

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Microbiologie, Virologie, Parasitologie

Par

Sarah MARCHAND

Analyse des répertoires B spécifiques du polyomavirus BK chez des patients greffés de rein

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 03/06/2026

Unité de recherche : Centre de Recherche Translationnelle en Transplantation et Immunologie
(CR2TI) – INSERM UMR U1064 – Nantes Université

Rapporteurs avant soutenance :

Samira FAFI-KREMER Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Strasbourg
Michel COGNE Professeur des Universités, Université de Limoges

Composition du Jury :

Président : Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Nantes Université

Examineurs : Hugo MOUQUET Chercheur, Institut Pasteur
Anne-Elisabeth HENG Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Université Clermont Auvergne

Dir. de thèse : Dorian MCILROY Maître de Conférences des Universités, Nantes Université

Titre : Analyse des répertoires B spécifiques du polyomavirus BK chez des patients greffés de rein.

Mots clés : Polyomavirus BK – Immunité humorale – Anticorps monoclonaux – LIBRA-seq

Résumé : La néphropathie à polyomavirus BK (BKPyV) constitue une complication majeure chez les receveurs de greffe rénale, pour lesquels aucun traitement antiviral spécifique n'existe. Si la modulation du traitement immunosuppresseur permet la clairance du virus chez la plupart des patients (contrôleurs), une minorité ne parvient pas à stopper la réplication virale (non-contrôleurs). Dans cette étude, nous avons adapté la technologie LIBRA-seq aux particules virales entières (VLPs) des quatre génotypes du BKPyV afin de comparer le répertoire des cellules B spécifiques chez les contrôleurs (n=8) et les non-contrôleurs (n=3). Nous avons obtenu les séquences de 5197 anticorps spécifiques du BKPyV. Les résultats montrent que la réactivité croisée entre les génotypes provient du recrutement de nombreux clones cross-réactifs représentant 4,3% à 44,6% du répertoire spécifique.

Cependant, la plupart de ces clones conservent une liaison préférentielle pour le génotype infectieux et les "vrais" anticorps largement neutralisants restent extrêmement rares. L'étude du répertoire B a montré que les proportions d'anticorps à large spectre, la distribution des isotypes, les taux d'hypermutation somatique, ainsi que la diversité du répertoire étaient comparables entre les deux groupes de patients. Ces observations indiquent qu'il n'y a pas de déficit net de la réponse humorale chez les non-contrôleurs et soutiennent l'idée que l'immunité humorale seule est insuffisante pour contrôler une réplication virale déjà établie.

Ce travail démontre que l'approche LIBRA-seq peut être appliquée avec succès à un virus non enveloppé et permet une analyse robuste des répertoires B antiviraux dans divers contextes cliniques.

Title : Analysis of specific B repertoires of BK polyomavirus in kidney transplant patients.

Keywords : BK polyomavirus – Humoral immunity – Monoclonal antibodies – LIBRA-seq

Abstract : The BK polyomavirus (BKPyV) nephropathy represents a major complication in kidney transplant recipients, for whom no specific antiviral treatment exists. While modulation of immunosuppressive therapy enables viral clearance in most patients (controllers), a minority fail to halt viral replication (non-controllers). In this study, we adapted LIBRA-seq technology to whole viral particles (VLPs) of the four BKPyV genotypes in order to compare the repertoire of specific B cells in controllers (n=8) and non-controllers (n=3). We obtained the sequences of 5197 BKPyV-specific antibodies. The results show that cross-reactivity between genotypes arises from the recruitment of numerous cross-reactive clones, representing 4,3% to 44,6% of the specific repertoire. However, most of these clones retain preferential binding to the infecting

genotype, and "true" broadly neutralizing antibodies remain extremely rare. Analysis of the B cell repertoire showed that the proportions of broadly reactive antibodies, isotype distribution, somatic hypermutation rates, and repertoire diversity were comparable between the two groups of patients. These observations indicate that there is no clear deficit in the humoral response in non-controllers and support the idea that humoral immunity alone is insufficient to control an already established viral replication.

This work demonstrates that the LIBRA-seq approach can be successfully applied to a non-enveloped virus and enables robust analysis of antiviral B cell repertoires in diverse clinical contexts.