièrement le gène inhibiteur KIR2DL3 favoriseraient l'évolution bénéfique de l'infection (74). Les auteurs ont rapporté l'effet protecteur du statut « KIR2DL3 homozygote et ligand C1 homozygote ». De plus, les drogues immunosuppressives semblent avoir un effet moins important sur les lymphocytes NK que sur les lymphocytes T. Ceci renforcerait le rôle des lymphocytes NK dans la défense immunitaire vis-à-vis des pathogènes dans les contextes de transplantation (75).

Actuellement, les lymphocytes NK sont donc considérés comme des acteurs clés dans les réponses anti-infectieuses après transplantations d'organes solides. Qu'en est-il des infections à BKPyV ?

## 5. KIR et BKPyV

Les mécanismes et les acteurs de la réponse immunitaire anti-BKPyV ne sont pas connus en détail. Le polymorphisme des gènes qui codent pour les récepteurs activateurs et inhibiteurs des lymphocytes NK pourrait être responsable d'une réponse plus ou moins efficace pour contrôler la réplication virale. Ainsi, l'analyse des génotypes et des haplotypes KIR peut aider à définir l'influence de certains gènes KIR et de leurs polymorphismes sur la réplication virale.

La première étude qui suggère une association entre génotype KIR et infection à BKPyV a été publiée en 2013 (76). C'est une étude allemande menée sur une cohorte caucasienne de 158 patients greffés rénaux d'âge moyen 60 ans, dont 48 atteints de NBKV et 110 sans réplication virale. Un typage des gènes KIR des patients a permis de vérifier la présence ou l'absence des gènes KIR inhibiteurs (KIRi : 2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL5, 3DL1) et activateurs (KIRa : 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5 et 3DS1). Les résultats de cette étude ont montré un nombre moindre de gènes KIRa (≤3) chez les patients atteints de NBKV (OR = 0,5, IC 95% [0,1], p=0,04) et particulièrement une fréquence plus faible du gène activateur KIR3DS1 (OR= 0,4, IC 95% [0,1-0,9], p=0,02) par rapport au groupe non infecté. Le rôle protecteur de KIR3DS1 a précédemment été suggéré dans certaines infections virales chez l'homme, telles que l'infection par les HPV (77) et le VHC (78). De même, il semble jouer un rôle dans le ralentissement des infections opportunistes chez les patients atteints par le VIH (72). L'effet bénéfique des gènes KIR activateurs avait également été montré dans les infections à CMV post-transplantation par deux équipes en 2008 (70), (71). Par ailleurs, aucune corrélation entre

haplotype KIR et réplication virale n'a été mise en évidence dans cette étude. Cependant, une relation significative entre la région télomérique Tel A/A du locus KIR et la NBKV a été soulignée (p=0,03). Pour rappel, les haplotypes présentent deux régions télomérique (Tel) et centromérique (Cen) définies selon la position des gènes KIR au niveau du locus KIR. L'influence de la région télomérique dans le contrôle infectieux a précédemment été mentionnée dans les infections à CMV après transplantation rénale (79). Selon les auteurs, le rôle protecteur de l'haplotype B contre l'infection à CMV serait principalement lié aux gènes KIR activateurs présents au niveau de la région télomérique. Pour terminer, ils ont analysé la fréquence des ligands KIR inhibiteurs chez les receveurs et les donneurs sans retrouver d'association entre les deux groupes. Cette étude menée par Trydzenskaya et al. a donc mis en évidence trois marqueurs génétiques associés à un risque majoré de développer une NBKV : le motif KIR télomérique TelA/A, le nombre faible de gènes KIR activateurs ainsi que l'absence du gène KIR3DS1. Ces trois marqueurs pourraient être liés puisque le gène KIR3DS1 est situé au niveau de la région télomérique et qu'il est hautement lié aux autres gènes KIR activateurs. Le mécanisme responsable du rôle protecteur des récepteurs KIR activateurs est encore incertain. La reconnaissance des ligands HLA de classe I par les récepteurs KIR activateurs n'est pas bien définie comparée aux récepteurs KIR inhibiteurs. Il se pourrait que les récepteurs KIR activateurs jouent un rôle via une fonction ligand-indépendant ou via la reconnaissance directe de protéines virales.

De plus, dans les transplantations d'organes, et notamment de rein, le donneur et le receveur sont souvent HLA classe I non identiques. Or, les lymphocytes NK ont besoin de reconnaître leur ligand HLA de classe I afin de différencier les cellules du soi et du non soi. De ce fait, cela peut engendrer une incompatibilité KIR-ligand entre les gènes KIR présents chez le receveur et les ligands HLA de classe I présents chez le donneur. Certaines associations KIR/HLA déterminent-elles des profils plus à risque dans le contexte des infections BK ?

Une étude croate récente (80) s'est en partie intéressée aux combinaisons KIR/KIR ligands. Un typage des gènes KIR et de leurs ligands HLA de classe I a été réalisé rétrospectivement (2011 à 2017) chez 23 receveurs atteints de NBKV et un groupe contrôle de 46 receveurs sans réplication du BKPyV. Premièrement, leurs résultats ont montré que les receveurs ne possédant pas de gènes KIR activateurs (KIRa=0) étaient significativement plus nombreux dans le groupe NBKV (35% vs 13% p=0,04). Le génotype KIR AA était également significativement plus fréquent dans le groupe atteint de NKBV (52,2% vs 23,9%, p=0,03). Cette observation conforte le rôle déterminant des gènes KIRa puisque le génotype A ne contient qu'un seul gène activateur

à la différence des génotypes B (cf. tableau III). Dans cette étude, les auteurs ont également suggéré que l'absence de l'allèle HLA-C*07 chez le donneur correspondrait à un facteur de risque indépendant de développer une NBKV. Cette association avait précédemment été mise en évidence par une étude américaine où la réplication soutenue du BKPyV semblait être associée à l'absence de l'allèle HLA-C*07 chez le donneur et chez le receveur (36) (cf. partie HLA-C). Suite à ces résultats, l'analyse de deux combinaisons différentes a été réalisée : l'association du statut HLA-C*07 chez le donneur/génotype KIR chez le receveur ainsi que l'association HLA-C*07 chez le donneur/nombre de gènes KIRa chez le receveur. La combinaison HLA-C*07 négatif (D)/KIRAA+ (R) était significativement plus fréquente dans le groupe NBKV (35% contre 9% dans le groupe contrôle, p=0,007) et la combinaison HLA-C*07+ (D)/KIRa≥1 (R) était significativement plus fréquente dans le groupe contrôle que dans le groupe NBKV (65% contre 17%, p=0,008). Ces observations soulignent l'importance des gènes KIRa et par conséquent l'effet néfaste du génotype AA dans le contrôle de la réplication virale. Une des limites de cette étude rétrospective est son faible effectif. Elle nécessiterait d'être approfondie avec de plus larges cohortes de patients.

Les combinaisons gènes KIR du receveur/ligand HLA de classe I du donneur avaient été étudiées précédemment dans une étude rétrospective (2010-2013) (62). Cette dernière a été menée sur une cohorte française de 103 receveurs de rein (Amiens, France). La virurie à BKPyV était détectée chez 43/103 receveurs (41%) et la virémie chez 22/103 (21%). Une biopsie rénale était également réalisée chez les 103 patients inclus quatre mois après leur transplantation. Aucun cas de NBKV n'a été diagnostiqué sur la période étudiée du fait de biopsies réalisées trop précocement. Un typage complet des gènes KIR (activateurs et inhibiteurs) chez les receveurs et des ligands HLA de classe I chez les donneurs et chez les receveurs a été réalisé. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'association entre le nombre de gènes KIR activateurs et la réplication du BKPyV (définie par la virurie). De même, l'absence chez le donneur de ligands HLA de classe I spécifiques des récepteurs KIR inhibiteurs du receveur ne semblait pas avoir d'impact dans le développement d'une infection à BKPyV. Par ailleurs, la réplication du BKPyV semblait être liée à une potentielle alloréactivité des cellules NK médiée par des récepteurs KIR activateurs dans deux conditions particulières. La première quand le receveur est KIR2DS1+, et HLA-C1/C2 ou C1/C1 et que le donneur possède un ligand HLA-C2, la seconde quand le receveur est KIR2DS2+, HLA-C1/C2 ou C2/C2 et que le donneur possède un ligand HLA-C1. KIR2DS1 est un récepteur activateur qui a pour ligand C2, donc si le receveur est KIR2DS1+ et que le donneur est C2+, il peut se produire une activation des lymphocytes

NK. Ces observations sont en faveur d'un risque de réplication du BKPyV plus important dans un contexte d'alloréactivité NK médiée par les récepteurs KIR activateurs. Ces résultats sont à interpréter avec précaution puisqu'il faut prendre également en compte l'environnement HLA de classe I chez le receveur pour évaluer la fréquence de lymphocytes NK éduqués.

Pour conclure, l'activation des lymphocytes NK après interactions avec les molécules HLA de classe I du receveur pourrait avoir un rôle dans le contrôle de la réplication du BKPyV puisque dans ce cas les cellules NK sont éduquées. Le typage des combinaisons génétiques HLA/KIR semble être intéressant pour définir certaines prédispositions au développement de cette complication mais il est indispensable de prendre en compte à la fois la génétique KIR du receveur ainsi que les polymorphismes HLA du receveur et du donneur.

## 6. MICA et BKPyV

La molécule MICA (*Major Histocompatibility Complex (MHC) class I related chain A*) est un acteur clé dans l'immunité innée et adaptative. Son interaction avec le récepteur NKG2D exprimé par les lymphocytes NK contribue au contrôle des infections virales (81). Pour rappel, NKG2D est un récepteur activateur transmembranaire situé à la surface des lymphocytes NK qui interagit avec les molécules MICA exprimées par les cellules de l'hôte dans des circonstances de stress. Cette molécule est codée par différents allèles, 102 ont été décrits à ce jour (82). Un variant particulier, MICA A5.1, est la conséquence d'une mutation qui génère un codon stop prématuré et donc une molécule tronquée au niveau de la queue cytoplasmique et du domaine transmembranaire (83) (figure 19). Cette particularité génétique serait responsable de plusieurs anomalies et notamment d'une expression aberrante de la molécule MICA à la surface cellulaire ainsi qu'un défaut de relargage de la protéine soluble (MICAs) (84). Ce variant génétique MICA A5.1 est associé à 9 allèles dont MICA*008 qui est le plus fréquemment retrouvé dans la population mondiale : au moins 1 allèle MICA*008 est porté par 27-40 % de la population (85).

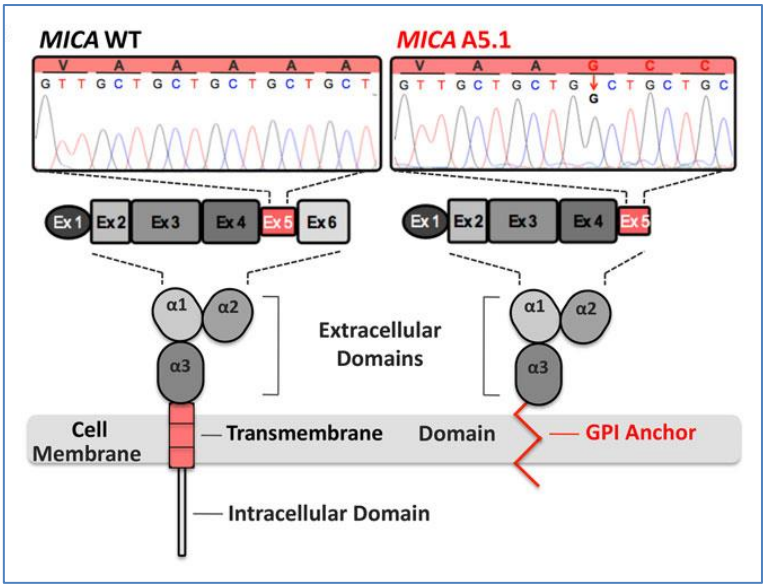



*Figure 19 : Représentation schématique des molécules MICA WT et MICA A5.1 (86).*

Quel est l'impact de ce polymorphisme MICA sur la réponse immunitaire anti-BKPyV ? Les données actuelles sont pauvres. Récemment, une équipe nantaise a étudié l'influence de ce variant sur la réactivation du BKPyV et sur le développement de la NBKV (86). La molécule MICA est présente à la surface des cellules épithéliales. Dans le contexte de greffes d'organe, elle serait donc reconnue par les anticorps anti-MICA spécifiques du receveur. Il est donc important de prendre en compte les incompatibilités MICA entre le donneur et le receveur. Dans une étude publiée en 2013 par la même équipe nantaise, les incompatibilités MICA (DA5.1/RWT : donneur mutant A5.1 et receveur protéine sauvage) semblaient effectivement être associées à un risque supérieur de perte du greffon à long terme, dû à une sensibilisation accrue des anticorps anti-MICA présents chez le receveur (84).

L'étude rétrospective publiée en janvier 2016, portait sur 114 patients inclus dans la cohorte de transplantés rénaux du CHU de Nantes entre 2010 et 2012 (86). Les auteurs ont montré que dans le rein, la protéine MICA était majoritairement exprimée par les cellules épithéliales tubulaires qui représentent la cible du BKPyV. Ceci conforte l'idée que les « mutants » MICA présents au niveau tubulaire, de par leur structure altérée et leur expression augmentée, pourraient affecter l'interaction avec le récepteur NKG2D présent à la surface des cellules immunitaires de l'hôte. Ainsi, la réponse antivirale serait modifiée et pourrait favoriser l'élimination des cellules infectées. L'objectif de l'étude était d'étudier les génotypes MICA chez le receveur et le donneur en identifiant les *Wild Type* (WT) et les mutants A5.1 afin d'en évaluer le rôle sur l'apparition d'une réplication à BKPyV. La présence de l'allèle MICA A5.1

chez le donneur (dans le greffon) semblait diminuer le risque de réactivation du BKPyV chez le receveur (greffon portant l'allèle A5.1 : 50% des virémiques vs 77 % des non virémiques, p = 0,01%). Secondairement, le « *mismatch* » MICA impliquant l'allèle WT chez le donneur semblait correspondre à un groupe plus à risque de développer une infection sévère à BKPyV (basée sur une forte virurie et la présence d'une virémie) et une NBKV (DWT/RA5.1 et DWT/RWT, risque BKPyV 31% vs 7,7% chez DA5.1/RA5.1 et 3% chez DA5.1/RWT p = 0,0430). Pour terminer et pour faire suite à leur étude précédente de 2013, la combinaison D15.1/RWT semblait être corrélée avec une augmentation de l'immunité anti-MICA chez le receveur. En effet, les résultats de l'étude montrent une fréquence plus élevée de l'immunisation contre la protéine MICA chez les receveurs sans réplication du BKPyV par rapport à ceux dont la réplication est intense (24,5% vs 9,3%, p = 0,04%). Le titre élevé semblait aussi significativement associé à l'absence de réactivation du virus (p = 0,0025). La question suivante se pose : les anticorps anti-MICA du receveur dirigés contre les molécules MICA présentes sur les cellules tubulaires du greffon seraient-ils protecteurs en éliminant les cellules infectées ?

En conclusion, la variant génétique MICA A5.1 semblerait être un bon facteur pronostic pour évaluer le risque de réactivation virale, en particulier lorsqu'il est présent chez le donneur et absent chez le receveur.

## II. Système HLA et infection BKPyV

### 1. Généralités

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) a un rôle de présentation d'antigènes. Le CMH humain est dénommé Human Leukocyte Antigen (HLA). Il correspond à un ensemble de gènes étroitement liés sur un même chromosome, et plus précisément sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3). Le CMH est extrêmement polymorphe et contient plus de 200 gènes qui codent pour des molécules intervenant dans l'immunité. Ces dernières sont capables de présenter des peptides antigéniques aux lymphocytes T pour initier la réponse immunitaire adaptative (via le récepteur spécifique TCR). L'extrême diversité de ce système HLA est responsable d'une grande variabilité interindividuelle à induire une réponse lymphocytaire T spécifique en réponse à un antigène donné. Le polymorphisme du système HLA est donc responsable d'une différence de susceptibilité à de nombreuses maladies et est également le déterminant principal de l'acceptation ou du rejet de greffes (histocompatibilité).

Les gènes HLA sont situés sur le bras court du chromosome 6 (figure 20). Il existe 2 grandes familles de gènes :

- HLA de classe I dits « classiques » : HLA-A, HLA-B, HLA-C
- HLA de classe II dits « classiques » : HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR

Il existe également des antigènes HLA « non classiques » de classe I ou de classe II qui codent pour des molécules présentant une structure proche et pouvant être impliquées dans la réponse immunitaire. Les gènes HLA de classe III n'interviennent pas dans la présentation antigénique.

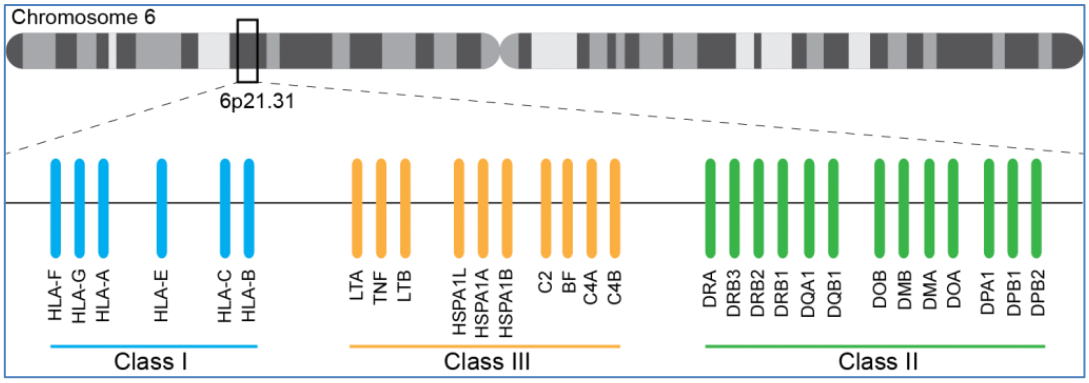



*Figure 20 : Représentation schématique des gènes HLA.*

(https://www.biorigami.com/?tag=cmh)

Il existe un polymorphisme génétique multi-allélique dans l'espèce humaine, c'est-à-dire qu'il existe un très grand nombre d'allèles différents pour chaque gène HLA « classique ». Les gènes HLA sont les gènes les plus polymorphes chez l'homme. Ils sont transmis en bloc et chaque individu hérite d'un haplotype HLA paternel et maternel. Ainsi, cette caractéristique rend chaque individu quasiment unique. De plus, cette diversité conduit à des fréquences de gènes et haplotypes HLA différents en fonction des populations et de la localisation géographique.

Pour rappel, les molécules HLA jouent également un rôle dans l'immunité innée en régulant les fonctions et l'éducation des lymphocytes NK ainsi que dans l'immunité adaptative en présentant les peptides dérivés des agents pathogènes aux lymphocytes T. Le récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR) reconnaît le complexe HLA/peptide permettant l'activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques spécifiques via les molécules HLA de classe I ou l'activation des lymphocytes T CD4 helper via les molécules HLA de classe II. L'activation des lymphocytes cytotoxiques permet l'élimination des cellules infectées. Les lymphocytes T

CD4 helper, en plus de fournir une aide pour l'activation de ces dernières, vont permettre la génération de lymphocytes B produisant les anticorps.

Le système HLA joue un rôle essentiel dans l'immunité antivirale. Les molécules HLA vont en effet présenter les antigènes viraux aux lymphocytes T permettant l'activation de la réponse immunitaire et le contrôle de l'infection. Les molécules HLA de classe I sont exprimées sur toutes les cellules nucléées tandis que les molécules HLA de classe II ont une expression restreinte aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Pour certains virus, comme le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il a été prouvé que certains allèles HLA de classe I sont protecteurs face à l'infection (87) (88). Le mécanisme responsable n'est actuellement pas entièrement connu mais il peut être en partie expliqué par la présentation préférentielle des protéines virales par certaines molécules HLA.

Le système HLA est intimement lié à la génération d'une réponse immunitaire face aux maladies et notamment aux infections virales. Qu'en est-il de son implication dans le développement des infections à BKPyV après transplantation rénale ? Les données principales de la littérature actuelle sont présentées ci-dessous afin de de mieux comprendre le rôle du système HLA et d'évaluer son intérêt en clinique.

## 2. HLA-B

Les antigènes HLA-B font partie des molécules HLA de classe I. HLA-B51 est l'un des deux antigènes distincts de HLA-B5 (HLA-B51 et HLA-B52). C'est un antigène prédominant dans la population européenne, nord-américaine ainsi que dans l'Extrême et le Moyen-Orient (89), (90). Il est connu pour jouer un rôle dans certaines maladies telle que la maladie de Behçet (91). De plus, dans le contexte de greffes rénales, les patients porteurs de l'antigène HLA-B51 seraient moins à risque de développer une virémie à CMV (92). Son effet protecteur a également été mis en évidence dans l'infection par le VIH (93). Mais l'antigène HLA-B51 semble aussi être lié à un risque accru de lymphoprolifération post transplantation dû à l'EBV ainsi que des infections à CMV (rétinites, pneumopathies) et des encéphalites à VIH. Les mécanismes de ces différentes associations sont inconnus. Plusieurs études ont montré le rôle majeur de la réponse lymphocytaire T CD8 dans la reconnaissance peptidique et le contrôle immunitaire de l'infection à BKPyV (94) (89) (95). On peut donc imaginer que HLA-B51 pourrait lier des dérivés peptidiques du BKPyV, et serait ainsi en capacité d'activer les lymphocytes T CD8 via le TCR et les lymphocytes NK via les récepteurs KIR.

L'étude menée par Herman F. Wunderink. porte sur 407 couples receveurs/donneurs de rein âgés de 50 ans en moyenne pour les receveurs et de 54 ans pour les donneurs (96). C'est une étude rétrospective d'une cohorte néerlandaise (Leiden, Pays-Bas) dont les données s'étendent de 2003 à 2013. Un typage des gènes HLA de classe I (A, B, C) et de classe II (DQ, DR) a été réalisé chez les donneurs et chez les receveurs. L'objectif était de mettre en évidence une corrélation entre le « statut » génotype HLA de l'hôte et le risque de développer une virémie à BKPyV et/ou une NBKV. Le critère d'infection à BKPyV était la virémie définie par la détection par PCR de l'ADN viral dans le sang. De plus, une biopsie rénale était réalisée lorsque cela était indiqué et permettait de poser le diagnostic de NBKV. Au total, 111/407 receveurs (27%) ont développé une virémie à BKPyV dans l'année post transplantation. Une NBKV a été diagnostiquée chez 12/407 (3%) des receveurs. Après analyse, 78 allèles HLA de classe I et de classe II différents ont été retrouvés chez les donneurs mais aucun ne semblait significativement lié à un risque supplémentaire de développer une virémie à BKPyV. En revanche, l'analyse multivariée a montré que l'allèle HLA-B*51 présent chez les receveurs de la cohorte semblait réduire le risque de virémie à BKPyV. En effet, 36/407 (9%) des receveurs portaient au moins un allèle HLA-B*51 et seulement 2 des 111 patients virémiques (2%) étaient HLA-B*51 positifs (p=0.017, HR = 0,18 IC95[0.04-0.73]). De plus, aucune NBKV n'a été diagnostiquée chez les receveurs HLA-B*51+.

En parallèle, les principales protéines du BKPyV (protéines structurales VP1, VP2, VP3 et non structurales agnoprotéines, Agt, AgT) ont été séquencées afin d'évaluer la présence d'épitopes pouvant être présentés par la molécule HLA-B51 aux récepteurs des lymphocytes T CD8. Il est connu que la molécule HLA-B51 lie préférentiellement les peptides nonamères avec une exigence stricte pour la proline en position 2 (97), (98). Quatre séquences d'acides aminés « candidates » ont été identifiées dont 3 séquences dans VP1 et une correspondant à la partie N-terminale de l'Agt et l'AgT (tableau V).

*Tableau V : Epitopes putatifs du BKPyV pour la molécule HLA-B51 (97).*

**Potential HLA-B51 presented nonamer epitopes encoded by the major BKPyV proteins, predicted with the Web-based tool SYFPHEITHI by use of the whole BKPyV genome (Dunlop strain)**

| BKPyV protein[a] | Amino acid position | Amino acid sequence BKPyV Dunlop strain | SYFPHEITHI score[b] |
|---|---|---|---|
| VP1 | 20 | EPVQVPKLL | 20 |
| VP1 | 158 | EPLEMQGVL | 24 |
| VP1 | 252 | GPLCKADSL | 20 |
| Large T[c] | 27 | LPLMRKAYL | 20 |
| Small T[c] | 27 | LPLMRKAYL | 20 |

[a] The following viral proteins were analyzed: small T-antigen, large T-antigen, VP1, VP2, and VP3.
[b] The SYFPHEITHI score ranges from 0 to 25, the higher the score the higher the probability that the peptide is being processed and presented to T cells.
[c] The first exon of the large T and small T antigen where the identified peptide LPLMRKAYL is located is shared.
BKPyV, BK polyomavirus.

De par leurs structures, ces séquences pourraient être présentées par la molécule HLA-B51 et être reconnues par les lymphocytes TCD8. Les auteurs suggèrent que cette constatation apporte une explication biologique plausible de la pertinence des molécules HLA-B51 du receveur en tant que mécanisme de protection.

Les analyses qui testent de multiples hypothèses peuvent engendrer des erreurs de type I autrement appelées « faux positifs ». Pour évaluer la pertinence des résultats précédents, une équipe américaine a utilisé une technique statistique nommée « the Bonferroni correction » (99). Les *p values* ont alors été corrigées de 2 manières : par le nombre d'allèles HLA testés dans chaque locus (p=0,035) et par le nombre total d'allèles HLA testés soient 78 (p=0.09). Une fois la correction effectuée, l'association n'était plus statistiquement significative. De plus, les auteurs soulignent le fait que les séquences d'acides aminés des peptides du BKPyV et l'antigène HLA-B51 ont une certaine analogie mais que cela reste spéculatif.

Des auteurs suisses ont également analysé les données de leur cohorte s'étendant de mai 2008 à décembre 2013. Sur 435 receveurs de rein, 141 étaient virémiques et 294 étaient non virémiques (100). L'analyse n'a pas confirmé les résultats observés par Wunderink et al. et aucune relation n'a été mise en évidence entre l'allèle HLA-B*51 et la virémie à BKPyV. Néanmoins, l'allèle HLA-B*08 semblait avoir un rôle protecteur (p=0,0531). Ce résultat était significatif si les allèles HLA-B*51, HLA-B*07 et HLA-B*08 étaient tous les trois présents (p = 0,0409). Selon ces auteurs, les molécules HLA-B51, -B7 et -B8 pourraient effectivement faciliter le contrôle immunitaire antiviral par la présentation d'épitopes nonamériques. La molécule HLA-B51 n'est donc sûrement pas la seule capable de présenter certains acides aminés dérivés du BKPyV.

Fin 2019, l'équipe néerlandaise de Wunderink a publié des résultats complémentaires à sa précédente étude après avoir élargi sa cohorte de 322 receveurs supplémentaires (407 + 322) dont 76 patients HLA-B51+. Les résultats montrent une augmentation de la significativité de l'effet protecteur de HLA-B51, alors que HLA-B7 et HLA-B8 ne semblent pas avoir d'incidence sur l'infection à BKPyV (101).

Au total, connaître le « statut » HLA-B51, HLA-B7 et HLA-B8 des receveurs pourrait aider à réaliser une stratification des patients à risque de développer une infection à BKPyV. La combinaison de preuves statistiques et biologiques est intéressante malgré le risque d'erreur de type I et mériterait de poursuivre les investigations. Ces nouvelles données doivent malgré tout être interprétées avec précaution. En effet, ce sont majoritairement de petites cohortes

rétrospectives et les observations diffèrent entre les études. Des travaux sur de larges cohortes prospectives sont nécessaires afin d'élucider le rôle protecteur des molécules HLA-B.

## 3. HLA-C

L'antigène HLA-C fait partie des molécules HLA de classe I classiques. Comme mentionné précédemment, toutes les molécules HLA-C représentent les ligands de certains récepteurs KIR (KIR2DL1, KIR2DL2/3) qui régulent les fonctions des lymphocytes NK.

L'étude d'une cohorte américaine (décembre 2000 à octobre 2002) parue en 2005 a souligné le rôle protecteur de l'allèle HLA-C*07 dans le contrôle de l'infection à BKPyV dans le contexte de transplantions rénales (36). L'allèle HLA-C*07 est le plus fréquent des allèles HLA-C. Une analyse des gènes HLA chez 195 couples de donneurs/receveurs a été réalisée. Au total, 49% des receveurs et 48% des donneurs portaient l'allèle HLA-C*07. Le BKPyV a été détecté dans les urines de 70/195 patients, 23 d'entre eux ont développé une virémie et 11/23 une virémie soutenue. Dans le groupe des receveurs ayant développé cette réplication intense, aucun donneur ne portait l'allèle HLA-C*07 et dans 10/11 cas, le receveur était également HLA-C*07 négatif. La réplication soutenue du BKPyV semblerait donc associée à l'absence de l'allèle HLA-C*07 chez le donneur et chez le receveur. Le mécanisme responsable est à l'heure actuelle méconnu. La molécule HLA-Cw7 pourrait, via la présentation de peptides dérivés du BKPyV, initier une réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T CD8. La molécule HLA-Cw7 est une molécule du groupe C1, elle représente donc un ligand pour les récepteurs inhibiteurs KIR2DL2/2DL3. Elle pourrait alors également jouer un rôle via les récepteurs KIR des lymphocytes NK.

Ces données ont été récemment confortées par une équipe française. Selon eux, les molécules HLA-C pourraient jouer spécifiquement un rôle dans la réponse immunitaire contre le BKPyV grâce à leur capacité de présentation des peptides viraux (102). Ces données ont été également confirmées dans une étude plus récente (80). Dans cette dernière, un typage des gènes KIR et de leurs ligands HLA de classe I a été réalisé rétrospectivement (2011 à 2017) chez 23 receveurs atteints de NBKV et 46 receveurs sans réplication du BKPyV (cf. partie « KIR et BKPyV »). La proportion de greffons HLA-C*07 positifs chez les receveurs atteints de NBKV était plus faible que dans le groupe contrôle (30% vs 74%, p=0,001). C'est-à-dire que la présence d'un greffon provenant d'un donneur HLA-C*07 était associé à un risque plus faible de développer une NBKV (OR : 0,17 [0,05-0,52]). Ces résultats suggèrent que l'absence

de l'allèle HLA-C*07 chez le donneur correspondrait à un facteur de risque indépendant de développer une NBKV. Le mécanisme responsable reste à élucider. D'autre part, l'étude de certaines combinaisons HLA-C/KIR a été réalisée. Ces dernières pourraient déterminer des profils plus à risque. Ces données sont détaillées dans la partie « KIR et BKPyV ».

## 4. HLA-E

Comme mentionné précédemment, les antigènes leucocytaires d'histocompatibilité, ou HLA, font partie des molécules les plus polymorphes chez l'homme. Ce haut degré de polymorphisme confère aux molécules HLA la capacité de présenter une vaste gamme de peptides, permettant ainsi de répondre aux agents pathogènes en constante évolution.

Contrairement aux molécules HLA classiques de classe I, certaines molécules HLA non classiques de classe I sont presque monomorphes, c'est le cas de la molécule HLA-E. A ce jour, dans la population humaine, il a été rapporté seulement 27 allèles. Seuls deux de ces allèles, HLA-E*01:01 et HLA-E*01:03, sont largement distribués en couvrant plus de 99% de la population avec une fréquence équivalente (tableau VI) (103). Les molécules codées par ces allèles diffèrent les unes des autres par un acide aminé en position 107. La différence entre ces molécules se manifeste par le niveau d'expression à la surface des cellules et par l'affinité avec les peptides.

*Tableau VI : Fréquences des allèles HLA-E dans la population japonaise et caucasienne.*

| Allèle HLA-E | Japonais | Caucasiens |
|---|---|---|
| **E*01:01** | 32,0 % | 56,7 % |
| **E*01:03** | 68,0 % | 24,4 % |

La molécule HLA-E est exprimée par la majeure partie des cellules humaines et notamment par les cellules dendritiques, les neutrophiles, les lymphocytes B, les lymphocytes NK et les lymphocytes T (104). C'est un antigène immunomodulateur qui est habituellement exprimé faiblement mais son expression peut être augmentée en fonction des circonstances telles que le stress cellulaire ou les infections virales. Le rôle principal de la molécule HLA-E intervient au niveau du système immunitaire inné en présentant aux lymphocytes NK des peptides dérivés de signaux des molécules HLA de classe I classiques (65) (105). La reconnaissance de la molécule HLA-E par les lymphocytes NK se fait via la famille des récepteurs hétérodimères CD94/NKG2 qui vont détecter le complexe peptidique HLA-

E/peptides (cf. partie « Récepteurs NKG2 et leur ligand »). Les récepteurs CD94/NKG2A, lorsqu'ils interagissent avec HLA-E vont inhiber l'activité cytotoxique des lymphocytes NK afin d'empêcher la lyse cellulaire. Au contraire, la liaison de la molécule HLA-E avec le récepteur CD94/NKG2C va induire l'activation des cellules NK et donc la lyse de la cible. La molécule HLA-E est le ligand pour les récepteurs CD94/NKG2 présents à la surface des lymphocytes NK et des lymphocytes T CD8 (figure 21).

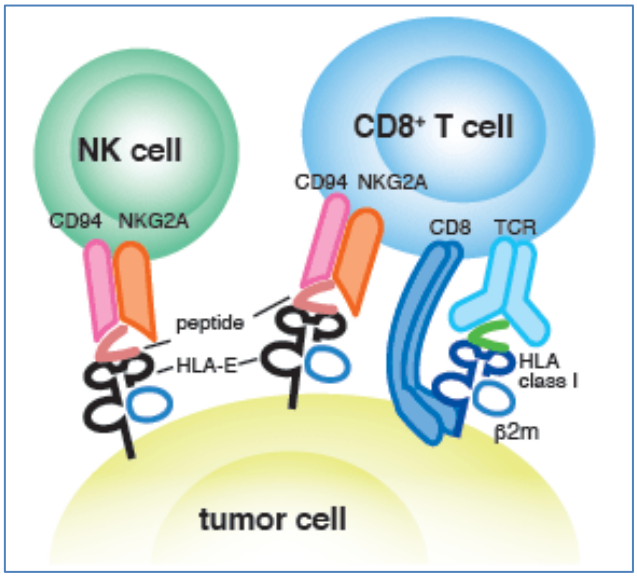



*Figure 21 : HLA-E et ses différents récepteurs.*

(D'après https://www.mblintl.com/products/non-classical/)

Les données récentes de la littérature montrent que la molécule HLA-E peut tout comme les antigènes HLA de classe I classiques, présenter des peptides antigéniques dérivés d'agents pathogènes tels que le VIH, l'hépatite B et C ainsi que le cytomégalovirus (Joosten, Sullivan, et Ottenhoff 2016) (106). HLA-E a donc un rôle important dans la régulation de l'immunité antivirale en régulant à la fois la réponse innée et la réponse adaptative (107). Mais à ce jour, peu de choses sont connues sur la molécule HLA-E et son rôle dans les réactivations du BKPyV après transplantations d'organes solides.

L'équipe allemande menée par Hana Rohn a voulu déterminer si certains polymorphismes du gène HLA-E pouvaient être associés à un risque accru de développer une NBKV chez les patients transplantés de rein (108). Leur cohorte de l'hôpital universitaire de Essen (Allemagne) était constituée de 278 couples de donneurs/receveurs de rein opérés entre 2005 et 2017. Les auteurs ont déterminé les typages HLA chez chacun d'entre eux. Une analyse génotypique des

allèles HLA-E a été réalisée. En parallèle, l'affinité des peptides dérivés du BKPyV avec la molécule HLA-E a été étudiée à l'aide de l'algorithme bio-informatique, NetMHC.

Au total, 44/278 patients (15.8%) ont développé une virémie à BKPyV et 11/278 une NBKV. Les fréquences alléliques HLA-E dans cette cohorte allemande étaient similaires parmi les receveurs (HLA-E*01:01 = 52,9% et HLA-E*01:03 =47,1%) et les donneurs (HLA-E*01:01 = 50,7% et HLA-E*01:03 = 49,3%). Aucun autre variant HLA-E n'a été détecté. La distribution allélique observée HLA-E était donc conforme aux fréquences connues dans la population caucasienne. Après analyse génétique du système HLA, les receveurs homozygotes HLA-E*01:01 semblaient moins à risque de développer une NBKV. Ce résultat significatif (p=0,025, OR=0,09) est à interpréter avec précaution car l'intervalle de confiance est large (IC 95%, [0,009-1,59]). A l'inverse, les receveurs portant l'allèle HLA-E*01:03 semblaient significativement plus à risque de développer une NBKV dans les 3 années post greffe rénale (p=0.03; OR=4.25; 95% [CI] 1.11–16.23). De plus, les 11 receveurs atteints de NBKV avaient tous au moins un allèle HLA-E*01:03. La molécule codée par cet allèle pourrait plus particulièrement stimuler les récepteurs inhibiteurs des lymphocytes NK et donc engendrer une réponse immunitaire virale insuffisante. A contrario, aucune relation n'a été mise en évidence entre la virémie à BKPyV et les polymorphismes alléliques HLA-E. Ces résultats sont concordants avec ceux de précédentes études s'intéressant aux polymorphismes HLA sur les infections virales après transplantations. Récemment, l'allèle HLA-E*01:03 a été associé au risque d'infection à CMV après transplantation rénale (109). De la même façon, l'effet protecteur de l'allèle HLA-E*01:01 à l'état homozygote a été mis en évidence dans l'infection par le virus de l'hépatite C (110).

Parallèlement, les auteurs ont regardé l'affinité de la molécule codée par l'allèle HLA-E*01:01 pour les différents dérivés peptidiques du BKPyV et ont analysé les données à l'aide de l'algorithme bio-informatique NetMHC 4.0. Cette analyse a identifié plusieurs séquences de peptides dérivées du BKPyV capables d'être présentées par la molécule HLA-E*01:01 correspondant aux protéines précoces (AgT et Agt) et aux antigènes tardifs (VP1 et VP2). La capacité de la molécule HLA-E à présenter des peptides antigéniques dérivés d'agents pathogènes a récemment été mise en évidence et les données de l'étude renforcent cette idée.

L'évaluation des polymorphismes alléliques HLA-E pourrait permettre d'identifier les patients à risque de NBKV et ainsi permettre de prévenir cette complication. Cette étude monocentrique rétrospective nécessite d'être approfondie par des études supplémentaires.

## 5. HLA-G

La molécule HLA-G est une molécule HLA de classe I non classique impliquée dans la tolérance immunitaire. Elle se différencie des autres molécules de classe I par une expression tissulaire restreinte. Elle est en effet exprimée au niveau trophoblastique et amniotique lors de la grossesse puis retrouvée dans certains tissus chez l'adulte tels que le thymus, la cornée et les érythroblastes. Elle est connue en premier lieu pour jouer un rôle majeur dans la tolérance fœto-maternelle, en favorisant l'acceptation du fœtus par le système immunitaire de la mère. Cette molécule agit à travers l'inhibition de la réponse immunitaire en se liant aux récepteurs inhibiteurs des cellules immunitaires (lymphocytes NK, lymphocytes T, lymphocytes B) et des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ainsi, elle est impliquée à tous les niveaux de la réponse immunitaire. HLA-G cible trois récepteurs spécifiques : ILT2, ILT4, KIR2DL4 (111). Au total, HLA-G a la capacité d'inhiber les fonctions cytotoxiques des lymphocytes NK et des lymphocytes TCD8, de réduire l'activation des lymphocytes TCD4, de bloquer la maturation des CPA et d'inhiber la différenciation des lymphocytes B réduisant ainsi la sécrétion d'immunoglobulines (figure 22). De plus, elle peut induire l'expansion des cellules T régulatrices permettant une tolérance à long terme (112).

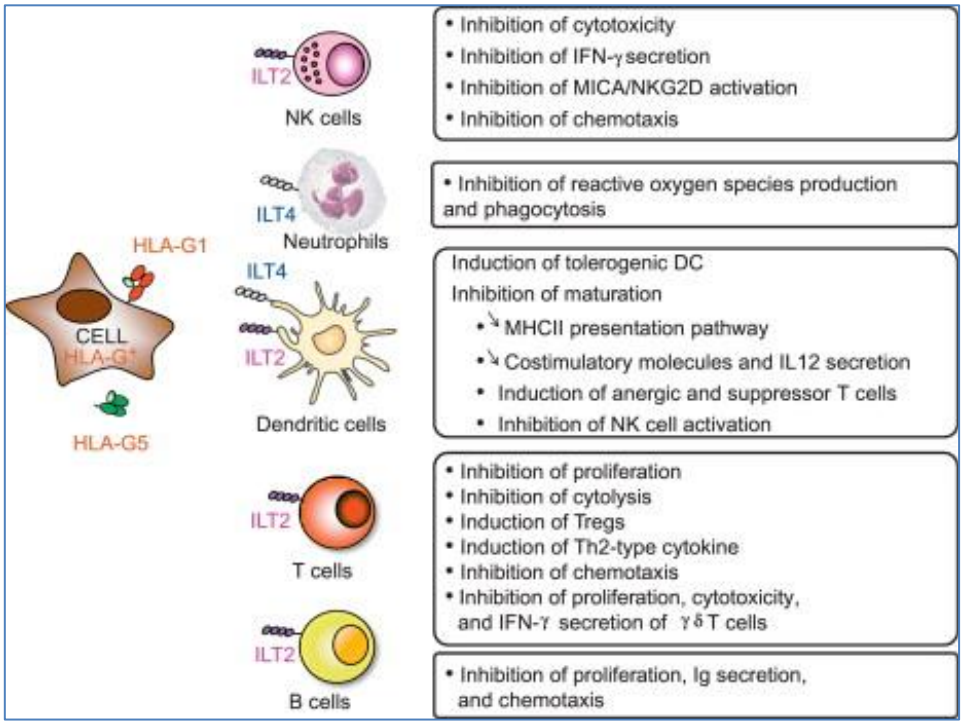



*Figure 22 : Fonctions immunologiques inhibitrices de la molécule HLA-G (111).*

Dans des conditions physiologiques, l'expression de HLA-G à la surface cellulaire est limitée. Dans certaines situations pathologiques telles que les maladies auto-immunes, infectieuses ou les cancers, l'expression d'HLA-G est augmentée voire modifiée et favoriserait l'échappement immunitaire. Des études sur des cohortes de transplantations ont associé l'expression de la molécule HLA-G à une hausse de la tolérance (113), (114), (115). Quelques équipes ont étudié l'impact de la molécule HLA-G dans les maladies infectieuses chez les transplantés de rein, identifiant certains polymorphismes génétiques comme facteurs de risque indépendants des infections à CMV (116) (117) (118). Si la présence de la molécule HLA-G est bénéfique pour la tolérance lors d'une greffe, elle pourrait au contraire nuire à la réponse immunitaire contre les infections virales. Le rôle d'HLA-G a déjà été rapporté dans certaines infections telles que les infections à Influenzae A où certaines souches virales seraient en capacité de réguler à la hausse sa production permettant l'échappement viral (119). HLA-G et son polymorphisme pourraient également être un facteur de risque indépendant de développer un cancer invasif du col utérin après infection par le virus de l'HPV (120).

Sept isoformes d'HLA-G sont identifiés à ce jour et comprennent les molécules liées à la membrane (HLA-G1, -G2, -G3 et -G4) et les molécules solubles (HLA-G5, -G6 et -G7) (121) (figure 23). Le chromosome 6p21.3 porte les gènes qui codent pour HLA-G : ils sont composés de huit exons et sept introns. A ce jour, on dénombre 69 variants alléliques HLA-G (122).

*Figure 23 : Structure de la molécule HLA-G et ses différentes isoformes (111).*

L'expression de HLA-G est régulée par différents processus et certaines régions clés. La région polymorphe 3' non traduite (UTR, *Untranslated Region*) joue un rôle pivot dans l'expression de HLA-G en interférant avec la transcription, l'épissage, la stabilité de l'ARNm et la traduction (123).

Une équipe allemande a étudié son rôle dans la NBKV chez les transplantés rénaux (124). Cette étude rétrospective sur 12 ans (de 2005 à 2017) a étudié 251 couples de

donneurs/receveurs de rein issus de l'hôpital universitaire d'Essen (Allemagne). La moyenne d'âge était de 42 ans chez les receveurs et de 51 ans chez les donneurs. La réplication virale du BKPyV a été définie par la virémie et la NBKV par le diagnostic anatomo-pathologique réalisé sur les biopsies de rein. Les auteurs ont analysé la région régulatrice non traduite HLA-G 3' chez tous les donneurs et receveurs. L'objectif principal était de s'intéresser à l'impact du polymorphisme de cette région 3'UTR de HLA-G dans la réplication du BKPyV ou dans le développement de la NBKV.

Après séquençage, 15 variants génétiques ont été identifiés : 14 SNPs différentes (entre + 2960 et 3227) et un polymorphisme insertion/délétion (INS/DEL) de 14pb. Ces polymorphismes s'organisent en séquences appelées UTR (tableau VII).

*Tableau VII : Comparaison des séquences de polymorphismes de la région HLA-G3' les plus fréquentes (125).*

| | UTR-1 | UTR-2 | UTR-3 | **UTR-4** | UTR-5 | UTR-7 | UTR-13 | UTR-6/ 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **+2961** | DEL | INS | DEL | DEL | INS | INS | DEL | DEL |
| **+3003** | T | T | T | **C** | T | T | T | T |
| **+3010** | G | C | C | G | C | C | C | G |
| **+3027** | C | C | C | C | C | A | C | C |
| **+3035** | C | C | C | C | T | T | T | C |
| **+3142** | C | G/C | G | C | G | G | G | C |
| **+3187** | G | A | A | A | A | A | A | A |
| **+3196** | C | G | C | C | C | C | C | C |
| **+3227** | G | G | G | G | G | G | G | G/A |

Au total, 30 patients receveurs ont développé une virémie à BKPyV (14.4%) et une NBKV a été détectée chez 9 de ces 30 patients. L'haplotype UTR4 a été associé à un risque accru d'infection à BKPyV et de NBKV, qu'il soit retrouvé chez le donneur (p= 0,0023, OR=3,33, IC à 95% : 1,493–7,448) ou chez le receveur (p = 0,041, OR=2,260, IC à 95 % : 1,018–5,018). Il est intéressant de noter que le variant +3003C (unique à UTR-4) était significativement associé à la réplication du BKPyV et à la NBKV (donneur : p = 0,0025, OR : 3,31, IC à 95 % : 1,48–7,4 ; receveur : p = 0,013, OR : 2,67, IC à 95 % : 1,20–5,9). Le rôle de l'haplotype UTR-4 a notamment été soulevé dans une étude publiée en 2018, où il était moins fréquemment observé chez les femmes présentant des fausses couches récurrentes. UTR-4 serait responsable d'une stabilité accrue des transcrits de la molécule HLA-G et favoriserait ainsi son rôle immunomodulateur (125). La tolérance immunitaire dans un contexte de greffe rénale pourrait de la même manière être favorisée.

De ce fait, la région régulatrice HLA-G3' pourrait être un marqueur de prédisposition génétique prometteur chez les patients greffés de rein à risque de NBKV.

# NEPHROPATHIE A BKPyV – DONNEES COHORTE NANTAISE

## I. La cohorte DIVAT

La cohorte DIVAT est une cohorte nantaise prospective de 160 patients transplantés rénaux. L'inclusion des couples donneurs/receveurs a été réalisée de 2011-2013. Un génotypage KIR ainsi qu'un typage des gènes HLA de classe I (ligands KIR) ont été réalisés chez les receveurs et chez les donneurs. Ces données ont été analysées chez 124 des 160 couples inclus.

Afin d'illustrer ce travail de thèse, nous avons réalisé une analyse de ces données. Cette étude se concentre particulièrement sur les gènes KIR et leur influence sur la réplication virale. Les couples donneurs/receveurs ont été classés en trois groupes selon le développement d'une virurie et/ou d'une virémie à BKPyV (tableau VIII). Au total, 32/124 patients ont développé une infection à BKPyV et seulement 4 diagnostics de NBKV ont été réalisés. Ces derniers ont été classés dans le groupe 3 « infection à BKPyV sévère ».

*Tableau VIII : Infection à BKPyV, répartition des patients en trois groupes.*

| Groupes | Infection à BKPyV | Critères | N=124 |
|---|---|---|---|
| **G1** | Absence | ☒ | **92** |
| **G2** | Modérée | Virurie | **17** |
| **G3** | Sévère | Virémie + Virurie | **15** |

Le génotypage KIR a été établi chez tous les donneurs et receveurs par PCR Multiplex. L'objectif est d'identifier les gènes KIR inhibiteurs et activateurs présents chez les individus de la cohorte. De plus, un typage HLA de classe I a été réalisé chez les donneurs et les receveurs afin de déterminer la présence des ligands KIR.

## II. Analyse des données de la cohorte

### 1. Fréquence des gènes KIR inhibiteurs

Pour rappel, les gènes KIR inhibiteurs sont : KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5, KIR3DL1, KIR3DL2 et KIR3DL3. Nous avons calculé leur fréquence chez les receveurs en fonction du groupe dans lequel ils se trouvent (figure 24). A noter que les gènes KIR inhibiteurs KIR2DL4, KIR3DL2 et KIR3DL3 sont toujours présents (fréquence = 100%).

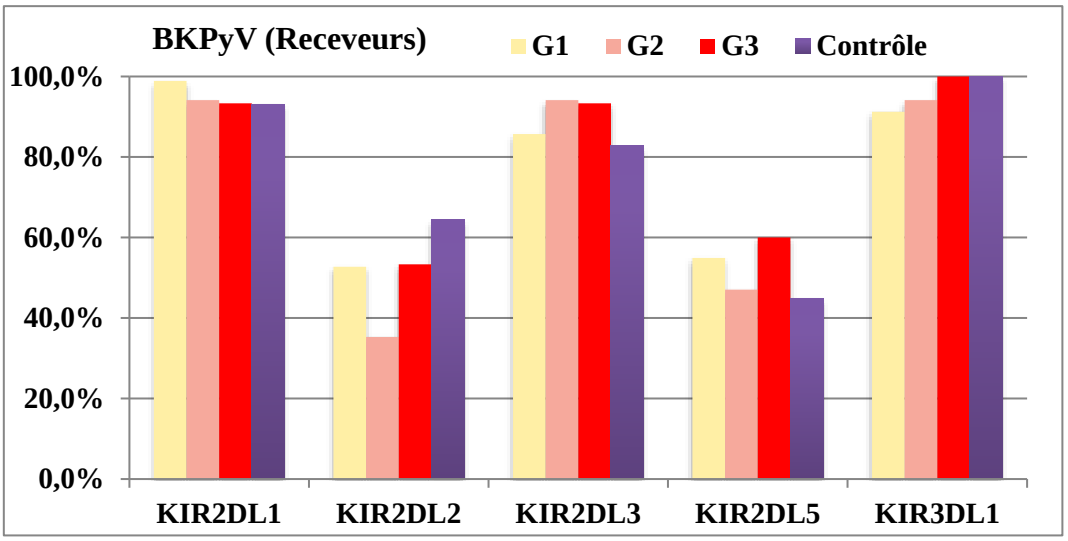



*Figure 24 : Fréquences des gènes KIR inhibiteurs chez les receveurs dans les trois groupes.*

On compare ici les fréquences des gènes KIR inhibiteurs entre les trois groupes de receveurs. Le gène KIR3DL1 est retrouvé chez 100% des patients du groupe 3 contre 94,1% dans le groupe 2 et 91,2% dans le groupe 1. La fréquence du gène KIR2DL5 est également légèrement plus importante dans le groupe 3 où elle représente 60% que dans le groupe 2 (47,1%), sans que ces données ne soient significatives. Ces fréquences sont comparables à celles d'une population contrôle de 87 donneurs de sang (données fournies par l'EFS Nantes).

### 2. Fréquence des gènes KIR activateurs

De la même façon, les fréquences des gènes KIR activateurs ont été comparées chez les receveurs en fonction des 3 groupes (figure 25). Pour rappel, ils correspondent à KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, 1D, KIR2DS5, KIR3DS1 (remarque, 1D correspond à un allèle KIR2DS4 non exprimé).

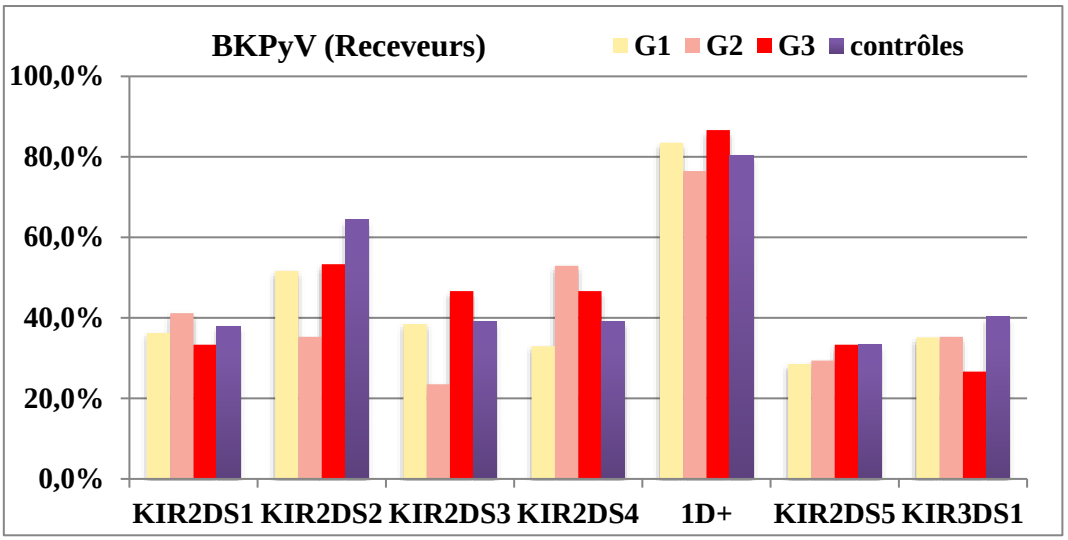



*Figure 25 : Fréquences des gènes KIR activateurs chez les receveurs dans les trois groupes.*

Il ne semble pas y avoir pas de différence significative entre les groupes, ni avec la population contrôle. La fréquence du récepteur KIR3DS1 est légèrement plus faible dans le groupe 3 (26,7% *vs* 35% dans les groupes 1 et 2).

Le nombre de gènes KIRa chez chacun des patients a également été calculé en fonction des différents groupes. Ils ont été répartis en deux catégories : 1 à 3 KIRa ou supérieur à 3 KIRa (tableau IX).

*Tableau IX : Nombres et pourcentages de gènes KIR activateurs dans chaque groupe.*

| KIRa | G1 | | G2 | | G3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N= | % | N= | % | N= | % |
| **1-3** | 60 | 65,93% | 9 | 52,94% | 7 | 46,67% |
| **>3** | 31 | 34,07% | 8 | 47,06% | 8 | 53,33% |

Le pourcentage de patients ayant un nombre de gènes KIR activateurs >3 dans le groupe 3 est un peu plus important que dans les autres groupes. En effet, on retrouve un nombre de KIRa >3 chez 53,33% des patients virémiques à BKPyV (*vs* 34,07% dans le groupe 1 et 47,06% dans le groupe 2). A l'inverse, la majorité des patients du groupe 1 ont un nombre de KIRa entre 1 et 3 (65,93%) tandis que seulement 34% ont un nombre de KIRa >3. Ces données ne sont pas significatives.

## 3. Fréquence des génotypes KIR

Pour rappel, deux haplotypes KIR sont identifiés à partir du nombre et de la composition en gènes KIR : A et B (cf. tableau III). A partir de ces derniers, trois génotypes KIR sont déterminés :

- **AA** : uniquement gène KIR2DS4 et/ou variant 1D comme seul gène KIR activateur
- **AB** : gène KIR2DS4 et/ou variant 1D et autres gènes KIR activateurs (2DS, 3DS) présents
- **BB** : gènes KIR activateurs présents autres que KIR2DS4 ou 1D

Dans la cohorte DIVAT, nous avons défini la fréquence des génotypes AA, AB, BB à partir du typage des gènes KIR chez les receveurs. Les résultats sont représentés pour chaque groupe (figure 26).

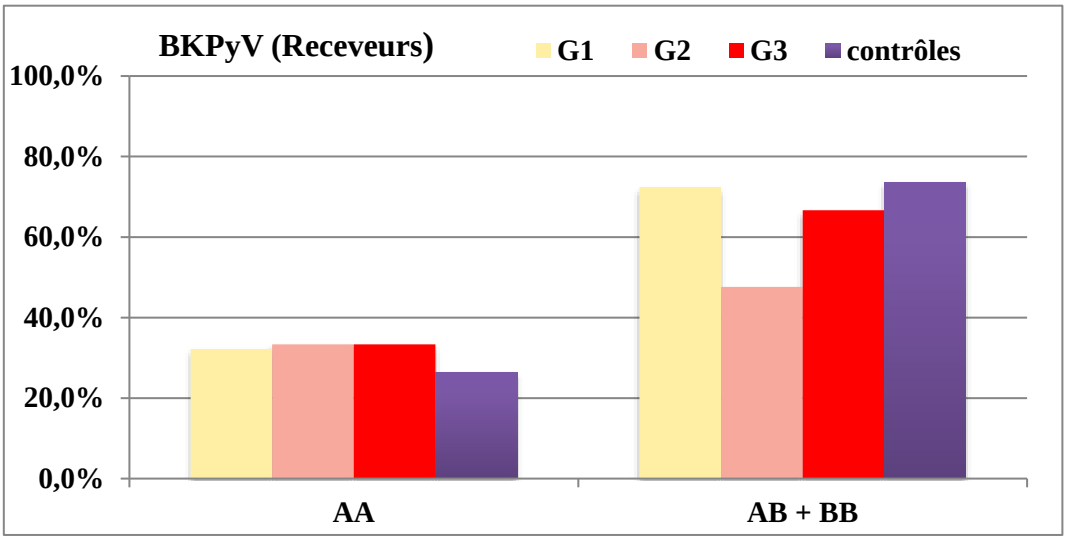



*Figure 26 : Fréquences des génotypes KIR chez les receveurs dans les trois groupes.*

Le génotype KIR BB est extrêmement rare, c'est pourquoi on compare les génotypes KIR AA d'un côté et les génotypes KIR AB+BB de l'autre. Dans notre analyse, la fréquence du génotype AA est la même dans les trois groupes (environ 33%) et comparable à la population contrôle. A noter qu'il n'y a aucun patient porteur du génotype BB dans le groupe 3 (0% vs 4,8% dans le groupe 2 et 9,2% dans le groupe 1).

## 4. Fréquence des ligands KIR

Un typage des gènes HLA de classe I (ligands KIR) a été réalisé pour chaque patient (cf. tableau IV) :

- **Typages HLA-A :** HLA-A*03 ou HLA-A*11 présents (ligands du KIR3DL2)
- **Typages HLA-A et HLA-B** : Bw4+ présent (ligand du KIR3DL1, 3DS1)
- **PCR C1/C2** : HLA-C1+ (ligand de KIR2DL2/3), ou HLA-C2+ (KIR2DL1, KIR2DS1)
- A noter que les ligands de KIR2DL4, KIR2DL5, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5 sont non connus.

La fréquence des ligands KIR d'intérêt a été établie chez les donneurs et définie pour chaque groupe. On s'intéresse ici à une alloréactivité potentielle des cellules NK du receveur contre les cellules du donneur, en évaluant la présence ou non des ligands KIR chez le donneur (figure 27).

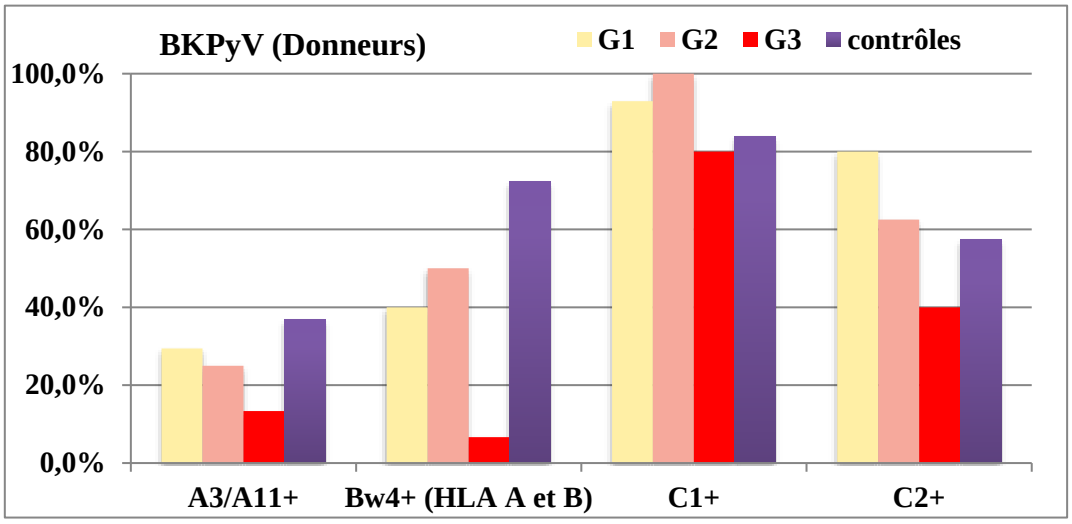



*Figure 27 : Fréquences des ligands KIR chez les donneurs dans les trois groupes.*

Les ligands KIR représentés ici sont principalement des ligands correspondant aux récepteurs inhibiteurs. Les ligands HLA-A3 et A11 sont présents chez 13,3% des patients du G3 (*vs* 25% pour le G2 et 29,4% pour le G1), le ligand HLA-Bw4 chez seulement 6,7% des patients du G3 (*vs* 50% et 40% pour les groupes 2 et 1 respectivement), le ligand HLA-C1 chez 80 % (*vs* 100% pour le G2 et 92,9% dans le G1) et le ligand HLA-C2 représente une fréquence de 40% dans le G3 (contre 62,5% dans le G2 et 80% dans le G1). Après comparaison, la fréquence des ligands KIR chez les donneurs dans les trois groupes semble plus faible dans le groupe 3, sans que cela ne soit significatif.

## 5. Fréquence des lymphocytes NK éduqués

Afin d'interpréter les données précédentes, il est important de prendre en compte l'environnement HLA de classe I du receveur pour vérifier si les cellules NK sont éduquées ou non. Pour rappel, ceci correspond à la situation où les gènes KIR ainsi que leur ligand HLA de classe I sont présents chez le receveur. On compare ici les fréquences des différents gènes KIR inhibiteurs associés à leurs ligands respectifs dans chaque groupe : receveurs KIR2DL1+/C2+ (figure 28a), receveurs KIR2DL2/3+/C1+ (figure 28b) et receveurs 3DL1+/Bw4+ (figure 28c). Après analyse, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les trois groupes.

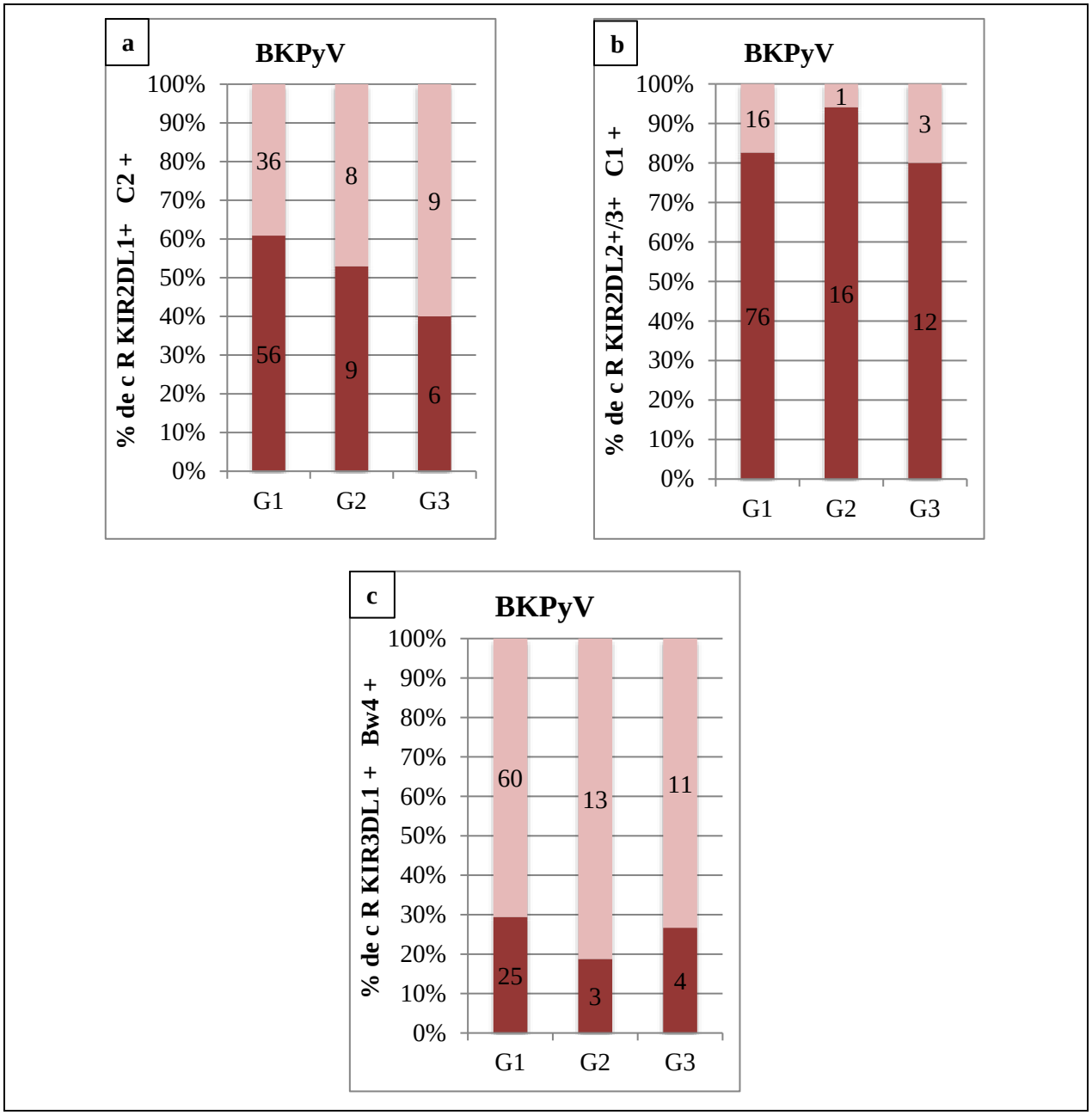
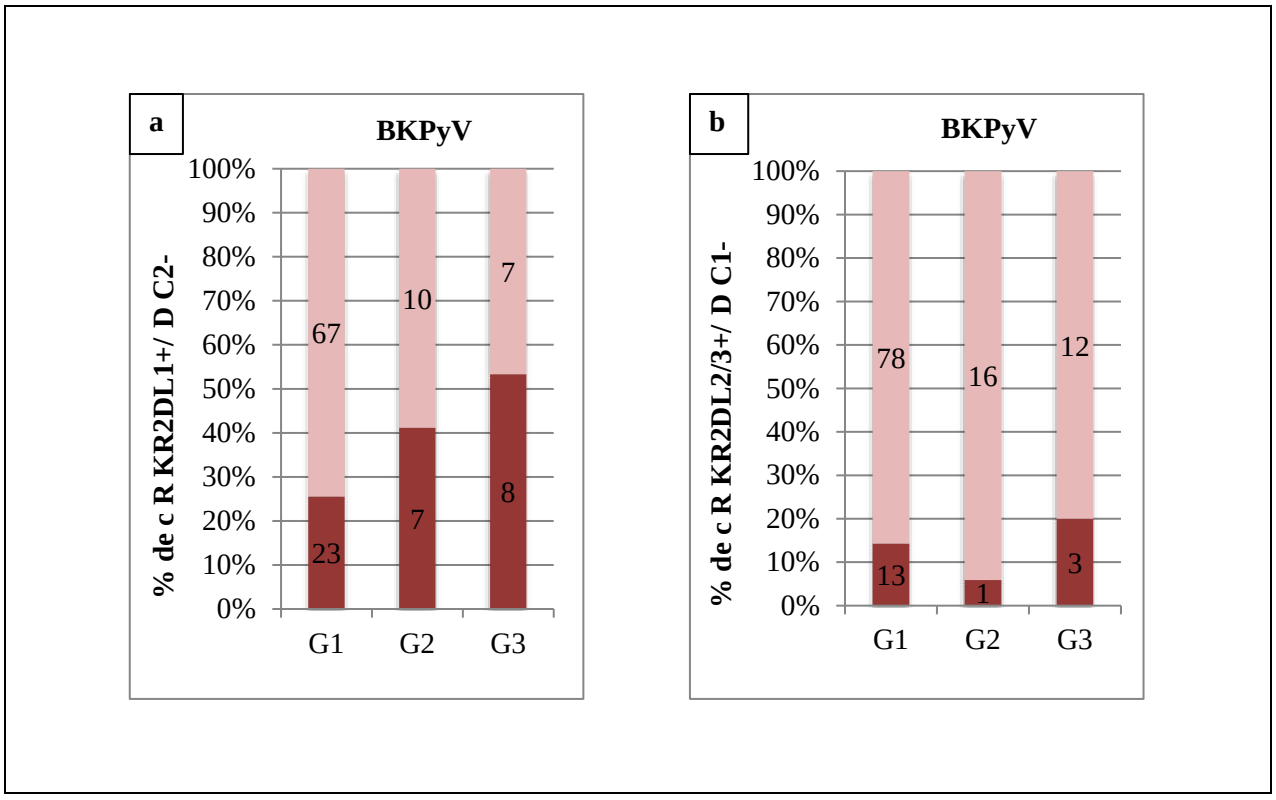



*Figure 28 : Fréquence des lymphocytes NK éduqués dans les trois groupes.*

## 6. Fréquence des combinaisons génétiques KIR/KIR ligands

La présence de gènes KIR chez le receveur, associée aux ligands HLA de classe I du donneur est à l'origine de plusieurs combinaisons KIR/ligands possibles. Celles-ci peuvent être à l'origine d'une alloréactivité plus ou moins importante des cellules NK du receveur. Deux types de combinaisons sont en faveur d'une réactivité plus importante : « KIR inhibiteur présent chez le receveur et ligand correspondant absent chez le donneur » ou « KIR activateur présent chez le receveur et ligand correspondant présent chez le donneur ».

Les fréquences des différentes combinaisons « KIR inhibiteur présent chez le receveur et ligand correspondant absent chez le donneur » ont été calculées dans les trois groupes : receveurs KIR2DL1+/donneurs C2- (figure 29a), receveurs KIR2DL2/L3+/donneurs C1- (figure 29b), receveurs KIR3DL1+/donneurs Bw4- (figure 29c), receveurs KIR3DL2+/donneurs A3/A11- (figure 29d).



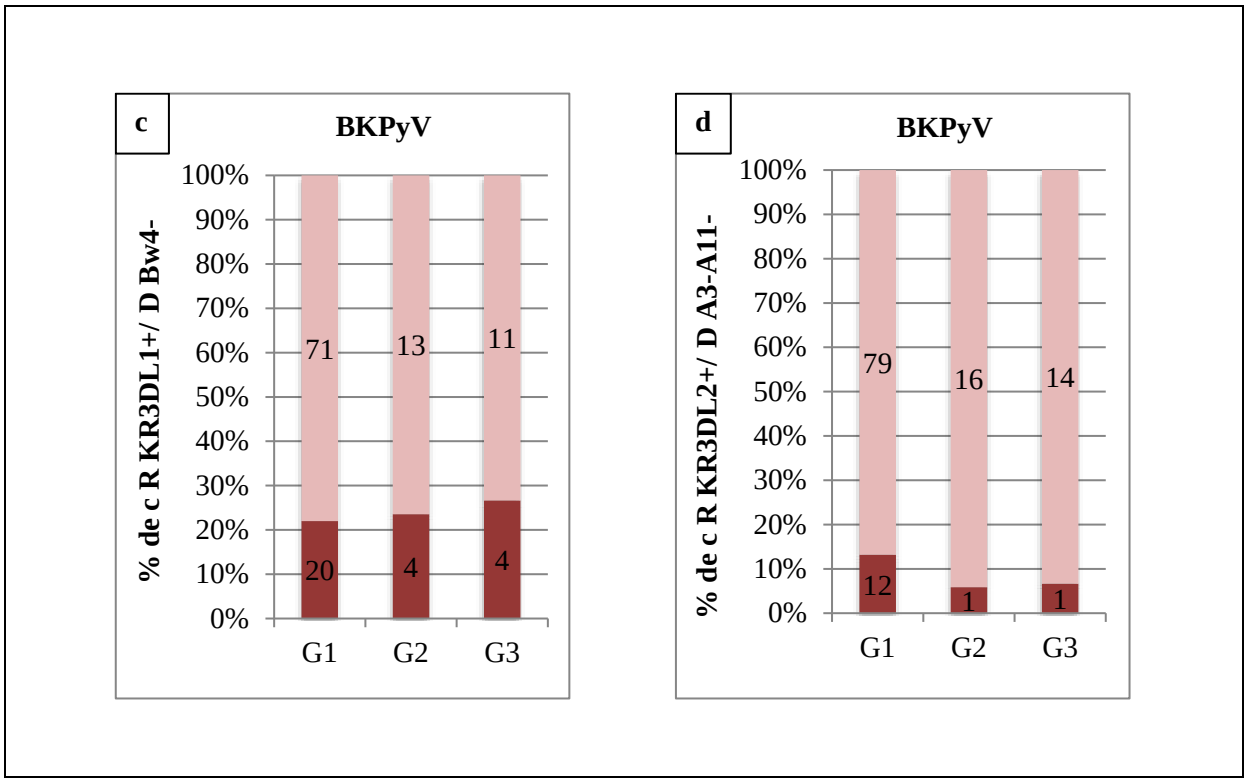



*Figure 29 : Pourcentages de chaque combinaison génétique « KIR inhibiteur présent chez le receveur et ligand correspondant absent chez le donneur » dans les trois groupes.*

On observe une fréquence des trois combinaisons receveurs KIR2DL1+/donneurs C2-, receveurs KIR2DL2/L3+/donneurs C1-, receveurs KIR3DL1+/donneurs Bw4- légèrement plus importante dans le G3 par rapport aux autres groupes sans que ces données ne soient significatives. A l'inverse, la combinaison receveurs KIR3DL2+/donneurs A3/A11- est plus fréquente dans le groupe 1 où elle représente 12/91 couples donneurs/receveurs contre 1 couple donneur/receveur dans les groupes 2 et 3.

Les fréquences des différentes combinaisons « KIR activateur présent chez le receveur et ligand correspondant présent chez le donneur » ont été calculées de la même façon dans les trois groupes (figure 30) : receveurs KIR2DS1+/donneurs C2+ (figure 30a), receveurs KIR2DS2+/donneurs C1+ (figure 30b), receveurs KIR3DS1+/donneurs Bw4+ (figure 30c).

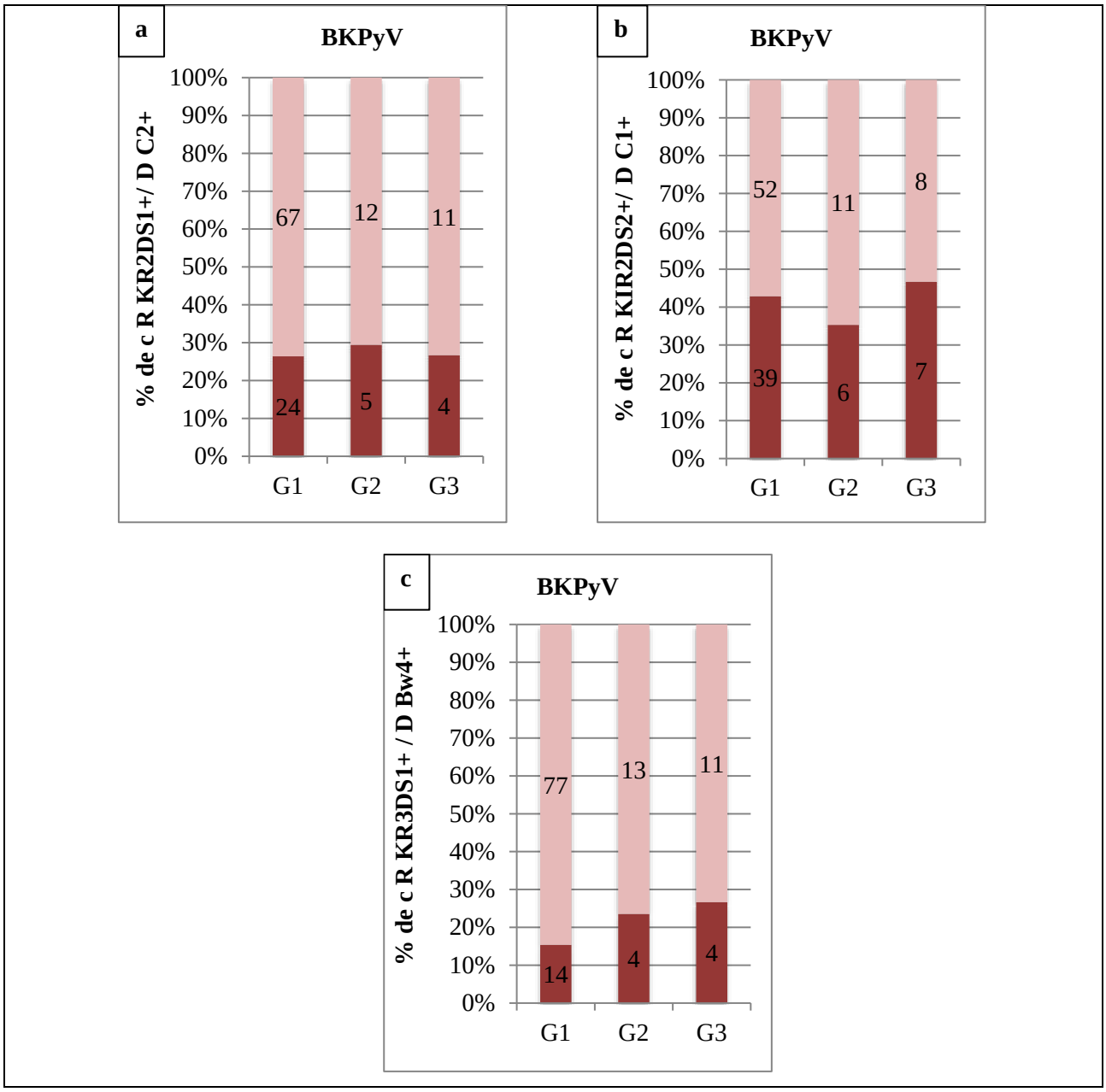



*Figure 30 : Pourcentages de chaque combinaison génétique « KIR activateur présent chez le receveur et ligand correspondant présent chez le donneur » dans les trois groupes.*

En comparant les fréquences de chaque combinaison en fonction des groupes, on n'observe pas de différence significative. La fréquence de la combinaison « receveurs KIR2DS1+ et donneurs C2+ » est équivalente entre les trois groupes (entre 26% et 29%). La fréquence de la combinaison « receveurs KIR2DS2+ et donneurs C1+ » représente 42,8% dans le groupe 1, 35,3% dans le groupe 2 et 46,7% dans le groupe 3. Enfin, la fréquence de la combinaison « receveurs KIR3DS1+ et donneurs Bw4+ » est légèrement plus élevée dans les groupes 2 et 3 avec 23,5% et 26,7% respectivement contre 15,4% dans le groupe 1.

# DISCUSSION

Après transplantation rénale, des complications infectieuses majeures peuvent survenir. La réactivation du BKPyV est une complication fréquente dont la prise en charge reste limitée. En effet, on se heurte à deux problématiques : la modulation du traitement immunosuppresseur qui augmente le risque de rejet de greffe et l'absence de traitement antiviral disponible à ce jour. La réplication du virus aboutit au développement d'une NBKV et évolue vers la perte du greffon en l'absence de prise en charge thérapeutique. L'identification de nouveaux facteurs de risque est donc essentielle.

La médecine personnalisée est un concept récent qui s'est développé ces dernières années. Elle se base en grande partie sur la biologie et notamment sur la génétique rendue possible par des technologies émergentes. Ces dernières ont permis une meilleure compréhension de la pathogénèse des maladies infectieuses notamment via l'étude des interactions virus/hôte. Dans le cas de la NBKV, l'étude du patrimoine génétique de chaque individu (donneur et receveur) pourrait permettre l'identification de patients à risque afin d'optimiser la prévention, le suivi et le traitement. Par exemple, un suivi rapproché des patients à risque ou un ajustement des traitements immunosuppresseurs pourraient être envisagés pour permettre la diminution de l'incidence de la NBKV.

Dans le contexte de greffe d'organe solide, deux patrimoines génétiques se rencontrent. Ce mésappariement, encore appelé « *mismatch* » correspond à la reconnaissance de molécules étrangères via le CMH du receveur. Cette rencontre va être à l'origine d'une allo réactivité des cellules immunitaires de l'hôte à l'encontre des cellules du greffon. Le CMH (ou système HLA chez l'homme), est le déterminant principal de l'acceptation ou du rejet de greffe mais il est également responsable d'une différence de susceptibilité à de nombreuses maladies. Il peut notamment impacter les capacités de l'hôte à se protéger face aux infections virales. Dans ce contexte d'immunodépression, ces infections virales sont majoritairement dues à des virus persistants qui ont la capacité de se réactiver. Le BKPyV se réactive principalement au niveau des cellules rénales. C'est pourquoi, lorsque le virus se réplique à la suite d'une greffe rénale, les cellules immunitaires de l'hôte s'attaquent aux cellules du greffon, lieu de la réplication virale. Les lymphocytes NK et les lymphocytes T ont un rôle essentiel dans l'élimination des cellules infectées. Ces processus immunitaires vont principalement faire intervenir le système HLA.

L'étude des polymorphismes génétiques face aux complications infectieuses en transplantation d'organe solide est en plein essor. Où en sommes-nous concernant le BKPyV ? Les 12 études sélectionnées portent principalement sur des recherches génétiques spécifiques qui s'intéressent à la génétique KIR/KIR ligands et au système HLA et à ses polymorphismes. En parallèle, les données issues de la cohorte nantaise DIVAT ont été analysées afin de les comparer aux observations de la littérature.

Deux systèmes majeurs sont discutés dans cette thèse. Le premier intervient lors de l'immunité innée et correspond aux récepteurs des lymphocytes NK et à leurs ligands HLA de classe I (ou apparentés). Ils peuvent, via leurs distributions et leurs interactions, influencer les fonctions cytotoxiques du lymphocyte NK. Le second correspond au système HLA et à ses polymorphismes. Il permet la présentation de peptides aux cellules immunitaires du receveur et notamment aux lymphocytes T de l'immunité adaptative (figure 31).

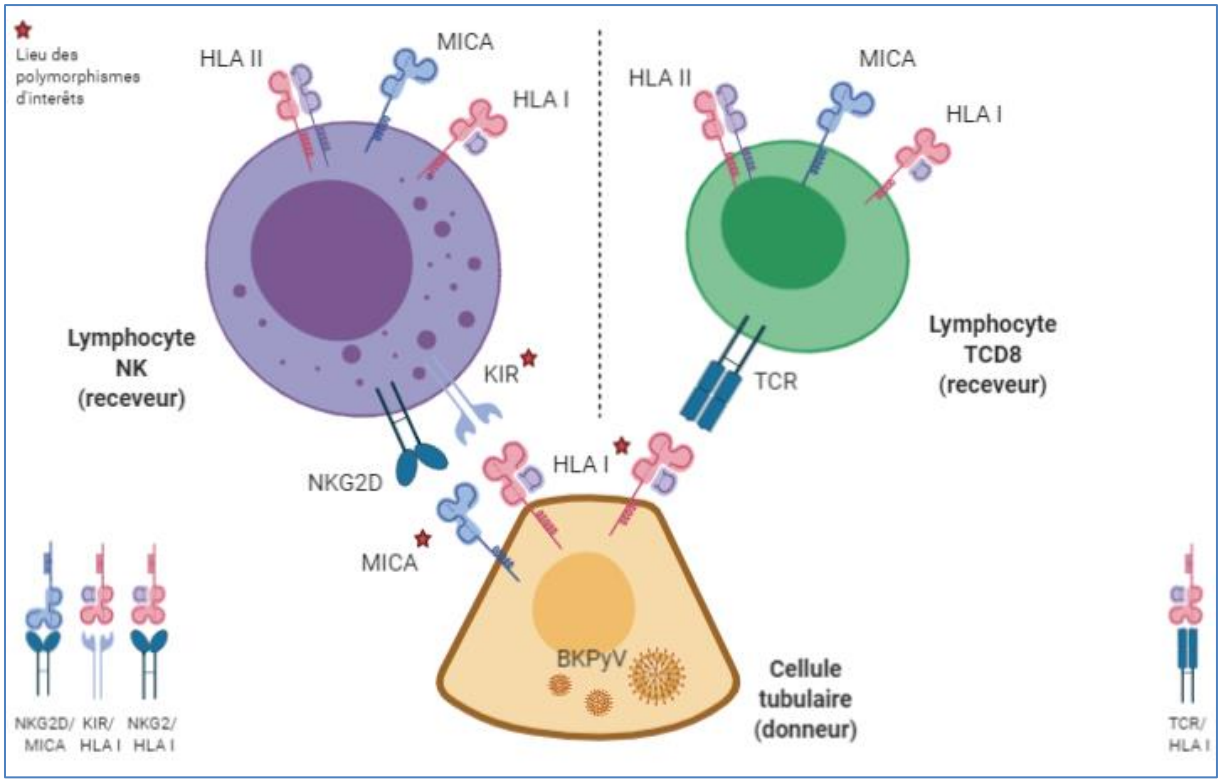



*Figure 31 : Schéma récapitulatif des réactions immunitaires et des mécanismes génétiques en cause dans les infections à BKPyV.*

(Image réalisée sur BioRender.com)

Les **lymphocytes Natural Killer** semblent avoir un rôle majeur dans l'élimination des cellules infectées. Leurs récepteurs activateurs ou inhibiteurs peuvent modifier l'activation cellulaire selon leur distribution. Nous nous sommes intéressées à deux types de récepteurs dans ce travail : les récepteurs KIR et les récepteurs NKG2.

Les récepteurs **KIR** ont pour ligands les molécules HLA de classe I. Dans le contexte de transplantation d'organe solide, ils peuvent interagir avec les antigènes présents sur les cellules de l'hôte ou sur les cellules du greffon. De ce fait, il est important de prendre en compte ces deux populations. Selon certaines études, le nombre de gènes KIR activateurs présents semble impacter les fonctions des lymphocytes NK. Cela est expliqué par la capacité des récepteurs activateurs à stimuler la cellule tueuse et ainsi éliminer la cellule infectée. Par exemple, l'absence du gène KIR activateur KIR3DS1 semblerait liée à un risque plus important de développer une NBKV (76). Après analyse de la cohorte nantaise DIVAT, sa fréquence semble effectivement un peu plus faible dans le groupe 3 (26,7% *vs* environ 35% pour le G2 et le G1) sans que cela ne soit significatif. Plusieurs études ont montré qu'un nombre faible de gènes KIRa pouvait favoriser le développement d'une NBKV (76) (80). Cette notion n'a pas été confortée par l'étude française de 2016 (62). De la même façon, cette notion n'est pas entièrement retrouvée dans notre analyse de la cohorte DIVAT, la tendance semble même aller à l'inverse avec un nombre de gènes KIR activateurs supérieur à trois chez 53,33% des patients du groupe 3 (*vs* 34,07% dans le groupe 1 et 47,06% dans le groupe 2, non significatif). De plus, dans l'étude croate publiée en 2019, le génotype KIR AA était significativement plus fréquent dans le groupe atteint de NKBV (80). D'après eux, cette observation conforte le rôle protecteur des récepteurs KIR activateurs puisque l'haplotype A ne contient qu'un seul gène KIR activateur à la différence des haplotypes B. Dans notre analyse, la fréquence du génotype AA est la même dans les trois groupes. On observe tout de même l'absence de patients porteurs du génotype BB dans le groupe 3 (0% *vs* 4,8% dans le groupe 2 et 9,2% dans le groupe 1). Cette observation concorde avec un rôle protecteur potentiel de l'haplotype B vis-à-vis de la virémie à BKPyV qui pourrait être expliqué par la présence de plusieurs gènes KIR activateurs. Il serait également intéressant d'analyser la fréquence des motifs KIR centromériques et télomériques dans les 3 groupes de la cohorte DIVAT. L'influence des motifs génétiques KIR de la région télomérique sur la réplication virale a déjà été montrée dans les infections à CMV post-greffe rénale ainsi que dans les greffes de CSH (79) (55).

L'analyse des ligands HLA de classe I ainsi que des différentes combinaisons génétiques KIR/KIR ligands a été réalisée dans certaines des études présentées. Ainsi, l'allèle HLA-C*07

a été isolément associé à un risque moindre de développer une virémie soutenue à BKPyV par sa capacité à présenter des dérivés peptidiques du BKPyV aux lymphocytes T de l'immunité adaptative (36). Mais, la molécule HLA-Cw7 est un ligand des récepteurs inhibiteurs KIR2DL2 et KIR2DL3 puisqu'elle est classée dans les ligands C1 et pourrait donc jouer également un rôle dans la régulation de la réplication virale via les lymphocytes NK. De plus, selon Kovacevic et al., la combinaison HLA-C*07 négatif(D)/KIRAA+(R) représenterait un risque de développer une NBKV (80). Celle-ci pourrait être à l'origine d'une allo réactivité moindre des cellules NK du receveur et ainsi favoriser la réplication du BKPyV. Pour rappel, deux types de combinaisons seraient associées à une réactivité plus importante. La première lorsque le gène KIR inhibiteur est présent chez le receveur et le ligand correspondant absent chez le donneur et la seconde lorsque le gène KIR activateur est présent chez le receveur et le ligand correspondant est présent chez le donneur. Cependant, ces données ne sont pas retrouvées dans notre analyse de la cohorte DIVAT ni dans l'étude française menée par Brochot et al. Au contraire, la virurie à BKPyV semblerait être liée à une allo réactivité des cellules NK dans des situations où un ligand pour un gène KIR activateur chez le receveur est absent ou non homozygote mais présent chez le donneur (62).

L'évaluation et la compréhension du rôle des récepteurs KIR est particulièrement difficile puisqu'il est indispensable de prendre en compte plusieurs paramètres. Premièrement, il est nécessaire d'analyser les gènes KIR présents chez le receveur afin d'évaluer la répartition KIR inhibiteurs/KIR activateurs. Secondairement, il est obligatoire de s'intéresser aux ligands HLA de classe I présents chez le receveur ainsi que chez le donneur. En effet, afin d'évaluer l'alloréactivité potentielle des cellules NK du receveur contre les cellules du donneur, il est nécessaire d'analyser la présence ou non de ligands KIR chez le donneur. Il est également indispensable de prendre en compte l'environnement HLA de classe I de l'hôte dans le but d'évaluer si les lymphocytes NK du receveur sont éduqués ou non. Comme mentionné précédemment, pour être fonctionnellement aptes à tuer les cellules cibles, les lymphocytes doivent avoir rencontré leur ligand HLA de classe I. Certains récepteurs KIR peuvent être présents mais non fonctionnels s'ils n'ont pas rencontré leur ligand auparavant. Dans le contexte de greffe rénale où deux patrimoines génétiques se rencontrent, la compréhension du rôle des récepteurs KIR dans le contrôle immunitaire est rendu difficile par l'interaction de ces multiples facteurs. Des investigations plus approfondies sur le sujet sont nécessaires afin de préciser ces mécanismes.

Les récepteurs activateurs NKG2D font partie de la famille **NKG2**. Ils ont pour ligand la molécule MICA, acteur clé dans l'immunité innée et adaptative. Elle peut être la cible de mutations génétiques responsables d'une protéine dont l'expression cellulaire est augmentée : MICA A5.1. Le polymorphisme du gène codant pour cette protéine pourrait être un bon facteur pronostic pour définir un risque moins important de réactivation virale, en particulier lorsque MICA A5.1 est présente chez le donneur et absente chez le receveur (86). Deux hypothèses peuvent expliquer cette observation. La première est que l'interaction entre le récepteur NKG2D et la molécule MICA A5.1 (présente en grande quantité au niveau de la membrane des cellules du greffon) favoriserait l'élimination de la cellule infectée. La seconde est que dans un contexte de *mismatch* RWT/DA5.1, le receveur soit en capacité de produire des anticorps contre la molécule MICA du donneur. Ainsi, la réponse humorale de l'hôte pourrait permettre l'élimination des cellules tubulaires infectées du greffon. Ces données nécessitent des investigations plus approfondies avec des études prospectives qui permettraient d'apporter des preuves supplémentaires.

Les autres récepteurs **NKG2** activateurs ou inhibiteurs ont pour ligand la molécule HLA-E. Sa capacité à présenter des peptides antigéniques dérivés du BKPyV a été mise en évidence (108). L'allèle HLA-E*01 :01 présent chez le receveur pourrait être protecteur vis à vis de la virémie à BKPyV. Une analyse a identifié plusieurs séquences de peptides dérivées du BKPyV capables d'être présentées par la molécule codée par l'allèle HLA-E*01 :01. Ces dernières correspondent aux protéines précoces (AgT et Agt) et aux antigènes tardifs (VP1 et VP2) de la particule virale. L'activation des lymphocytes NK, via les NKG2 serait favorisée par cette présentation antigénique et permettrait ainsi l'élimination des cellules infectées.

Le rôle des **polymorphismes alléliques des gènes HLA** dans le développement de l'infection à BKPyV est encore incomplètement connu. Nous savons que le système HLA est intimement lié au déclenchement de la réponse immunitaire face aux maladies infectieuses. Dans un contexte d'immunodépression, la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD8 semble importante. Les études récentes se sont intéressées aux gènes HLA de classe I et de classe II. Les résultats semblent plutôt conforter le rôle majeur de l'activation des lymphocytes T CD8 par les molécules de classe I. De ce fait, ce sont les gènes HLA de classe I qui semblent être intéressants. Pour chacun d'entre eux, il existe une multitude d'allèles. La capacité à présenter des antigènes dérivés du BKPyV semblerait différer d'une molécule à l'autre. Les molécules HLA capables de présenter ces dérivés peptidiques pourraient faciliter la clairance virale via l'activation des cellules immunitaires.

De plus, dans le contexte de transplantation, deux populations cellulaires cohabitent : celle du donneur et celle du receveur. Il est important de prendre en compte ces deux patrimoines génétiques afin de comprendre l'activation du système immunitaire dans sa globalité. L'identification des gènes HLA et de leurs polymorphismes doit être effectuée chez le receveur ainsi que chez le donneur. C'est ce qui a été réalisé dans les études présentées. Certains allèles tels que HLA-E*****01 :01, HLA-B*****51, HLA-B*08, HLA-C*07 pourraient diminuer le risque de développer une réplication du BKPyV s'ils sont présents chez le receveur (108), (96) (101) (100) (36). D'autres polymorphismes tels que l'haplotype UTR4 et la SNPs 3003C de la région régulatrice HLA-G3' pourraient être associés à un risque majoré d'infection à BKPyV qu'ils soient présents chez le donneur ou chez le receveur (124). De plus, certains *match* HLA (gène HLA présents à la fois chez le donneur et chez le receveur), pourraient diminuer le risque de virémie à BKPyV (126). Une étude américaine rétrospective publiée en 2013 a analysé de multiples données issues d'une large cohorte de 998 greffés afin d'identifier des facteurs de risque. Le typage des ligands HLA présents chez les donneurs et chez les receveurs a été effectué, identifiant les *matchs* HLA-A2, HLA-B44, HLA-DR15 comme protecteurs vis-à-vis de la réplication virale du BKPyV. Le « *mismatch* » HLA pourrait donc également jouer un rôle dans le développement de certaines maladies infectieuses opportunistes.

Les données présentées dans ce travail regroupent les observations actuelles retrouvées dans la littérature (tableau X). Il est nécessaire d'être prudent face à ces différents résultats. Premièrement, les études sélectionnées sont principalement rétrospectives engendrant un faible niveau de preuve et exposant à de nombreux biais. De plus, elles sont majoritairement réalisées sur de petites ou moyennes cohortes majorant la difficulté à mettre en évidence une association. Des travaux prospectifs, sur de grandes cohortes seraient nécessaires pour affirmer ou infirmer ces observations. Des études GWAS pourraient également être envisagées afin d'étudier les susceptibilités génétiques à plus petite échelle (SNPs, insertions/délétions). Deuxièmement, les études sélectionnées à partir de ma recherche sont réalisées exclusivement sur des cohortes européennes ou nord-américaines. Or, le système HLA et ses polymorphismes génétiques ainsi que la génétique KIR/KIR ligands varient en fonction des régions et des populations. Les caractéristiques génétiques des individus pourraient être responsables des différences de susceptibilité face à certaines pathologies. Cette notion pourrait également expliquer les discordances parfois observées dans les études. Les données exposées ne sont donc pas forcements extrapolables à l'ensemble des individus. Troisièmement, les études ne comparent pas toujours les mêmes groupes de patients. En effet, la réplication du BKPyV est parfois

définie par la virurie, parfois par la virémie ou encore par le diagnostic de NBKV prouvé. De la même façon, dans la cohorte DIVAT, seulement 4 patients ont développé une NBKV et ont donc été classés avec les patients virémiques. Les données des différentes études sont donc difficilement comparables entre elles. Pour finir, de multiples paramètres sont à intégrer afin d'évaluer le risque face à une pathologie. Les maladies multifactorielles peuvent être en partie expliquées par la génétique mais il est indispensable de prendre en compte les autres facteurs (biologiques, environnementaux...). Ceci rend encore plus difficile l'interprétation des résultats exposés. C'est pourquoi il serait intéressant de développer des « scores de risques » combinant des variants génétiques identifiés et d'autres biomarqueurs (biologiques, imageries...). L'utilisation de tels algorithmes pourrait aider à identifier les patients à risque et ainsi permettre de développer la médecine personnalisée de demain.

*Tableau X : Tableau récapitulatif des prédispositions génétiques de l'hôte face à la réplication du BKPyV/NBKV.*

| Article | Etude | Molécules/Génotypes | Population | Résultats |
|---|---|---|---|---|
| **Hanna Trydzenskaya et al.,** ***Kidney International*** 2013 | Rétrospective | **KIR activateurs**<br>**KIR3DS1** | 158 Couples D/R | **KIRa ≤3 (R)**<br>➔ Risque augmenté (NBKV)<br><br>**KIR3DS1+ (R)**<br>➔ Risque abaissé (NBKV) |
| **Ivana Kovacevic Vojtusek & al.,** ***HLA*** 2019 | Rétrospective | **KIR AA**<br>**HLA-C*07** | 69 Couples D/R | **HLA-C*07+ (D)**<br>**HLAC*07+ (D)/KIRa≥1 (R) :**<br>➔ Risque abaissé (NBKV)<br><br>**KIR AA (R)**<br>**KIRa=0 (R)**<br>**HLA-C*07- (D)/KIRAA (R)**<br>➔ Risque augmenté (NBKV) |
| **Etienne Brochot et al.,** ***Transplant International*** 2016 | Rétrospective | **HLA-C1/C2**<br>**KIR2DS1**<br>**KIR2DS2** | 103 Couples D/R | **Combinaisons**<br>**KIR2DS1, HLA-C1/C2, ou C1/C1 (R) et HLA-C2 (D)**<br>**KIR2DS2, HLA-C1/C2 ou C2/C2 (R) et HLA-C1 (D)**<br><br>➔ Risque augmenté (virurie BKPyV) |
| **Pierre Tonnerre & al.,** ***The journal of infections Diseases*** 2016 | Rétrospective | **MICA A5.1** | 144 Couples D/R | **MICA A5.1 (D)**<br>➔ Risque abaissé (virémie BKPyV)<br><br>**MICA WT (D)/A5.1 (R)**<br>**MICA WT (D)/WT (R)**<br>➔ Risque augmenté (virémie BKPyV/NBKV) |
| **Herman. F. Wunderink & al.,** ***Transplantation*** 2019a | Rétrospective | **HLA-B*51** | 407 Couples D/R | **HLA-B*51+ (R)**<br><br>➔ Risque abaissé (virémie BKPyV) |
| **Herman. F. Wunderink & al.,** ***Transplantation*** 2019b | Rétrospective | **HLA-B*51** | 729 Couples D/R | **HLA-B*51+ (R)**<br><br>➔ Risque abaissé (virémie BKPyV) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Maud Willhelm & al.,** ***Transplantation*** 2019 | Rétrospective | **HLA-B*08** | 435 Couples D/R | **HLA-B*08+ (R)**<br>**HLA-B*51+/B*07+/B*08+ (R)**<br>➔ Risque abaissé (virémie BKPyV) |
| **Domingo-Calap P & al.,** ***PLOS pathogen*** 2018 | Rétrospective | **HLA-C** | 96 Couples D/R | **HLA-C**<br>➔ Rôle dans l'immunité antivirale : capacité de présentation d'Ag dérivés du BKPyV |
| **Daneil L. Bohl et al.,** ***American Journal of Transplantation*** 2005 | Prospective | **HLA-C*07** | 195 Couples D/R | **HLA-C*07+ (D/R)**<br>➔ Risque abaissé (virémie soutenue à BKPyV) |
| **Hana Rohn & al.,** ***Cells*** 2019 | Rétrospective | **HLA-E*01:01**<br>**HLA-E*01:03** | 278 Couples D/R | **HLA-E*01:01+ homozygote (R)**<br>➔ Risque abaissé (NBKV)<br>**HLA-E*01:03+ (R)**<br>➔ Risque augmenté (NBKV) |
| **Hana Rohn & al.,** ***Human Immunology*** 2019 | Rétrospective | **HLA-G3'** | 251 Couples D/R | **Région régulatrice HLA-G3' : Haplotype UTR4 et SNPs 3003C (D/R)**<br>➔ Risque augmenté (virémie à BKPyV et NBKV) |
| **Masutani et al.,** ***Neprhol Dial Transplant*** 2013 | Rétrospective | **HLA-A2**<br>**HLA-B44**<br>**HLA-DR15** | 998 Couples D/R | **« Match D/R »**<br>**HLA-A2, HLA-B44, HLA DR15**<br>➔ Risque abaissé (virémie à BKPyV) |

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les néphropathies interstitielles à BKPyV (NBKV) représentent un enjeu majeur en transplantation rénale. L'identification de facteurs de risque est importante afin de prévenir en amont le développement de la pathologie. L'implication du système immunitaire est essentielle et il est nécessaire de prendre en compte à la fois le patrimoine génétique du donneur et celui de l'hôte receveur. La génétique des récepteurs KIR et le système HLA sont les deux principaux acteurs impliqués dans la régulation des réponses immunes. La littérature récente conforte le rôle de certains polymorphismes pouvant prédisposer au développement de la pathologie chez l'hôte. Les génotypages du système HLA ainsi que des gènes KIR pourraient représenter une aide future afin de mettre en place une prise en charge personnalisée chez les patients à risque.

Il reste certainement beaucoup à découvrir dans le domaine de la génétique et des interactions virus/hôte. La poursuite des recherches à ce sujet avec des études sur de plus grandes cohortes prospectives est nécessaire. Les résultats présentés permettent néanmoins d'ouvrir des perspectives pour de nouveaux travaux afin d'approfondir les connaissances concernant les prédispositions génétiques de l'hôte face à l'infection par le BKPyV.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Casanova J-L. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection. Proc Natl Acad Sci USA. 22 déc 2015;112(51):E7118-7127.

2. Gheit T, Dutta S, Oliver J, Robitaille A, Hampras S, Combes J-D, et al. Isolation and characterization of a novel putative human polyomavirus. Virology. 2017;506:45-54.

3. Mazalrey S, Mc Ilroy D, Bressollette-Bodin C. BK polyomavirus: virus-cell interactions, host immune response, and viral pathogenesis. Virologie (Montrouge). 1 oct 2015;19(5):207-24.

4. Viscidi RP, Rollison DE, Sondak VK, Silver B, Messina JL, Giuliano AR, et al. Age-specific seroprevalence of Merkel cell polyomavirus, BK virus, and JC virus. Clin Vaccine Immunol. oct 2011;18(10):1737-43.

5. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. PLoS Pathog. mars 2009;5(3):e1000363.

6. Zheng H-Y, Nishimoto Y, Chen Q, Hasegawa M, Zhong S, Ikegaya H, et al. Relationships between BK virus lineages and human populations. Microbes Infect. févr 2007;9(2):204-13.

7. Jeffers LK, Madden V, Webster-Cyriaque J. BK virus has tropism for human salivary gland cells in vitro: implications for transmission. Virology. 25 nov 2009;394(2):183-93.

8. Comar M, Zanotta N, Bovenzi M, Campello C. JCV/BKV and SV40 viral load in lymphoid tissues of young immunocompetent children from an area of north-east Italy. J Med Virol. juill 2010;82(7):1236-40.

9. Bofill-Mas S, Pina S, Girones R. Documenting the epidemiologic patterns of polyomaviruses in human populations by studying their presence in urban sewage. Appl Environ Microbiol. janv 2000;66(1):238-45.

10. Schmitt C, Raggub L, Linnenweber-Held S, Adams O, Schwarz A, Heim A. Donor origin of BKV replication after kidney transplantation. J Clin Virol. févr 2014;59(2):120-5.

11. Lk D, Rj J. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients [Internet]. Vol. 41, Bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant; 2008 [cité 10 août 2020]. Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/17952131/

12. Leung AYH, Yuen K-Y, Kwong Y-L. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. Bone Marrow Transplant. déc 2005;36(11):929-37.

13. Sandler ES, Aquino VM, Goss-Shohet E, Hinrichs S, Krisher K. BK papova virus pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. juill 1997;20(2):163-5.

14. Petrogiannis-Haliotis T, Sakoulas G, Kirby J, Koralnik IJ, Dvorak AM, Monahan-Earley R, et al. BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. N Engl J Med. 25 oct 2001;345(17):1250-5.

15. van Aalderen MC, Yapici Ü, van der Pol JA, de Reijke TM, van Donselaar-van der Pant K a. MI, Florquin S, et al. Polyomavirus BK in the pathogenesis of bladder cancer. Neth J Med. janv 2013;71(1):26-8.

16. Keller EX, Delbue S, Tognon M, Provenzano M. Polyomavirus BK and prostate cancer: a complex interaction of potential clinical relevance. Rev Med Virol. nov 2015;25(6):366-78.

17. Delbue S, Matei D-V, Carloni C, Pecchenini V, Carluccio S, Villani S, et al. Evidence supporting the association of polyomavirus BK genome with prostate cancer. Med Microbiol Immunol. déc 2013;202(6):425-30.

18. Lanot A, Bouvier N, Chatelet V, Dina J, Béchade C, Ficheux M, et al. [BK virus infections in kidney transplantation]. Nephrol Ther. avr 2016;12(2):76-85.

19. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. Am J Transplant. déc 2004;4(12):2082-92.

20. Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. sept 2019;33(9):e13528.

21. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. Am J Transplant. janv 2013;13(1):136-45.

22. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. Am J Transplant. mars 2013;13 Suppl 4:179-88.

23. McIlroy D, Halary F, Bressollette-Bodin C. Intra-patient viral evolution in polyomavirus-related diseases. Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci. 27 2019;374(1773):20180301.

24. Luo C, Hirsch HH, Kant J, Randhawa P. VP-1 quasispecies in human infection with polyomavirus BK. J Med Virol. janv 2012;84(1):152-61.

25. McIlroy D, Hönemann M, Nguyen N-K, Barbier P, Peltier C, Rodallec A, et al. Persistent BK Polyomavirus Viruria is Associated with Accumulation of VP1 Mutations and Neutralization Escape. Viruses. 29 juill 2020;12(8).

26. Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, Egli A, Ramos E, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. J Exp Med. 14 avr 2008;205(4):841-52.

27. Solis M, Gallais F, Velay A, Fafi-Kremer S. BK-virus and pathophysiology of associated diseases. Virologie (Montrouge). 1 févr 2019;23(1):7-22.

28. Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. Transplantation. 15 janv 2006;81(1):117-20.

29. Abend JR, Low JA, Imperiale MJ. Inhibitory effect of gamma interferon on BK virus gene expression and replication. J Virol. janv 2007;81(1):272-9.

30. Ribeiro A, Wörnle M, Motamedi N, Anders HJ, Gröne EF, Nitschko H, et al. Activation of innate immune defense mechanisms contributes to polyomavirus BK-associated nephropathy. Kidney Int. janv 2012;81(1):100-11.

31. Womer KL, Huang Y, Herren H, Dibadj K, Peng R, Murawski M, et al. Dendritic cell deficiency associated with development of BK viremia and nephropathy in renal transplant recipients. Transplantation. 15 janv 2010;89(1):115-23.

32. Pastrana DV, Ray U, Magaldi TG, Schowalter RM, Çuburu N, Buck CB. BK polyomavirus genotypes represent distinct serotypes with distinct entry tropism. J Virol. sept 2013;87(18):10105-13.

33. Pastrana DV, Brennan DC, Cuburu N, Storch GA, Viscidi RP, Randhawa PS, et al. Neutralization serotyping of BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients. PLoS Pathog. 2012;8(4):e1002650.

34. Ginevri F, De Santis R, Comoli P, Pastorino N, Rossi C, Botti G, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. Transplantation. 27 avr 2003;75(8):1266-70.

35. Smith JM, McDonald RA, Finn LS, Healey PJ, Davis CL, Limaye AP. Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. Am J Transplant. déc 2004;4(12):2109-17.

36. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. Am J Transplant. sept 2005;5(9):2213-21.

37. Kaur A, Wilhelm M, Wilk S, Hirsch HH. BK polyomavirus-specific antibody and T-cell responses in kidney transplantation: update. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(6):575-83.

38. Solis M, Velay A, Porcher R, Domingo-Calap P, Soulier E, Joly M, et al. Neutralizing Antibody-Mediated Response and Risk of BK Virus-Associated Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2018;29(1):326-34.

39. Hariharan S, Cohen EP, Vasudev B, Orentas R, Viscidi RP, Kakela J, et al. BK virus-specific antibodies and BKV DNA in renal transplant recipients with BKV nephritis. Am J Transplant. nov 2005;5(11):2719-24.

40. Bohl DL, Brennan DC, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Major EO, Storch GA. BK virus antibody titers and intensity of infections after renal transplantation. J Clin Virol. oct 2008;43(2):184-9.

41. Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, Janssen MWW, Wolf M, Dirks J, et al. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. Am J Transplant. juin 2014;14(6):1334-45.

42. Schachtner T, Stein M, Sefrin A, Babel N, Reinke P. Inflammatory activation and recovering BKV-specific immunity correlate with self-limited BKV replication after renal transplantation. Transpl Int. mars 2014;27(3):290-301.

43. Binggeli S, Egli A, Schaub S, Binet I, Mayr M, Steiger J, et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. Am J Transplant. mai 2007;7(5):1131-9.

44. Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F. Cellular immune responses to BK virus. Curr Opin Organ Transplant. déc 2008;13(6):569-74.

45. Zhou W, Sharma M, Martinez J, Srivastava T, Diamond DJ, Knowles W, et al. Functional characterization of BK virus-specific CD4+ T cells with cytotoxic potential in seropositive adults. Viral Immunol. sept 2007;20(3):379-88.

46. Trydzenskaya H, Sattler A, Müller K, Schachtner T, Dang-Heine C, Friedrich P, et al. Novel approach for improved assessment of phenotypic and functional characteristics of BKV-specific T-cell immunity. Transplantation. 15 déc 2011;92(11):1269-77.

47. Randhawa PS, Popescu I, Macedo C, Zeevi A, Shapiro R, Vats AN, et al. Detection of CD8+ T cells sensitized to BK virus large T antigen in healthy volunteers and kidney transplant recipients. Hum Immunol. mai 2006;67(4-5):298-302.

48. Walzer T, Dalod M, Robbins SH, Zitvogel L, Vivier E. Natural-killer cells and dendritic cells: « l'union fait la force ». Blood. 1 oct 2005;106(7):2252-8.

49. Kärre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. Nature. 20 févr 1986;319(6055):675-8.

50. Ljunggren HG, Kärre K. In search of the « missing self »: MHC molecules and NK cell recognition. Immunol Today. juill 1990;11(7):237-44.

51. Dalod M, Tomasello E. Fonctions antivirales des cellules *natural killer* : rôle physiologique, mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques. Virologie. 1 janv 2004;8(1):53-64.

52. Arase H, Mocarski ES, Campbell AE, Hill AB, Lanier LL. Direct recognition of cytomegalovirus by activating and inhibitory NK cell receptors. Science. 17 mai 2002;296(5571):1323-6.

53. Horowitz A, Strauss-Albee DM, Leipold M, Kubo J, Nemat-Gorgani N, Dogan OC, et al. Genetic and environmental determinants of human NK cell diversity revealed by mass cytometry. Sci Transl Med. 23 oct 2013;5(208):208ra145.

54. Campbell KS, Purdy AK. Structure/function of human killer cell immunoglobulin-like receptors: lessons from polymorphisms, evolution, crystal structures and mutations. Immunology. mars 2011;132(3):315-25.

55. Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, Klein JP, Wang T, Le CT, et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. Blood. 7 oct 2010;116(14):2411-9.

56. Colonna M, Borsellino G, Falco M, Ferrara GB, Strominger JL. HLA-C is the inhibitory ligand that determines dominant resistance to lysis by NK1- and NK2-specific natural killer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 15 déc 1993;90(24):12000-4.

57. Gumperz JE, Litwin V, Phillips JH, Lanier LL, Parham P. The Bw4 public epitope of HLA-B molecules confers reactivity with natural killer cell clones that express NKB1, a putative HLA receptor. J Exp Med. 1 mars 1995;181(3):1133-44.

58. Pende D, Biassoni R, Cantoni C, Verdiani S, Falco M, di Donato C, et al. The natural killer cell receptor specific for HLA-A allotypes: a novel member of the p58/p70 family of inhibitory receptors that is characterized by three immunoglobulin-like domains and is expressed as a 140-kD disulphide-linked dimer. J Exp Med. 1 août 1996;184(2):505-18.

59. Rajagopalan S, Long EO. A Human Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA)-G–specific Receptor Expressed on All Natural Killer Cells. J Exp Med. 5 avr 1999;189(7):1093-100.

60. Lunemann S, Schöbel A, Kah J, Fittje P, Hölzemer A, Langeneckert AE, et al. Interactions Between KIR3DS1 and HLA-F Activate Natural Killer Cells to Control HCV Replication in Cell Culture. Gastroenterology. 2018;155(5):1366-1371.e3.

61. Kiani Z, Bruneau J, Geraghty DE, Bernard NF. HLA-F on Autologous HIV-Infected Cells Activates Primary NK Cells Expressing the Activating Killer Immunoglobulin-Like Receptor KIR3DS1. J Virol. 15 2019;93(18).

62. Brochot E, Desoutter J, Presne C, De Araujo I, Flahaut G, Castelain S, et al. The association between killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) and KIR ligand genotypes and the likelihood of BK virus replication after kidney transplantation. Transpl Int. nov 2016;29(11):1168-75.

63. Anfossi N, André P, Guia S, Falk CS, Roetynck S, Stewart CA, et al. Human NK cell education by inhibitory receptors for MHC class I. Immunity. août 2006;25(2):331-42.

64. Aramburu J, Balboa MA, Ramírez A, Silva A, Acevedo A, Sánchez-Madrid F, et al. A novel functional cell surface dimer (Kp43) expressed by natural killer cells and T cell receptor-gamma/delta+ T lymphocytes. I. Inhibition of the IL-2-dependent proliferation by anti-Kp43 monoclonal antibody. J Immunol. 15 avr 1990;144(8):3238-47.

65. Braud VM, Allan DS, O'Callaghan CA, Söderström K, D'Andrea A, Ogg GS, et al. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. Nature. 19 févr 1998;391(6669):795-9.

66. Lee N, Llano M, Carretero M, Ishitani A, Navarro F, López-Botet M, et al. HLA-E is a major ligand for the natural killer inhibitory receptor CD94/NKG2A. Proc Natl Acad Sci USA. 28 avr 1998;95(9):5199-204.

67. Biassoni R. Human Natural Killer Receptors, Co-Receptors, and Their Ligands. Current Protocols in Immunology. 2009;84(1):14.10.1-14.10.40.

68. Lanier LL. NKG2D Receptor and Its Ligands in Host Defense. Cancer Immunol Res. juin 2015;3(6):575-82.

69. Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL, et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. Science. 30 juill 1999;285(5428):727-9.

70. Stern M, Elsässer H, Hönger G, Steiger J, Schaub S, Hess C. The number of activating KIR genes inversely correlates with the rate of CMV infection/reactivation in kidney transplant recipients. Am J Transplant. juin 2008;8(6):1312-7.

71. Hadaya K, de Rham C, Bandelier C, Bandelier C, Ferrari-Lacraz S, Jendly S, et al. Natural killer cell receptor repertoire and their ligands, and the risk of CMV infection after kidney transplantation. Am J Transplant. déc 2008;8(12):2674-83.

72. Pascal V, Yamada E, Martin MP, Alter G, Altfeld M, Metcalf JA, et al. Detection of KIR3DS1 on the cell surface of peripheral blood NK cells facilitates identification of a novel null allele and assessment of KIR3DS1 expression during HIV-1 infection. J Immunol. 1 août 2007;179(3):1625-33.

73. Carrington M, Martin MP, van Bergen J. KIR-HLA intercourse in HIV disease. Trends Microbiol. déc 2008;16(12):620-7.

74. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J, et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. Science. 6 août 2004;305(5685):872-4.

75. Villard J. The role of natural killer cells in human solid organ and tissue transplantation. J Innate Immun. 2011;3(4):395-402.

76. Trydzenskaya H, Juerchott K, Lachmann N, Kotsch K, Kunert K, Weist B, et al. The genetic predisposition of natural killer cell to BK virus-associated nephropathy in renal transplant patients. Kidney Int. août 2013;84(2):359-65.

77. Bonagura VR, Du Z, Ashouri E, Luo L, Hatam LJ, DeVoti JA, et al. Activating killer cell immunoglobulin-like receptors 3DS1 and 2DS1 protect against developing the severe form of recurrent respiratory papillomatosis. Hum Immunol. févr 2010;71(2):212-9.

78. López-Vázquez A, Miña-Blanco A, Martínez-Borra J, Njobvu PD, Suárez-Alvarez B, Blanco-Gelaz MA, et al. Interaction between KIR3DL1 and HLA-B*57 supertype alleles influences the progression of HIV-1 infection in a Zambian population. Hum Immunol. mars 2005;66(3):285-9.

79. Stern M, Hadaya K, Hönger G, Martin P-Y, Steiger J, Hess C, et al. Telomeric rather than centromeric activating KIR genes protect from cytomegalovirus infection after kidney transplantation. Am J Transplant. juin 2011;11(6):1302-7.

80. Kovacevic Vojtusek I, Burek Kamenaric M, Ivkovic V, Bulimbasic S, Marekovic I, Coric M, et al. Combined association of recipient killer cell immunoglobulin-like haplotype AA and donor HLA-C*07 gene with BK virus associated nephropathy in kidney transplant patients. HLA. 2019;94 Suppl 2:4-10.

81. Ogasawara K, Lanier LL. NKG2D in NK and T cell-mediated immunity. J Clin Immunol. nov 2005;25(6):534-40.

82. Stephens HA. MICA and MICB genes: can the enigma of their polymorphism be resolved? Trends Immunol. juill 2001;22(7):378-85.

83. Zou Y, Han M, Wang Z, Stastny P. MICA allele-level typing by sequence-based typing with computerized assignment of polymorphic sites and short tandem repeats within the transmembrane region. Hum Immunol. mars 2006;67(3):145-51.

84. Tonnerre P, Gérard N, Chatelais M, Poli C, Allard S, Cury S, et al. MICA variant promotes allosensitization after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. mai 2013;24(6):954-66.

85. Fodil N, Pellet P, Laloux L, Hauptmann G, Theodorou I, Bahram S. MICA haplotypic diversity. Immunogenetics. juin 1999;49(6):557-60.

86. Tonnerre P, Gérard N, Gavlovsky P-J, Mazalrey S, Hourmant M, Cheneau M-L, et al. MICA Mutant A5.1 Influences BK Polyomavirus Reactivation and Associated Nephropathy After Kidney Transplantation. J Infect Dis. 1 sept 2016;214(5):807-16.

87. Mina MM, Luciani F, Cameron B, Bull RA, Beard MR, Booth D, et al. Resistance to hepatitis C virus: potential genetic and immunological determinants. Lancet Infect Dis. avr 2015;15(4):451-60.

88. Rao X, Hoof I, van Baarle D, Keşmir C, Textor J. HLA Preferences for Conserved Epitopes: A Potential Mechanism for Hepatitis C Clearance. Front Immunol. 2015;6:552.

89. Cioni M, Leboeuf C, Comoli P, Ginevri F, Hirsch HH. Characterization of Immunodominant BK Polyomavirus 9mer Epitope T Cell Responses. Am J Transplant. avr 2016;16(4):1193-206.

90. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens. sept 1999;54(3):213-20.

91. Wallace GR. HLA-B*51 the primary risk in Behçet disease. Proc Natl Acad Sci USA. 17 juin 2014;111(24):8706-7.

92. Bal Z, Uyar ME, Tutal E, Erdogan E, Colak T, Sezer S, et al. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients: one center's experience. Transplant Proc. 2013;45(10):3520-3.

93. Zhang Y, Peng Y, Yan H, Xu K, Saito M, Wu H, et al. Multilayered defense in HLA-B51-associated HIV viral control. J Immunol. 15 juill 2011;187(2):684-91.

94. Li J, Melenhorst J, Hensel N, Rezvani K, Sconocchia G, Kilical Y, et al. T-cell responses to peptide fragments of the BK virus T antigen: implications for cross-reactivity of immune response to JC virus. J Gen Virol. oct 2006;87(Pt 10):2951-60.

95. Leboeuf C, Wilk S, Achermann R, Binet I, Golshayan D, Hadaya K, et al. BK Polyomavirus-Specific 9mer CD8 T Cell Responses Correlate With Clearance of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients: First Report From the Swiss Transplant Cohort Study. Am J Transplant. oct 2017;17(10):2591-600.

96. Wunderink HF, Haasnoot GW, de Brouwer CS, van Zwet EW, Kroes ACM, de Fijter JW, et al. Reduced Risk of BK Polyomavirus Infection in HLA-B51-positive Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2019;103(3):604-12.

97. Connan F, Hlavac F, Hoebeke J, Guillet JG, Choppin J. A simple assay for detection of peptides promoting the assembly of HLA class I molecules. Eur J Immunol. mars 1994;24(3):777-80.

98. Sidney J, Southwood S, del Guercio MF, Grey HM, Chesnut RW, Kubo RT, et al. Specificity and degeneracy in peptide binding to HLA-B7-like class I molecules. J Immunol. 15 oct 1996;157(8):3480-90.

99. Heilman RL, Kaplan B. Is Recipient HLA-B51 Status Protective for the Risk of BK Infection After Kidney Transplantation? Transplantation. 2019;103(3):461-2.

100. Willhelm M, Wilk S, Kaur A, Hirsch HH, Swiss Transplant Cohort Study. Can HLA-B51 Protect Against BKPyV-DNAemia? Transplantation. nov 2019;103(11):e384-5.

101. Wunderink HF, Haasnoot GW, de Brouwer CS, van Zwet EW, Kroes ACM, de Fijter JW, et al. HLA-B51 Reduces Risk of BK Polyomavirus Viremia After Kidney Transplantation. Transplantation. nov 2019;103(11):e386-7.

102. Domingo-Calap P, Schubert B, Joly M, Solis M, Untrau M, Carapito R, et al. An unusually high substitution rate in transplant-associated BK polyomavirus in vivo is further concentrated in HLA-C-bound viral peptides. PLoS Pathog. 2018;14(10):e1007368.

103. Grant EJ, Nguyen AT, Lobos CA, Szeto C, Chatzileontiadou DSM, Gras S. The unconventional role of HLA-E: The road less traveled. Mol Immunol. 2020;120:101-12.

104. Boegel S, Löwer M, Bukur T, Sorn P, Castle JC, Sahin U. HLA and proteasome expression body map. BMC Med Genomics. 27 2018;11(1):36.

105. Tomasec P, Braud VM, Rickards C, Powell MB, McSharry BP, Gadola S, et al. Surface expression of HLA-E, an inhibitor of natural killer cells, enhanced by human cytomegalovirus gpUL40. Science. 11 févr 2000;287(5455):1031.

106. Jouand N, Bressollette-Bodin C, Gérard N, Giral M, Guérif P, Rodallec A, et al. HCMV triggers frequent and persistent UL40-specific unconventional HLA-E-restricted CD8 T-

cell responses with potential autologous and allogeneic peptide recognition. PLoS Pathog. 2018;14(4):e1007041.

107. Sullivan LC, Clements CS, Rossjohn J, Brooks AG. The major histocompatibility complex class Ib molecule HLA-E at the interface between innate and adaptive immunity. Tissue Antigens. nov 2008;72(5):415-24.

108. Rohn H, Michita RT, Schramm S, Dolff S, Gäckler A, Korth J, et al. HLA-E Polymorphism Determines Susceptibility to BK Virus Nephropathy after Living-Donor Kidney Transplant. Cells. 07 2019;8(8).

109. Guberina H, da Silva Nardi F, Michita RT, Dolff S, Bienholz A, Heinemann FM, et al. Susceptibility of HLA-E*01:03 Allele Carriers to Develop Cytomegalovirus Replication After Living-Donor Kidney Transplantation. J Infect Dis. 25 2018;217(12):1918-22.

110. Schulte D, Vogel M, Langhans B, Krämer B, Körner C, Nischalke HD, et al. The HLA-E(R)/HLA-E(R) genotype affects the natural course of hepatitis C virus (HCV) infection and is associated with HLA-E-restricted recognition of an HCV-derived peptide by interferon-gamma-secreting human CD8(+) T cells. J Infect Dis. 1 nov 2009;200(9):1397-401.

111. Carosella ED, Rouas-Freiss N, Tronik-Le Roux D, Moreau P, LeMaoult J. HLA-G: An Immune Checkpoint Molecule. Adv Immunol. 2015;127:33-144.

112. Carosella ED. [HLA-G: from feto-maternal tolerance to organ acceptance]. Bull Acad Natl Med. mai 2014;198(4-5):801-11; discussion 812.

113. Rebmann V, da Silva Nardi F, Wagner B, Horn PA. HLA-G as a tolerogenic molecule in transplantation and pregnancy. J Immunol Res. 2014;2014:297073.

114. Lila N, Amrein C, Guillemain R, Chevalier P, Latremouille C, Fabiani J-N, et al. Human leukocyte antigen-G expression after heart transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. Circulation. 23 avr 2002;105(16):1949-54.

115. Brugière O, Thabut G, Krawice-Radanne I, Rizzo R, Dauriat G, Danel C, et al. Role of HLA-G as a predictive marker of low risk of chronic rejection in lung transplant recipients: a clinical prospective study. Am J Transplant. févr 2015;15(2):461-71.

116. Guberina H, Tomoya Michita R, Dolff S, Bienholz A, Trilling M, Heinemann FM, et al. Recipient HLA-G +3142 CC Genotype and Concentrations of Soluble HLA-G Impact on Occurrence of CMV Infection after Living-Donor Kidney Transplantation. Int J Mol Sci. 5 nov 2017;18(11).

117. Jin Z-K, Xu C-X, Tian P-X, Xue W-J, Ding X-M, Zheng J, et al. Impact of HLA-G 14-bp polymorphism on acute rejection and cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients from northwestern China. Transpl Immunol. oct 2012;27(2-3):69-74.

118. Thude H, Janssen M, Sterneck M, Nashan B, Koch M. 14-bp ins/del polymorphism and +3142C>G SNP of the HLA-G gene have a significant impact on acute rejection after liver transplantation. Hum Immunol. déc 2016;77(12):1159-65.

119. LeBouder F, Khoufache K, Menier C, Mandouri Y, Keffous M, Lejal N, et al. Immunosuppressive HLA-G molecule is upregulated in alveolar epithelial cells after influenza A virus infection. Hum Immunol. déc 2009;70(12):1016-9.

120. Ferguson R, Ramanakumar AV, Koushik A, Coutlée F, Franco E, Roger M, et al. Human leukocyte antigen G polymorphism is associated with an increased risk of invasive cancer of the uterine cervix. Int J Cancer. 1 août 2012;131(3):E312-319.

121. Carosella ED, Paul P, Moreau P, Rouas-Freiss N. HLA-G and HLA-E: fundamental and pathophysiological aspects. Immunol Today. nov 2000;21(11):532-4.

122. Poras I, Yaghi L, Martelli-Palomino G, Mendes-Junior CT, Muniz YCN, Cagnin NF, et al. Haplotypes of the HLA-G 3' Untranslated Region Respond to Endogenous Factors of HLA-G+ and HLA-G- Cell Lines Differentially. PLoS ONE. 2017;12(1):e0169032.

123. Schwich E, Rebmann V, Michita RT, Rohn H, Voncken JW, Horn PA, et al. HLA-G 3' untranslated region variants +3187G/G, +3196G/G and +3035T define diametrical clinical status and disease outcome in epithelial ovarian cancer. Sci Rep. 01 2019;9(1):5407.

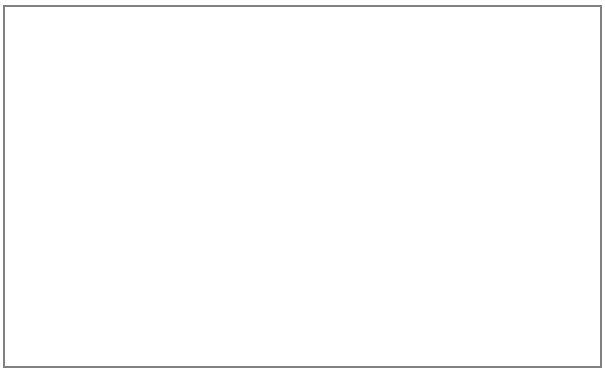
124. Rohn H, Schwich E, Tomoya Michita R, Schramm S, Dolff S, Gäckler A, et al. HLA-G 3' untranslated region gene variants are promising prognostic factors for BK polyomavirus replication and acute rejection after living-donor kidney transplant. Hum Immunol. avr 2020;81(4):141-6.

125. Meuleman T, Drabbels J, van Lith JMM, Dekkers OM, Rozemuller E, Cretu-Stancu M, et al. Lower frequency of the HLA-G UTR-4 haplotype in women with unexplained recurrent miscarriage. J Reprod Immunol. 2018;126:46-52.

126. Masutani K, Ninomiya T, Randhawa P. HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia. Nephrol Dial Transplant. déc 2013;28(12):3119-26.

**Vu, le Président du Jury,**

(tampon et signature)



Professeur Gilles BLANCHO

**Vu, le Directeur de Thèse,**

(tampon et signature)

Docteur Céline BRESSOLLETTE-BODIN

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

Professeur Pascale JOLLIET

NOM **: MANCEAU** PRENOM **: Louise**

**Titre de Thèse :** INFECTIONS A BK VIRUS CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX, PREDISPOSTIONS GENETIQUES DE L'HOTE.

---


**RESUME**

Le polyomavirus BK (BKPyV) est un virus ubiquitaire à l'origine de néphropathies interstitielles chez les patients greffés de rein. La gravité de ces infections et la prise en charge thérapeutique actuellement très limitée rendent l'identification de nouveaux facteurs de risque essentielle. La génétique pourrait en partie expliquer la variabilité individuelle face à cette complication. Une revue de la littérature récente a été réalisée ainsi qu'une analyse des données génétiques de la cohorte nantaise DIVAT. Les lymphocytes NK semblent jouer un rôle majeur dans la modulation de la réponse anti-BKPyV via la distribution de leurs récepteurs activateurs ou inhibiteurs et les interactions avec leurs ligands HLA de classe I. Le système HLA, déjà connu pour jouer un rôle prépondérant dans le contrôle immunitaire, semble également impacter la réaction de l'hôte face à la réplication du BKPyV. Certains polymorphismes pourraient présenter préférentiellement des antigènes dérivés du BKPyV et ainsi moduler la réaction immune de l'hôte. Les connaissances actuelles sont basées sur de petites ou moyennes cohortes rétrospectives et nécessitent des études prospectives plus larges pour conforter et préciser ces résultats.


---


**MOTS-CLES**

Polyomavirus BK, Néphropathie interstitielle, Pathologie opportuniste, Facteurs de risque, Système immunitaire, Prédisposition génétique, Susceptibilité génétique, Système HLA, Lymphocytes Natural Killer, Génétique KIR, Molécule MICA.