

Analyse critique de l'étude IMPACT évaluant l'efficacité et l'innocuité d'un traitement prophylactique de 200 jours au valganciclovir contre le cytomégalovirus chez des greffés rénaux associés à un risque élevé

Nathalie Boudreau

Titre : Analyse critique de l'étude IMPACT (*IMproved Protection Against Cytomegalovirus in Transplantation*) évaluant l'efficacité et l'innocuité d'un traitement prophylactique de 200 jours au valganciclovir contre le cytomégalovirus chez des greffés rénaux associés à un risque élevé. *Am J Transplant* 2010;10:1228-37¹.

Auteurs : Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP et coll.

Commanditaire : F. Hoffmann-La Roche, Bâle, Suisse.

Cadre de l'étude : Les infections à cytomégalovirus (CMV) sont encore très fréquentes chez les receveurs d'organes solides et elles sont associées à un taux de morbidité important². Les rejets et les co-infections sont souvent attribués aux infections à CMV³. Le risque d'infection est le plus élevé chez les individus ayant un statut CMV négatif, recevant un greffon avec un statut CMV positif (D+/R-) et chez les patients très immunosupprimés ayant eu, par exemple, un traitement d'induction ou de rejet avec des immunoglobulines antilymphocytaires^{3,4}. À l'heure actuelle, la prophylaxie du CMV, d'une durée de 100 jours, est donnée à tous les receveurs ayant un statut D+/R-, et on note une diminution du taux de maladie à CMV de l'ordre de 60 % à 80 %^{2,5}. Par contre, on rapporte de plus en plus fréquemment l'apparition tardive d'infection à CMV, c'est-à-dire trois mois après la transplantation (c.-à-d. après les 100 jours de prophylaxie)^{6,7}. Ces infections tardives sont souvent associées à une augmentation du nombre de rejets, à la perte du greffon, à des infections opportunistes, au diabète et au rejet chronique^{6,8}. De plus, les patients qui se présentent avec des symptômes atypiques ou non spécifiques de la maladie à CMV obtiennent un diagnostic tardif.

Les auteurs ont donc voulu vérifier si la prolongation de la durée de la prophylaxie diminuerait l'apparition des infections tardives à CMV. L'étude s'est déroulée dans 65 établissements de 13 pays, de mars 2006 à août 2009.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comprenant deux groupes parallèles.

Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur une puissance de 80 % afin de permettre la détection d'une différence de 15 % du taux pour le critère primaire (30 % vs 15 %). Le seuil de signification de ce test bilatéral était de 5 % (valeur de $p = 0,05$).

Patients : Tous les patients de 16 ans et plus, ayant un statut CMV négatif, receveurs d'une première ou d'une deuxième greffe rénale, provenant d'un donneur vivant ou cadavérique CMV séropositif (D+/R-), étaient admissibles. Tous devaient avoir une fonction hématologique et rénale adéquate (clairance à la créatinine > 10 ml/minute) au jour dix post-greffe et être capables de prendre les médicaments par voie orale dans un délai de 10 jours après la greffe. Les patients et partenaires en âge de procréer devaient utiliser une méthode de contraception efficace pendant au moins 90 jours après la cessation du valganciclovir. Étaient exclus les patients présentant la maladie à CMV ou chez qui on la suspectait, ceux ayant reçu un traitement contre le CMV durant les 30 jours précédant l'évaluation pour la participation à l'étude, les receveurs de multiples organes, les porteurs de l'hépatite B ou C, les patients HIV positifs ainsi que les femmes enceintes ou celles qui allaitaient. Les patients allergiques ou ayant présenté antérieurement une réaction indésirable à l'acyclovir, au valacyclovir, au ganciclovir ou au valganciclovir, ceux présentant des diarrhées incontrôlables, une preuve de malabsorption, des tests de fonction hépatique perturbés, des troubles psychiatriques ou médicaux sérieux étaient aussi exclus, tout comme le conjoint d'une femme enceinte ou allaitante.

Interventions : Dans chaque centre, les patients admissibles étaient répartis aléatoirement 1:1 dans deux groupes. Les sujets du groupe intervention recevaient le valganciclovir dosée à 900 mg par jour pendant 200 jours, tandis que ceux du groupe témoin en recevaient pendant 100 jours suivis de 100 jours de traitement au placebo. Le traitement était amorcé dès que les patients toléraient la prise orale de

Nathalie Boudreau, B.Pharm., M.Sc., DESS, pharmacoeconomie et pharmacoépidémiologie, est pharmacienne au programme de transplantation du CHUM

médicaments mais pas plus tard que dix jours post-greffe. L'administration intraveineuse de ganciclovir était autorisée durant les 10 premiers jours si cela s'avérait nécessaire. Les doses de valganciclovir étaient ajustées selon la fonction rénale évaluée conformément à la formule de Cockcroft-Gault. Dans cette étude, on considérait que le patient souffrait de la maladie à CMV s'il présentait soit un syndrome à CMV ou une invasion tissulaire à CMV. Cette définition provient des recommandations actuelles de l'American Society of Transplantation (AST) pour son utilisation dans les études cliniques⁹. Lorsqu'on suspectait la maladie, on prélevait un échantillon sanguin pour l'analyser dans un laboratoire local et central. Le syndrome à CMV était défini comme une virémie à CMV détectée par une mesure quantitative, soit une réaction en chaîne à la polymérase (PCR), une mesure d'antigénémie et au moins un des signes suivants : fièvre supérieure ou égale à 38 degrés Celsius, le début d'un malaise sévère, une leucopénie (2 mesures), une lymphocytose atypique, une thrombocytopénie ou une augmentation des enzymes hépatiques. L'invasion tissulaire à CMV était quant à elle définie par la présence du CMV à la biopsie ou dans un spécimen approprié, tels un lavage broncho-alvéolaire ou du liquide céphalorachidien, et la présence de symptômes de dysfonction organique. Enfin, des échantillons de plasma étaient prélevés mensuellement durant les 12 premiers mois suivant la greffe.

Points évalués : Le critère primaire d'efficacité était la mesure de la proportion de patients D+/R- ayant développé la maladie à CMV (syndrome ou invasion tissulaire) dans les 52 semaines après la greffe. Les paramètres secondaires consistaient en la proportion de patients présentant la maladie à CMV 6 mois et 9 mois après la greffe, la proportion de sujets souffrant d'une virémie à CMV, ceux présentant un rejet prouvé à la biopsie, ceux ayant perdu le greffon, ceux présentant un diabète ainsi que le taux de survie et le nombre d'infections opportunistes. On évaluait aussi l'innocuité à l'aide de signes vitaux, d'analyses de laboratoire, selon les effets indésirables ou les infections opportunistes. L'analyse des résultats est basée sur une population répondant au critère avec intention de traiter, c'est-à-dire que tous les patients D+/R- répartis aléatoirement, ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude, ont été inclus dans l'analyse d'efficacité et d'innocuité.

Résultats : Trois cent vingt-six patients (326) ont été répartis aléatoirement (160 dans le groupe 200 jours et 166 dans le groupe 100 jours). Les deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des caractéristiques de base en début d'étude. Il est à noter que 76,9 % des patients du groupe intervention et 56,6 %

des patients du groupe témoin ont suivi le traitement au complet, soit 200 jours de traitement au valganciclovir pour le premier groupe, et 100 jours de traitement au valganciclovir suivis de 100 jours au placebo pour le deuxième groupe. Le taux d'interruption du traitement est de 21,1 % dans le groupe 200 jours et de 42,7 % dans le groupe 100 jours. Cette différence est attribuable en grande partie à une réponse insuffisante au traitement dans le groupe 100 jours traité au valganciclovir (c.-à-d. développement de la maladie à CMV). Dans le groupe intervention, 25 patients ont abandonné durant l'étude comparativement à 26 dans le groupe témoin.

Pour le critère primaire, soit la mesure d'efficacité, on rapporte une incidence de la maladie à CMV 12 mois après la greffe de 16,1 % dans le groupe 200 jours comparativement à 36,8 % dans le groupe 100 jours; $p < 0,0001$. On note que la majorité des cas de maladie à CMV rapportée dans les deux groupes s'était manifestée sous forme de syndrome (97,6 %) classé selon la gravité de faible à modéré. Les symptômes les plus fréquents étaient de la fièvre, un malaise et de la leucopénie. L'invasion tissulaire était peu fréquente. Neuf (9) mois et 6 mois après la greffe, la différence de proportion entre les deux groupes était tout aussi significative, soit 14,2 % *vs* 35 % après 9 mois et 7,1 % *vs* 31,3 % après 6 mois dans les groupes 200 jours et 100 jours respectivement.

Quant aux critères secondaires, le délai d'apparition de la virémie à CMV était plus long dans le groupe 200 jours que dans le groupe 100 jours, et après 12 mois, son incidence était significativement plus faible aussi (37,4 % *vs* 50,9 %; $p = 0,015$). L'incidence de virémie était aussi significativement plus basse après 9 mois (35,5 % *vs* 49,1 %; $p = 0,013$) et après 6 mois (18,7 % *vs* 44,8 %; $p < 0,0001$) dans le groupe 200 jours *vs* 100 jours. Le pic de la charge virale était aussi moins élevé dans le groupe intervention. Il n'y a pas eu de différence significative en ce qui a trait aux rejets prouvés à la biopsie entre les deux groupes (11 % dans le groupe 200 jours *vs* 17 % dans le groupe 100 jours; $p = 0,114$). Peu de patients ont présenté une perte de greffon durant l'étude, et les taux étaient similaires dans les deux groupes ($p = 0,934$).

En ce qui a trait à l'innocuité, on mentionne que la majorité des patients ont rapporté au moins un effet indésirable durant le traitement, et les taux étaient similaires dans les deux groupes. Le taux de leucopénie était de 38 % dans le groupe 200 jours comparativement à 26 % dans le groupe 100 jours. La majorité des leucopénies étaient réversibles avec ou sans intervention, mais on a noté que 4 % des patients du groupe 200 jours *vs* moins de 1 % du groupe 100 jours

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?	OUI. Les patients ont été assignés de façon aléatoire (groupe intervention <i>vs</i> groupe standard).
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?	NON. Des 326 patients recrutés, 8 patients n'ont pas été inclus dans les analyses et on n'en précise pas les raisons. Tous les patients ayant reçu au moins une dose ont été inclus dans les analyses d'efficacité pour les critères primaires et secondaires. Les données d'innocuité proviennent des 320 patients.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?	OUI.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les caractéristiques des patients dans les deux groupes étaient similaires. Cependant, on ne connaissait pas les traitements immunosuppresseurs des candidats à l'étude.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?	Immunosuppression laissée à la discrétion du médecin traitant.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Critère primaire : L'incidence de maladie à CMV à 12 mois postgreffe est de 16,1 % dans le groupe 200 jours <i>vs</i> 36,8 % dans le groupe 100 jours. Ceci signifie une diminution de 21 % du risque absolu. Critères secondaires : La diminution est tout aussi significative à 6 mois, 9 mois et 18 mois.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Intervalle de confiance non précisé.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI. Ces résultats peuvent être appliqués seulement à nos patients D+/R- ayant reçu une greffe rénale.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	OUI. La majorité des résultats avec impact clinique ont été analysés, mais la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour détecter des différences en termes de mortalité, de rejet prouvé à la biopsie, de perte de greffon, d'infections opportunistes et de développement de diabète post-transplantation.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. L'étude démontre un résultat significatif quant au critère primaire mais plusieurs questions restent en suspens.

ont nécessité l'arrêt de la médication à l'étude. Enfin, plusieurs autres éléments ont été évalués, et aucune différence n'a été établie entre les deux groupes quant à la survie, aux rejets prouvés à la biopsie, aux pertes de greffon et au développement de diabète.

Discussion

Après l'analyse des résultats, les auteurs concluent que, pour prévenir la maladie à CMV 12 mois après la greffe chez les receveurs d'une greffe d'organe solide ayant un statut D+/R-, l'utilisation de valganciclovir durant 200 jours plutôt que 100 jours diminue le risque relatif et absolu de 36 % et 21 % respectivement. Ceci suppose que l'on doit traiter approximativement cinq patients pour prévenir une infection à CMV. De plus, la prolongation de la durée de la prophylaxie semble sécuritaire et bien tolérée. Cette perspective semble d'autant plus intéressante, quand on sait que le CMV, même s'il affecte le plus souvent le système digestif, peut aussi infecter l'organe greffé. De plus, le CMV est un facteur de risque indépendant du développement de complications infectieuses ainsi que de la maladie lymphoproliférative post-transplantation (PTLD) liée au virus Epstein Bar (EBV)¹⁰. On associe aussi le CMV au rejet aigu et chronique de l'allogreffe⁶.

D'un point de vue statistique, on doit par contre noter qu'il n'y avait pas de différence significative concernant plusieurs des facteurs indépendants du risque associé au CMV, dont le rejet aigu ou chronique, la perte de greffon et la survie, mais cette étude n'avait pas la puissance nécessaire pour établir une différence significative pour ces facteurs. Il serait intéressant d'avoir des données sur ces facteurs, car en voulant prévenir la maladie à CMV à l'aide de la prophylaxie pour les D+/R-, on veut aussi prévenir les risques associés à cette prophylaxie.

Dans les résultats d'analyse non publiés mais présentés sur le site de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, on rapporte des taux de maladie à CMV jusqu'à 24 mois post-transplantation et on note une augmentation du pourcentage de maladie à CMV dans le groupe 200 jours durant cette période. On passe de 10,3 % après 6 mois, à 22,6 % après 9 mois, à 34,2 % après 18 mois et à 34,2 % après 24 mois¹¹. La différence entre les deux groupes demeure statistiquement significative, mais d'un point de vue clinique, ne fait-on que retarder l'apparition de la maladie? Si la maladie à CMV apparaît plus tard, allons-nous diminuer les rejets, la perte de greffon ou l'apparition de maladies opportunistes de façon importante? Des études devront être réalisées afin de confirmer les avantages liés à l'augmentation de la durée de la prophylaxie.

Actuellement, on qualifie l'apparition de la maladie à CMV de retard lorsqu'elle apparaît après trois mois, mais cette définition repose sur la pratique actuelle basée sur

un traitement d'une durée de 100 jours. On aurait pu évaluer l'ampleur clinique de l'effet si on nous avait présenté les intervalles de confiance. Toutefois, la diminution du risque absolu (21 %) est une mesure très intéressante, car les avantages sont tout à fait notoires sans avoir à traiter un grand nombre de patients. En termes de coût, cela pourrait être avantageux. On pourrait, par contre, comparer la pratique consistant en 100 jours de traitement suivis d'un traitement préemptif qui, en soi, peut aussi prévenir la maladie à CMV *versus* le traitement de 200 jours. Le tout serait à confirmer par une étude portant sur le rapport coût-efficacité.

Il faut aussi noter certaines limites de cette étude. Premièrement, le choix de la thérapie immunosuppressive était laissé à la discrétion de l'investigateur. Or, le degré d'immunosuppression peut varier d'un centre à l'autre ainsi que le choix des molécules et leur profil d'effets indésirables. Ces facteurs peuvent influencer l'apparition de la maladie à CMV. On peut par contre présumer que la répartition aléatoire et le double aveugle auront permis d'équilibrer les groupes relativement à ces facteurs. Les résultats de l'étude ont aussi démontré une différence nulle entre les deux groupes quant à la leucopénie et à la neutropénie. Cet effet indésirable est fréquent avec l'utilisation du valganciclovir, et il augmente avec l'utilisation des antimétabolites, tels l'azathioprine et l'acide mycophénolique ou le mycophénolate sodique¹².

Or, on ne précise pas dans cette étude s'il y a eu arrêt ou diminution des doses de ces médicaments. A-t-on diminué plus fréquemment les doses d'antimétabolites et, de ce fait, augmenté le risque de rejet de façon plus importante dans le groupe 200 jours? Cette donnée n'est pas disponible, puisque l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer ce résultat. De plus, la diminution de la dose ou l'arrêt du médicament peut avoir faussé le pourcentage de leucopénies dans le groupe 200 jours. Enfin, les forces de cette étude sont la méthodologie, c'est-à-dire la répartition aléatoire, la grosseur de l'échantillon, le double insu ainsi que l'utilisation d'une définition standardisée de la maladie à CMV. Dans le futur, cette nouvelle définition standardisée facilitera l'analyse et la comparaison des résultats des études.

On peut conclure que cette étude est valable. Plusieurs données sont encore manquantes pour évaluer pleinement les avantages de la prolongation de la durée de la prophylaxie à CMV, mais les résultats sont intéressants du point de vue de l'apparition de la maladie, et cette approche semble sécuritaire. Ces données sont limitées à une population plutôt restreinte, et on devrait s'en tenir à ce groupe, soit les receveurs d'une greffe rénale avec statut D+/R-, tant que nous n'aurons pas de nouvelles données pour les autres catégories d'organes. Finalement, le valganciclovir est actuellement remboursé dans le cadre du régime public d'assurance médicaments au Québec pour une durée de 100 jours seulement¹³.

Déclaration de l'auteur

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Nathalie Boudreau

Hôpital Notre-Dame CHUM

Département de pharmacie

1560, rue Sherbrooke Est

Montréal (Québec) H2L 4M1

Téléphone : 514 890-8000, poste 26844

Télécopieur : 514 412-7819

Courriel : nathalie.boudreau.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP et coll. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 2010;10:1228-37.
2. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GFM, Barclay PG, Kable K et coll. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants; a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005;365:2105-15.
3. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ et coll. Cytomegalovirus in transplantation challenging the *status quo*. *Clin Transplant* 2007;21:149-58.
4. Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie M. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy* 2010;30:144-57.
5. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005;143:870-80.
6. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs* 2010;70:965-81.
7. Freeman RB. The indirect effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant* 2009;9:2253-8.
8. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R et coll. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;46:840-6.
9. Humar A, Michaels M. American society of transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:262-74.
10. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(suppl. 4):S78-S86.
11. IMPACT study: a study of Valcyte (valganciclovir) for prevention of cytomegalovirus disease (CMV) in kidney allograft recipient (ClinicalTrials.gov identifier NCT00294515). US National Institute of Health, ClinicalTrials.gov. [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00294515?sect=X430125> (site visité le 10 septembre 2010).
12. Danziger-Isakov L, Baillie GM. Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2009;23:295-304.
13. Liste de médicaments publiée par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). [en ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/> (site visité le 5 mai 2011).