

**Utilisation du QuantiFERON® CMV
dans la décision thérapeutique
en cas d'infection asymptomatique à CMV
chez le transplanté d'organe solide**

Etude QUANTIFOT – PHRC inter-régional

Dr M. Pernollet, Pr O. Epaulard, Dr M. Kheng

CHU Grenoble Alpes

Déjeuner Recherche – JNI – 08 Juin 2023

Rationnel : CMV et transplantation d'organe solide (TOS)

- Fréquence des infections à CMV asymptomatiques en TOS)
- Toxicité des antiviraux disponibles en 1^{ère} ligne (VG, GC, FOS)
- Certains patients contrôlent l'infection sans traitement
- Utilité d'un **marqueur d'immunité cellulaire spécifique** anti-CMV, lors d'une infection à CMV, pour déterminer **quels patients traiter** ?
 - Lisboa 2012 (n=37) : 92% des QF positifs contrôlent une CV CMV < 15 000 IU/ml sans traitement, vs 45,5% des QF négatifs
 - Andreani 2019 (n=12) : 100% des QF positifs contrôlent une CV CMV , vs 20% des QF négatifs
 - Etude rétrospective CHU Grenoble 2022 (n=30) : 92% des QF négatifs évoluent mal (CV > 10 000 IU/ml, maladie à CMV, ou augmentation de la CV > 0,5 log) vs 32% des QF positifs

Objectifs

- Déterminer si le fait de **baser sur le QF-CMV la décision de traitement antiviral** chez les TOS présentant une **charge virale sanguine CMV entre 1000 et 15 000 IU/mL asymptomatique** :
 - 1) est **non-inférieure** à la prise en charge habituelle quant **au risque de réplication CMV non contrôlée à court terme** (*du fait de la non-prescription de traitement antiviral sous certains critères du protocole*) ;
 - 2) est **supérieure** à la prise en charge habituelle quant à la **iatrogénie liée au traitement antiviral** (*pour la même raison*).

Critères de jugement principaux

- Charge virale CMV de contrôle (CV2) 5 à 12 jours après le prélèvement du QF-CMV ;

L'infection est considérée non contrôlée si :

- augmentation de la charge virale $\geq 0,5$ log IU/mL **et** CV > 5000 IU/mL
- et/ou charge virale > 10000 IU/mL
- et/ou survenue d'une maladie à CMV

- Toxicité/iatrogénie liée aux antiviraux **dans les 35 jours suivant la première CV :**

Hématotoxicité :

- PNN $\leq 1000/\text{mm}^3$ ou diminution > 30%
- hémoglobine < 110 g/L ou décroissance > 10%
- plaquettes < 130 G/L ou diminution > 20%

Néphrotoxicité:

- augmentation de la créatininémie > 20%
- Kaliémie < 3,5 mM

Objectifs secondaires

- Déterminer si les patients avec un QF-CMV positif ont des **charges virales sanguines CMV plus faibles** que ceux avec un QF-CMV négatif/indéterminé ;
- Même question mais en traitant le **résultat du QF-CMV comme une variable quantitative** (quantité d'interféron gamma (INF- γ) dans le tube CMV) ;
- Déterminer si les patients avec une charge virale CMV détectable et un QF-CMV positif ont une **diminution de la CV plus rapide** en cas de QF-CMV positif, et si **la négativation survient plus précocement** en cas de QF-CMV positif ;
- Même question mais en traitant le **résultat du QF-CMV comme une variable quantitative** (quantité d'INF- γ dans le tube CMV).
- Déterminer si les personnes qui contrôlent leur infection sans traitement à J5-J12 jours après le prélèvement du QF-CMV sont toujours dans les **critères de contrôle de l'infection lors 2 visites suivantes** (à J14-J21 et J28-35 de la première détection)
- Description de la **corrélacion entre le résultat du QuantiFERON[®]-CMV et le test ELISpot CMV**, ce dernier sera réalisé au laboratoire de virologie du CHUGA pour la population de patients de ce centre ayant une transplantation rénale.

Critères d'inclusion / Non inclusion

Critères d'inclusion :

- Adulte, transplanté d'organe solide (cœur, rein, foie, et poumon).
- Charge virale CMV détectable **entre 1 000 et 15 000 IU/mL (3 et 4,18 log IU/mL)**

Asymptomatique (ni fièvre, ni dysfonction d'organe) ;

Survenue **dans les 2 ans suivant la greffe** (pour les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie primaire anti-CMV) ;

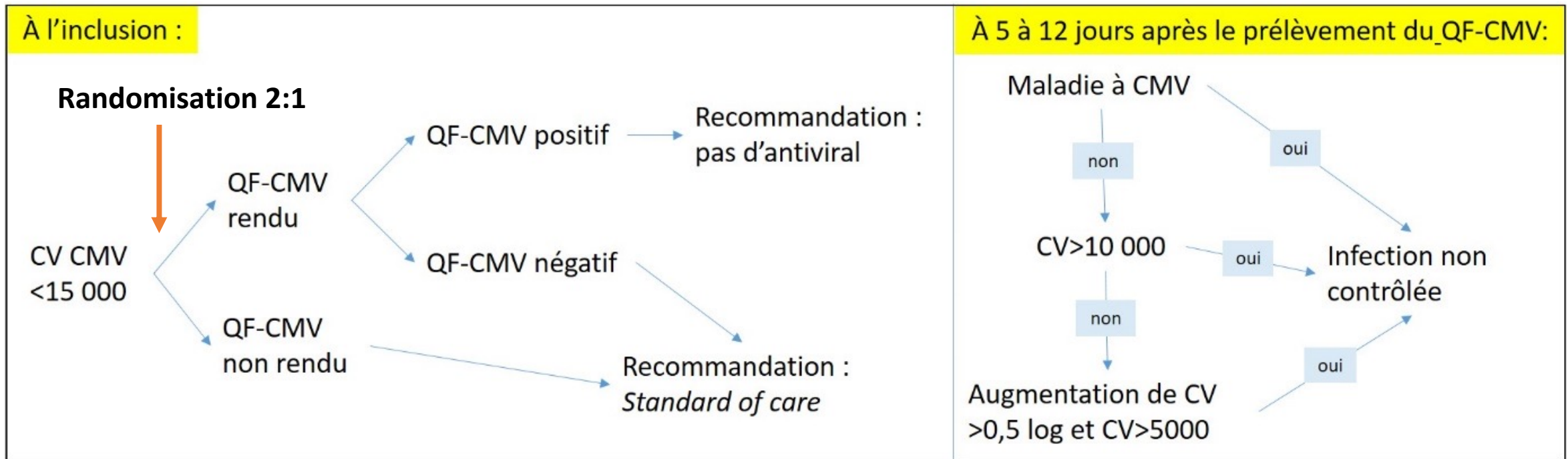
Ou survenue dans les 2 ans suivant l'arrêt d'une prophylaxie primaire anti-CMV post-greffe (pour les patients chez qui une telle prophylaxie a été utilisée).

Critères de non-inclusion :

- Présence d'un **traitement anti-Herpesviridae** lorsque la réplication CMV est détectée ([val]aciclovir, [val]ganciclovir, foscarnet, letermovir, maribavir, immunoglobulines anti-CMV).
- Participation à une autre étude excluant la participation à tout autre essai (la participation à l'étude QUANTIFOT n'est par ailleurs pas excluante elle-même, sauf pour des études impliquant la prise d'antiviraux).

Déroulement de la recherche

Analyse Objectif 1 à V2 (entre J5 et J12 post QF)



+ Analyse Objectif 2 à V2, V3, et V4 (jusqu'à J40 post QF)

Présentation de l'étude aux patients TOS lors des visites de suivi habituel de la charge virale CMV dans le centre investigateur

Détection d'une charge virale CMV sanguine entre 1 000 et 15 000 IU/mL asymptomatique (CV1)

Sélection

rappel du / de la patient.e
Nouvelle information sur l'étude
Proposition de participation

Visite d'inclusion V1 : J1

La personne retourne au centre investigateur
Nouvelle information sur l'étude
Si consentement : réalisation du QF-MCV et randomisation pour le rendu ou non
NFS, kaliémie et créatininémie ; test de grossesse
Choix de l'attitude thérapeutique

Au centre investigateur

Visite de suivi V2 (J5-J12) : 5 à 12 jours après le prélèvement du QF-CMV

Charge virale CMV (CV2)
NFS, kaliémie et créatininémie
Classement en infection contrôlée ou non

Visite de suivi V3 (J12-J26) : entre J7 et J14 après la CV2

Charge virale CMV (CV3)
NFS, kaliémie et créatininémie
Classement en infection contrôlée ou non

Au centre investigateur
ou par téléphone + labo extérieur

Visite de fin d'étude V4 (J19-J40) : entre J7 et J14 après la CV3

Charge virale CMV (CV4)
NFS, kaliémie et créatininémie
Classement en infection contrôlée ou non

Analyse

- NSN = 288

Obj 1 : marge de non-infériorité 18%, risque alpha 0,025, puissance 80%, test z-test unilatéral

Obj 2 : réduction EI 50%, risque alpha 0,05, test Chi2 bilatéral

- 6 centres (Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Montpellier, Nantes, Saint-Etienne)
- Durée de participation de chaque sujet : 19 à 40 jours
- Durée de la période d'inclusion : 24 mois
- Attente réponse CPP pour débuter l'essai

Retombées attendues / Limites

Retombées attendues

- Première étude prospective utilisant une mesure de l'immunité T comme outil à la décision d'un traitement antiviral pré-emptif
- Familiarisation à l'utilisation du QF CMV dans certains centre de transplantation
- Réduction de la consommation de traitements antiviraux et de leurs effets indésirables ?

Limites prévisibles

- Difficultés de recrutement (rappel des patients après CV + pour réalisation QF CMV)
- Respect de l'absence de traitement antiviral dans le groupe QF positif
- Absence de mesure des effets indirects de l'infection à CMV