Evaluation prospective du risque d'infection à CMV du sujet transplanté rénal R+ par le test QuantiFERON®-CMV et la PCR TTV

Sarah MAFI, Françoise GARNIER, Sébastien HANTZ, Sophie ALAIN

Et le groupe d'étude français sur le CMV (virologues et néphrologues)

Université de Limoges

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

CHU Centre hospitalier universitaire Limoges

CNR HERPESVIRUS

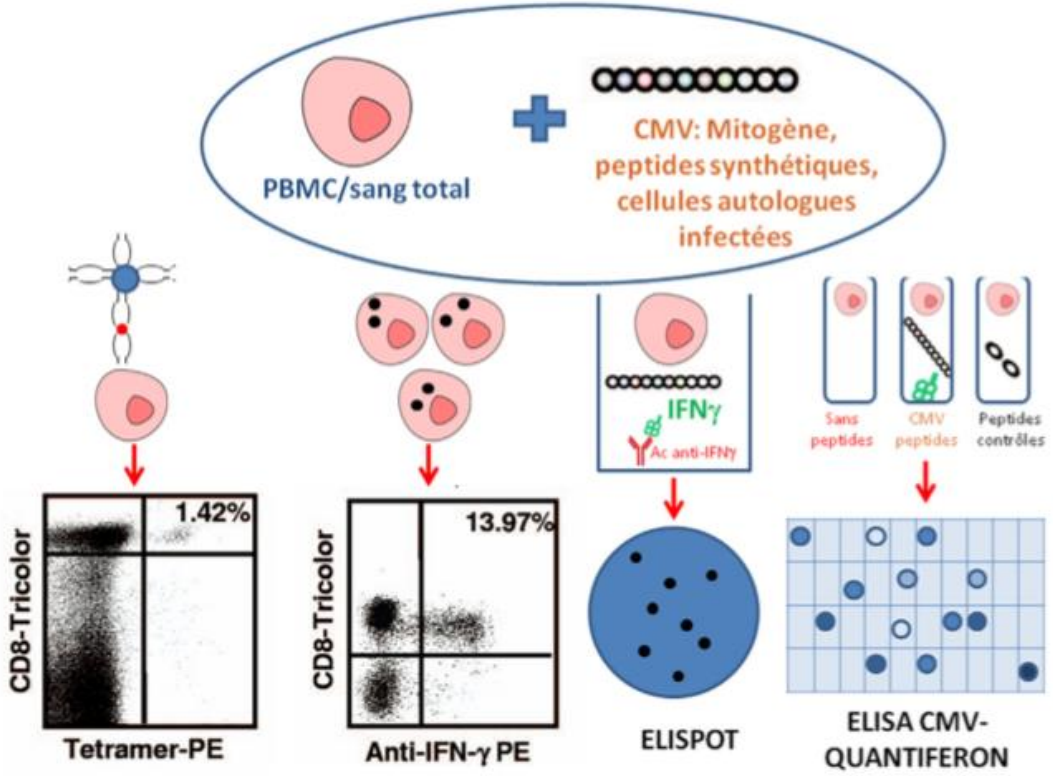
Orateur : Sarah MAFI, Limoges

☑ Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

Surveillance immunitaire des réponses cellulaires T spécifiques du CMV

CMV : 1er virus responsable d'infections opportunistes chez le patient transplanté

Différents tests disponibles :



D'après Kaminski, H. et al. Néphrologie & Thérapeutique, 2015

Test idéal (d'après la conférence de consensus internationale sur la gestion du CMV en transplantation d'organes solides, Kotton, C. N. *et al.* 2018 :

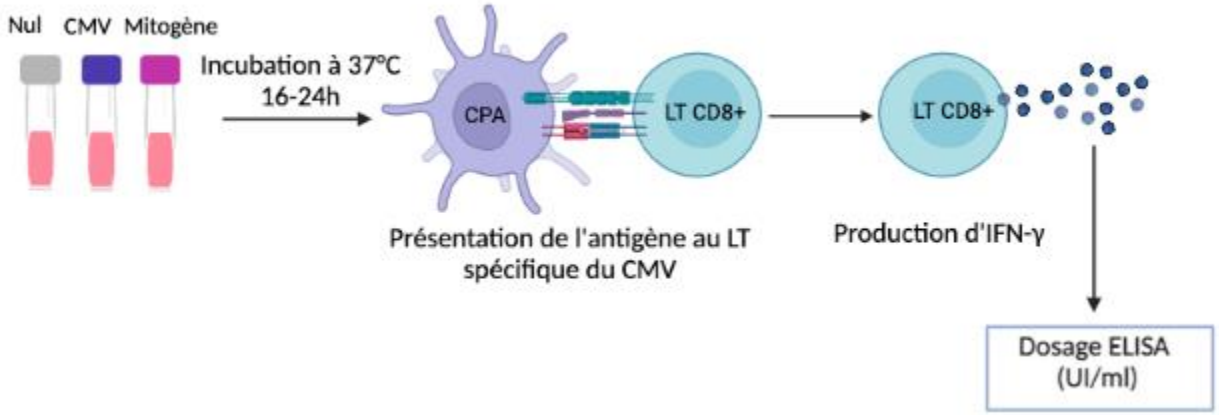
- Informations quantitatives et fonctionnelles sur les cellules T CD4+ et CD8+ du CMV

Pour une application clinique :

- Simple, peu coûteux
- Hautement reproductible
- Adaptable aux plateformes disponibles ou à des laboratoires de référence spécialisés

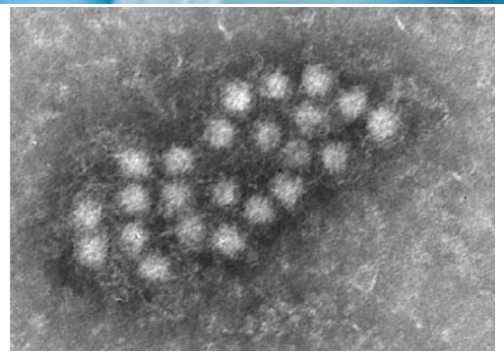
QuantiFERON-CMV®

- Test de choix pour la surveillance de la réponse immunitaire chez les patients immunodéprimés post-transplantation
- Marqueur potentiel prédictif de virémie plus élevée (Cantisán, S. *et al. 2013*) ou de maladie à CMV post-transplantation (Manuel, O. *et al.* 2013)
- Intérêt pour pour guider la nécessité d'un traitement antiviral, (Lisboa, L. F. *et al*. 2012), son arrêt (Kumar, D. 2017) et affiner les stratégies pré-emptives



ANTIGENE (UI/ml)	MITOGENE (UI/ml)	RESULTAT	INTERPRETATION
< 0,2	≥ 0,5	Non réactif	Réponse immunitaire aux antigènes de CMV non détectée
≥ 0,2	Tous	Réactif	Réponse immunitaire aux antigènes de CMV détectée
< 0,2	< 0,5	Indéterminé	Impossibilité de détection de réponse immunitaire aux antigènes de CMV et au mitogène

Torque teno virus (TTV)



D'après Itoh, Y. *et al. Biochem Biophys Res Commun,* 2000.

- *Anelloviridae*, petit virus, nu, circulaire, ADN simple brin
- Virome circulant
- Réplication étroitement liée à l'état immunitaire : corrélation entre virémie TTV élevée et diminution des cellules T CD8 (Solis, M. et al. 2019)

Charge virale TTV précoce post-transplantation :

Outil standardisé utilisable en tant que **biomarqueur de l'état d'immunodépression** (Strassl, R. *et al.* 2019 ; Kulifaj, D. *et al.* 2018 ; Maggi, F. *et al.* 2018)

→ Améliorer le suivi des transplantations rénales (risques de rejet, réactivation à CMV…)

→ Adapter individuellement la stratégie de traitement

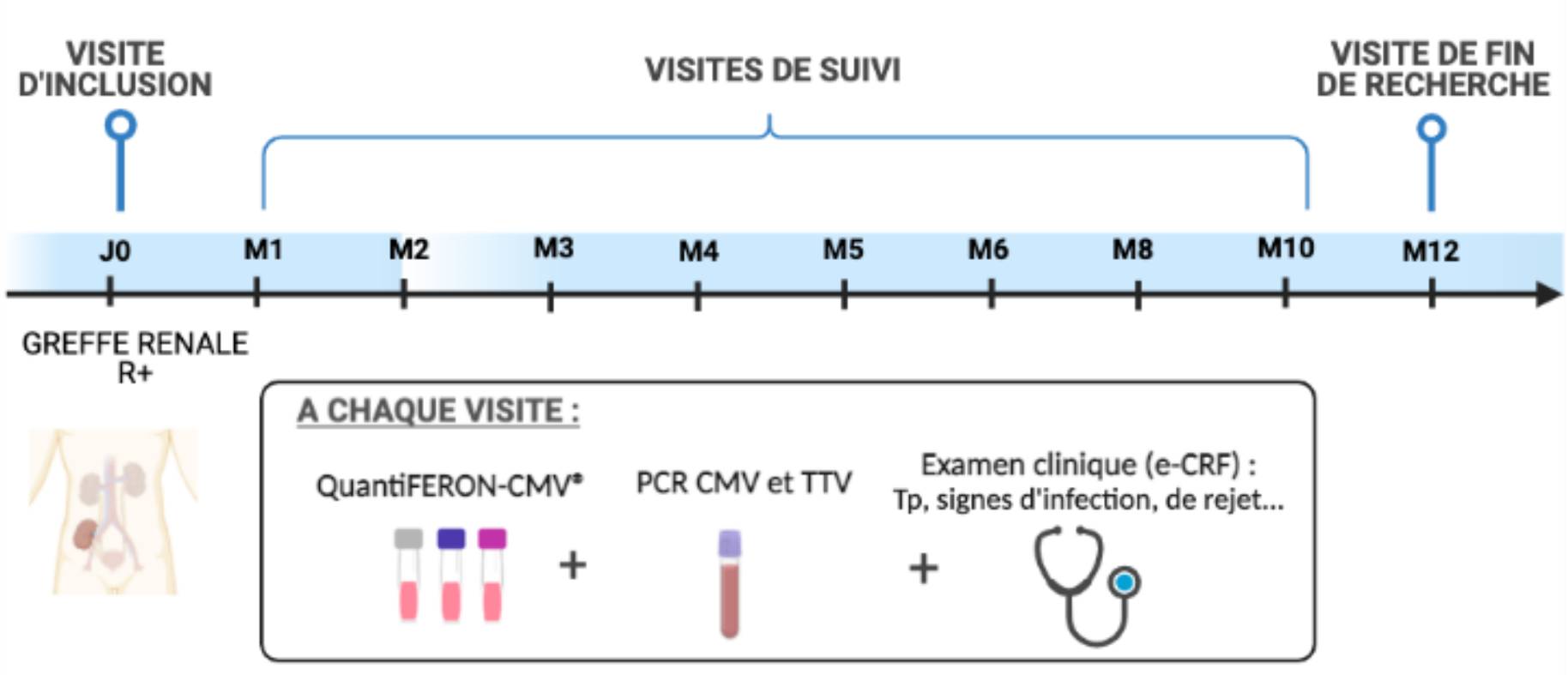
PROBLEMATIQUES

- Quelles sont les performances analytiques du test QuantiFERON® et de la virémie TTV en tant que marqueurs prédictifs de réactivation à CMV durant la première année de greffe chez le patient transplanté rénal R+ ?

- Le Quantiféron-CMV® et la virémie TTV peuvent-ils permettre d'adapter la durée de la prophylaxie chez le patient transplanté rénal R+ ?

MATERIELS ET METHODES

Protocole QUANTIC R+ : étude observationnelle multicentrique nationale prospective



INCLUSION (J0) :

- n = 70 patients greffés rénaux R+ inclus entre 2013 et 2017
- 9 centres : Limoges (n=20), Clermont-Ferrand (n=1), Grenoble (n=1), Reims (n=10), Rennes (n=17), Lille (n=8), Caen (n=8), Nantes (n=4), Besançon (n=1)

EXCLUSION (n = 6)

- Rejet de greffe, n = 1
- Arrêt fonctionnel du greffon, n = 1
- Détransplanté, n = 1
- Décès, n = 1
- Refus de poursuivre l'étude, n = 1
- Données incomplètes, n = 1

SUIVI (M1-M12) :

- n= 64 patients

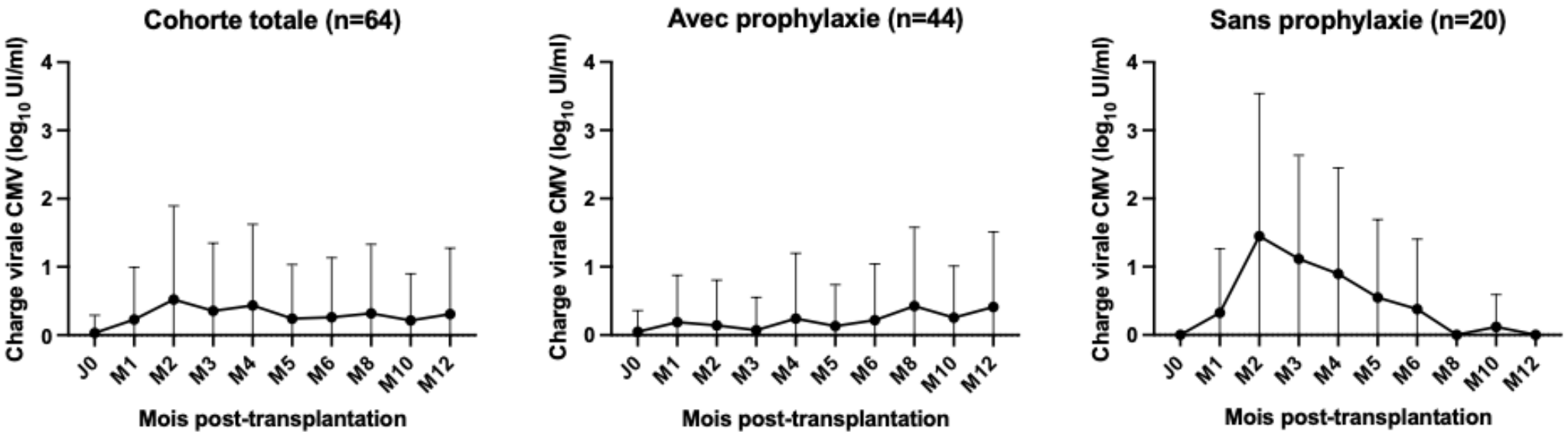
Caractéristiques de la population étudiée

PARAMETRE	RESULTAT
Age, (moyenne +/ SD)	54,4 ans +/- 13,5
Sexe : Homme Femme	 42 (66%) 22 (34%)
Statut sérologique : D+/R+ D-/R+	 28 (44%) 36 (56%)
Prophylaxie CMV	44 (69%)
Durée de la prophylaxie (moyenne +/ SD)	4,3 mois +/- 1,9

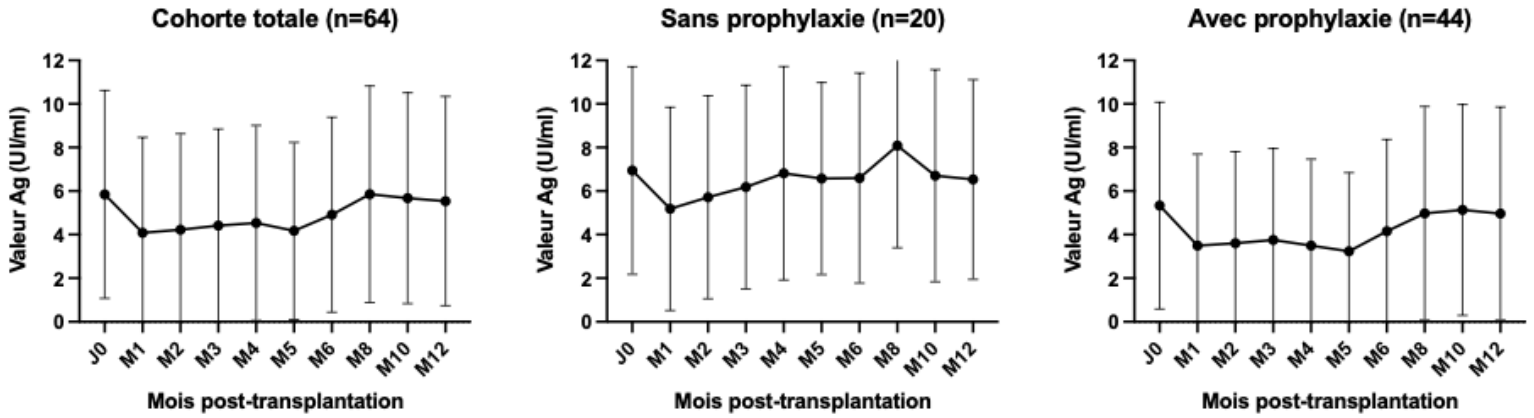
RESULTATS

≥ 1 épisode de réactivation à CMV entre M2 et M12 chez 27 patients (42%) dont 15 patients (23%) avec une charge virale CMV > 3 log_{10} UI/ml

Cinétique de la charge virale CMV

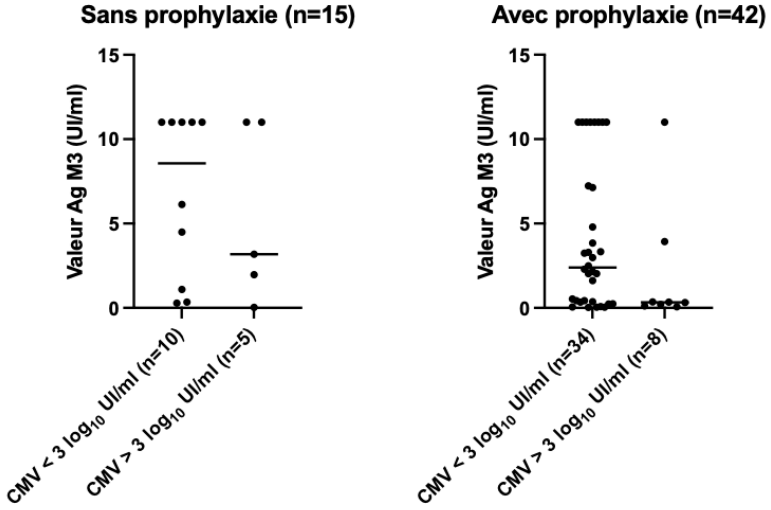


Cinétique de l'Ag (réponse spécifique anti-CMV) au cours du suivi :



→ Diminution de l'Ag entre J0 et M1
→ Valeurs moyennes de l'Ag plus faibles dans le groupe des patients avec prophylaxie

Impact de la prophylaxie sur la réponse Ag à M3 et survenue d'une infection CMV > 3 log10 UI/ml entre M4 et M12 (n=57) :



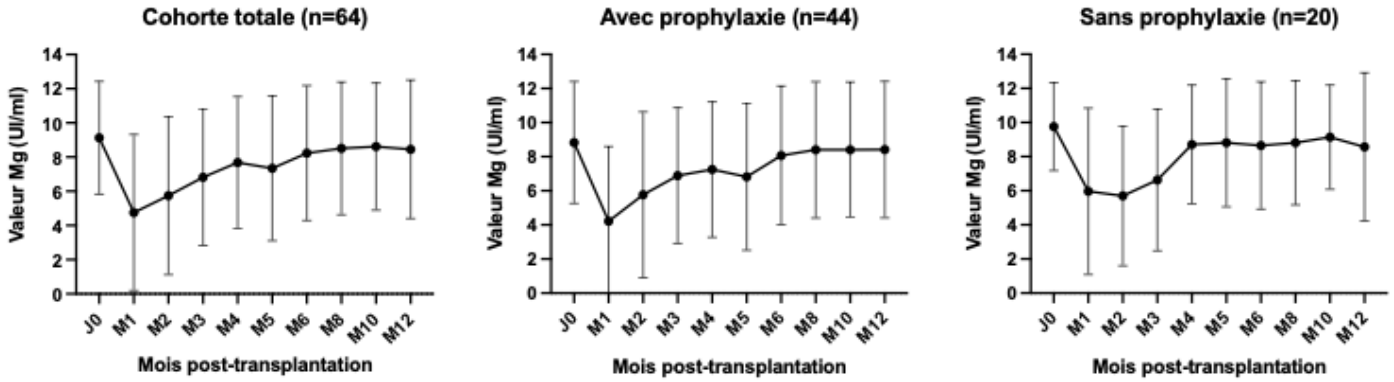
Test de Fisher : Comparaison de la réponse Ag à M3

- Pas de différence significative entre les groupes **avec et sans prophylaxie** (p=0,51)
- Pas de différence significative entre **CMV – et CMV + dans le groupe sans prophylaxie** (p=0,78)
- Pas de différence significative **CMV – et CMV + dans le groupe avec prophylaxie** (p=0,82)

→ **Valeur de l'Ag à M3 ne serait pas prédictive d'une réactivation CMV entre M4 et M12**

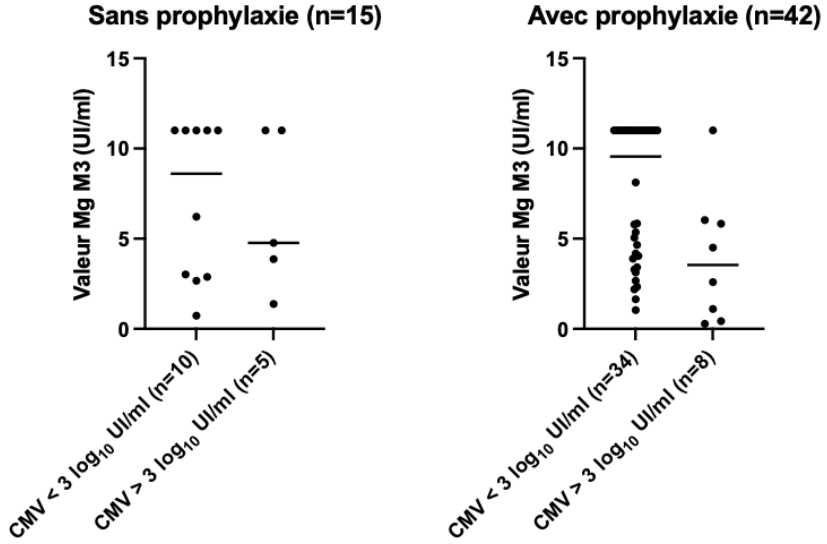
→ **Valeur de l'Ag à M3 ne permettrait pas d'adapter la durée de la prophylaxie**

Cinétique du Mg (réponse globale) au cours du suivi :



→ Réactivité du Mg J0 : 100% patients
→ Diminution du Mg à M1
→ Cinétique des valeurs moyennes du Mg similaire dans les groupes des patients avec et sans prophylaxie

Impact de la prophylaxie sur la réponse Mg à M3 et survenue d'une infection CMV > 3 log10 UI/ml entre M4 et M12 (n=57) :



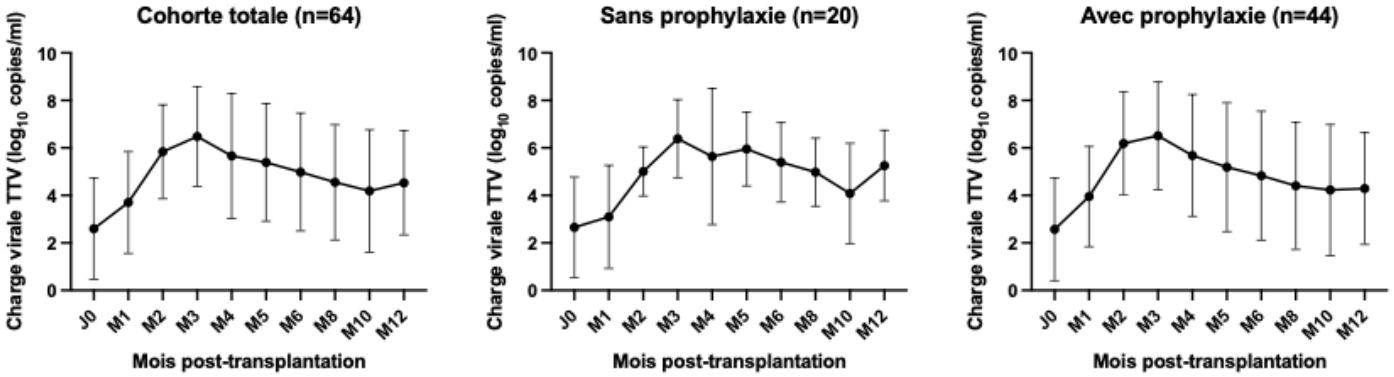
Test de Fisher : Comparaison de la réponse Mg à M3

- Pas de différence significative entre les groupes **avec et sans prophylaxie** (p=0,73)
- Pas de différence significative entre **CMV – et CMV + dans le groupe sans prophylaxie** (p=0,91)
- Pas de différence significative **CMV – et CMV + dans le groupe avec prophylaxie** (p=0,99)

→ **Valeur du Mg à M3 ne serait pas prédictive d'une réactivation CMV entre M4 et M12**

→ **Valeur du Mg à M3 ne permettrait pas d'adapter la durée de la prophylaxie**

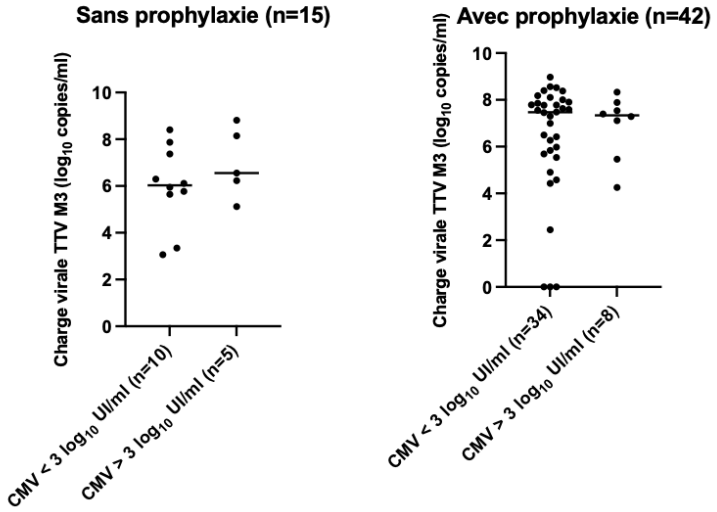
Cinétique de la charge virale TTV au cours du suivi :



→ Augmentation de la virémie TTV entre J0 et M3 et phase de plateau

→ Cinétique des virémies moyennes du TTV similaire avec et sans prophylaxie

Impact de la prophylaxie sur la réponse TTV à M3 et survenue d'une infection CMV > 3 log10 UI/ml entre M4 et M12 (n=57) :



Test de Fisher : Comparaison de la virémie TTV à M3 :

- Pas de différence significative entre les groupes **avec et sans prophylaxie** (p=0,21)
- Pas de différence significative entre **CMV – et CMV + dans le groupe sans prophylaxie** (p=0,82)
- Pas de différence significative **CMV – et CMV + dans le groupe avec prophylaxie** (p=0,11)

→ **Valeur du TTV à M3 ne serait pas prédictive d'une réactivation CMV entre M4 et M12**

→ **Valeur du TTV à M3 ne permettrait pas d'adapter la durée de la prophylaxie**

Performances analytiques du Quantiféron-CMV® et du TTV en tant que marqueurs prédictifs de l'infection à CMV

	SENSIBILITE (%)	SPECIFICITE (%)	VPP (%)	VPN (%)
Infection à CMV entre M2 et M4 :				
Antigène à M1	27	78	23	82
Mitogène à M1	18	77	15	80
TTV (> 3 log) à M1	73	34	21	84
Infection à CMV entre M5 et M8 :				
Antigène à M1	36	81	33	83
Mitogène à M1	36	79	31	83
TTV (> 3 log) à M1	64	33	19	78
Infection à CMV entre M2 et M12 :				
Antigène à M1	28	81	46	67
Mitogène à M1	30	82	50	67
TTV (> 3 log) à M1	67	32	36	63

Analyse combinée du Quantiféron-CMV® et du TTV en tant que marqueurs prédictifs de l'infection à CMV

	SENSIBILITE (%)	SPECIFICITE (%)	VPP (%)	VPN (%)
Infection à CMV entre M2 et M4 :				
Antigène – TTV (> 3 log) à M1	18	81	18	81
Mitogène – TTV (> 3 log) à M1	18	87	25	82
Infection à CMV entre M5 et M8 :				
Antigène – TTV (> 3 log) à M1	36	85	36	85
Mitogène – TTV (> 3 log) à M1	27	89	38	84
Infection à CMV entre M2 et M12 :				
Antigène – TTV (> 3 log) à M1	24	84	45	66
Mitogène – TTV (> 3 log) à M1	24	92	63	67

→ **Augmentation de la spécificité par l'analyse combinée des marqueurs**

CONCLUSION

- Chez les patients CMV positifs, une réplication du TTV > 3 log semble être un meilleur indicateur d'immunodépression qu'une absence de réactivité lymphocytaire mesurée par le Quantiféron-CMV®.
- Le Quantiféron-CMV® et le TTV à M1 seraient plus performants pour prédire un contrôle de la virémie CMV qu'une réactivation chez les patients R+ dans le 1er ou 2ème trimestre suivant et dans l'année post-greffe.

REMERCIEMENTS

Test de Spearman

		p value	Rs
TTV J0	Mg J0	0,44	-0,10
TTV J0	Ag J0	0,80	-0,03
TTV J0	Mg M1	0,34	0,13
TTV J0	Ag M1	0,59	-0,08
TTV J0	Mg M3	0,42	-0,11
TTV J0	Ag M3	0,24	-0,16
TTV M1	Mg M1	0,70	0,05
TTV M1	Ag M1	0,33	-0,13
TTV M2	Mg M3	0,63	-0,06
TTV M2	Ag M3	0,10	-0,22
TTV M3	Mg M4	0,38	0,12

The strength of a correlation

Value of coefficient R_s (positive or negative)	Meaning
0.00 to 0.19	A very weak correlation
0.20 to 0.39	A weak correlation
0.40 to 0.69	A moderate correlation
0.70 to 0.89	A strong correlation
0.90 to 1.00	A very strong correlation

P-value and evidence for rejecting the H_0 null hypothesis

P-value	P-value %	Evidence for rejecting H_0
More than 0.1	>10%	Very weak to none
Between 0.1 - 0.05	10%-5%	Weak
Between 0.05 - 0.01	5%-1%	Strong
Less than 0.01	<1%	Very strong