

Le RéJIF a lu pour vous
(par toute l'équipe de **Saint-Etienne**)

• **ARTICLE 1** résumé par Tiy MORRIS

[Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults](#)

Wilson *et al.*, *NEJM*, Décembre 2023

• **ARTICLE 2** résumé par Alexandre THOMASSON

[Performance of a stool-based quantitative PCR assay for the diagnosis of tuberculosis in adolescents and adults: a multinational, prospective diagnostic accuracy study](#)

Kay *et al.*, *Lancet Microbe*, Mars 2024

• **ARTICLE 3** résumé par Marylou BRUSSET

[The Cyclooxygenase 2 Inhibitor Etoricoxib as Adjunctive Therapy in Tuberculosis Impairs Macrophage Control of Mycobacterial Growth](#)

Nore *et al.*, *The Journal of Infectious Diseases*, Mars 2024

• **ARTICLE 4** résumé par Raphaëlle EICHEL

[Combined protection of vaccination and nirmatrelvir-ritonavir against hospitalization in adults with COVID-19](#)

Shah *et al.*, *Clinical Infectious Diseases*, Février 2024

• **ARTICLE 5** résumé par Emilie MAYER

[Clinical description and outcome of overall varicella-zoster virus-related organ dysfunctions admitted in intensive care units: the VAZOREA cohort study](#)

Malherbe *et al.*, *Annals of Intensive Care*, Mars 2024

Sans oublier d'autres conseils de lecture en [dernière page](#)

Retrouvez la bibliothèque du RéJIF sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues »
(à consulter et enrichir autant que possible !)

https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues

Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults

E. Wilson, J. Goswami, A.H. Baqui, P.A. Doreski, G. Perez-Marc, K. Zaman, J. Monroy, C.J.A. Duncan, M. Ujiie, M. Rämets, L. Pérez-Breva, A.R. Falsey, E.E. Walsh, R. Dhar, L. Wilson, J. Du, P. Ghaswalla, A. Kapoor, L. Lan, S. Mehta, R. Mithani, C.A. Panozzo, A.K. Simorellis, B.J. Kuter, F. Schödel, W. Huang, C. Reuter, K. Slobod, S.K. Stoszek, C.A. Shaw, J.M. Miller, R. Das, and G.L. Chen, for the ConquerRSV Study Group*

CONTEXTE : Le virus respiratoire syncytial (VRS) est responsable d'atteintes des voies aériennes supérieures et inférieures, parfois sévères.

Les patients âgés présentent un risque accru de complications. L'incidence annuelle d'infections à VRS est de 3 à 10% des personnes âgées.

Dans les pays à haut niveau de revenu en 2019, il y a eu 5.2 millions d'infections menant à 470 000 hospitalisations et 33 000 décès hospitaliers.

Antigène d'intérêt pour les vaccins : la glycoprotéine F de l'enveloppe du VRS, stabilisée dans sa conformation pré-fusion (pre-F). C'est la cible principale d'anticorps neutralisants anti-VRS. Elle est conservée dans les 2 sérotypes de VRS A et B. 2 stratégies vaccinales basées sur cette protéine ont été récemment validées (vaccin Abrysvo de Pfizer et vaccin Arexvy de GSK*).

OBJECTIF : Évaluer l'efficacité d'une dose de vaccin à ARNm-1345 en prévention des infections respiratoires basses à VRS chez les patients de 60 ans et plus.

METHODES :

- Vaccin : 1 dose d'ARNm-1345 50 µg
- Étude de phase 2-3, randomisée, en double aveugle contre placebo, multicentrique (22 pays). Sponsorisée par le laboratoire Moderna.
- 35 541 participants, inclus de novembre 2021 à octobre 2022 : 17 793 dans le groupe vaccin et 17 748 dans le groupe placebo.
- **Critères d'inclusion** : adultes ≥ 60 ans, **critères d'exclusion** : immunodépression.
- Randomisation stratifiée selon âge et comorbidités.
- Phase 3 débutée après l'inclusion d'environ 2000 participants et l'absence de problème de sécurité.
- Analyse intermédiaire prévue après que ≥ 50% des infections respiratoires basses anticipées aient eu lieu (novembre 2022). Les résultats présentés dans cet article sont issus de l'analyse intermédiaire. Au moment de l'analyse, suivi médian de 112 jours et 20% de patients suivis depuis ≥ 6 mois.
- Définitions : infections respiratoires basses à VRS = PCR VRS sur écouvillon nasal positive et apparition ou aggravation des symptômes des voies aériennes inférieures pendant au moins 24h, ou PCR VRS positive et signes de pneumopathie à l'imagerie. Infections respiratoires aiguës à VRS = PCR VRS sur écouvillon nasal positive et apparition ou aggravation des symptômes respiratoires (au sens large) pendant 24h.
- **2 critères de jugement principaux (CJP)** : évaluation de l'efficacité d'une dose de vaccin pour prévenir les infections respiratoires basses à VRS avec au moins 2 ou 3 signes/symptômes, chez les patients de 60 ans et plus, dans les 14 jours à 12 mois suivant l'injection / évaluation des effets indésirables.
- 2 critères de jugement secondaires (CJS) : évaluation de l'efficacité d'une dose de vaccin pour prévenir les infections respiratoires aiguës / évaluation de l'efficacité d'une dose de vaccin pour prévenir les infections respiratoires basses, selon le sérotypage de VRS A ou B.

RESULTATS :

- **Caractéristiques socio-démographiques** : âge moyen à l'inclusion : 68.1 ans (5.5% de ≥ 80 ans), 21.9% de patients estimés « fragiles », facteurs de risque de pathologie respiratoire basse : insuffisance cardiaque 1.1%, BPCO 5.5%.
- Calcul de l'efficacité du vaccin : $1 - \text{hazard ratio (ARNm-1345 vs. placebo)} \times 100\%$
- **CJP** :
 - Efficacité du vaccin pour protéger des infections respiratoires basses à VRS entraînant ≥ 2 symptômes : **83.7%** [IC 95%, 66 à 92.2] (9/17 752 cas dans le groupe vaccin et 55/17 516 cas dans le groupe placebo).
 - Efficacité du vaccin pour protéger des infections respiratoires basses à VRS entraînant ≥ 3 symptômes : efficacité de **82.4%** [IC 96%, 34.8 à 95.3] (3/17 572 cas dans le groupe vaccin et 17/17 572 cas dans le groupe placebo).
 - Sécurité : réactions plus fréquentes dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo au niveau local (58.7% vs. 16.2%, la plus fréquente étant la douleur au point d'injection), et au niveau systémique (47.7 vs. 32.9%, dont les plus fréquentes étaient fatigue, céphalées, arthromyalgies). La plupart des réactions étaient de sévérité légère à modérée. 2.8% d'effets indésirables graves dans les deux groupes.
- **CJS** :
 - Efficacité du vaccin pour protéger des infections respiratoires aiguës à VRS au sens large : **68.4%** [IC 95%, 50.9 à 79.7]
 - Meilleure efficacité du vaccin pour protéger des infections respiratoires basses à VRS-A qu'à VRS-B : pour les infections entraînant ≥ 2 signes : 91.7% d'efficacité contre le VRS-A vs. 68.5% contre le VRS-B. Pour les infections entraînant ≥ 3 signes : 90% d'efficacité contre le VRS-A vs. 71.5% contre le VRS-B.

DISCUSSION/CONCLUSION :

Dans cet essai sur 35 541 adultes de 60 ans et plus, le vaccin à ARNm-1345 a montré une efficacité de >82% en prévention des infections des voies respiratoires basses à VRS (83.7% contre celles entraînant ≥ 2 symptômes, 82.4% contre celles entraînant ≥ 3 symptômes) et 68.4% contre l'ensemble des infections respiratoires aiguës à VRS. La protection est assurée contre les 2 sérotypes de VRS A et B mais avec meilleure protection contre le sérotype A. Pas de différence d'efficacité observée avec l'augmentation de l'âge du patient. Pas de différence d'efficacité entre les sexes et les groupes ethniques. **Effets indésirables plus fréquents dans le groupe vaccin mais restant en majorité légers à modérés, donc sans alerte concernant la sécurité.** Pic d'anticorps neutralisants à 1 mois, persistants à 6 mois (données de la phase 1).

Limites :

- Manque de patients dans certains sous-groupes : les plus de 80 ans (5.5%), les patients fragiles, les infections avec sérotype B. Les immunodéprimés ont été exclus de l'étude.
- Nécessité de poursuivre le suivi pour déterminer la durée de protection et évaluer la nécessité d'une dose « boost ».

(Pour info : la HAS doit publier une recommandation vaccinale contre le VRS chez les sujets de ≥ 60 ans en juillet 2024).*

** Non mentionné dans le texte de l'article*

Performance of a stool-based quantitative PCR assay for the diagnosis of tuberculosis in adolescents and adults: a multinational, prospective diagnostic accuracy study

Alexander Kay, Anca Vasiliu, Lucia Carratala-Castro, Bariki Mtshya, Jose Euberto Mendez Reyes, Nontobeko Maphalala, Shiliza Munguambe, Durbin Mulengwa, Tara Ness, Belen Saavedra, Jason Bacha, Gugu Maphalala, Rojelio Mejia, Godwin Mtetwa, Sozinho Acacio, Patricia Manjate, Edson Mambuque, Nosisa Shiba, Nkwanda Kota, Mangaliso Ziyane, Nyanda Elias Ntinginya, Christoph Lange, H Lester Kirchner, Andrew R DiNardo, Alberto L Garcia-Basteiro, Anna Maria Mandalakas, on behalf of the Stool4TB Global Partnership

CONTEXTE : En 2021, 10,6 millions de personnes ont été diagnostiquées pour tuberculose, entraînant 1,6 million de décès. Une nouvelle approche prometteuse pour améliorer le diagnostic est l'utilisation de tests fécaux, facilitant la collecte et présentant différents avantages potentiels.

OBJECTIF : Cette étude évalue la sensibilité et la spécificité d'un kit d'extraction d'ADN fécal combiné à une PCR quantitative pour la détection de *M. tuberculosis*, comparé aux méthodes de référence (PCR sur selle, ou crachats (Xpert Ultra) et culture d'expectoration).

METHODES : Étude prospective, diagnostique, sur 3 pays d'Afrique subsaharienne (Eswatini, le Mozambique et la Tanzanie) de septembre 2020 à février 2023. Echantillons de crachats, de selles et d'urine collectés auprès des patients diagnostiqués pour tuberculose. Les contrôles négatifs étaient des contacts familiaux des cas, avec des tests négatifs de Xpert Ultra sur crachats (référence), de cultures d'expectorations ou de tests urinaires de lipoarabinomannane et par suivi clinique à 6 mois.

RESULTATS :

- 408 participants, dont 268 cas de tuberculose et 140 témoins sans tuberculose.
- Les résultats de la qPCR des selles étaient en accord avec les tests de référence PCR Xpert Ultra sur crachats avec une sensibilité équivalente.
- La qPCR des selles avait une sensibilité élevée (93,7 %) chez les cas détectés par culture de *M. tuberculosis* et de 88% chez les cas détectés par analyse de crachats avec analyse Xpert Ultra
- Le test qPCR a donné des résultats supérieurs à ceux des selles Xpert-MTB/RIF Ultra et a confirmé la tuberculose chez 27 (17 %) participants supplémentaires atteints de tuberculose qui n'ont pas été identifiés par les crachats Xpert-MTB/RIF Ultra et 29 (21 %) non identifiés par la culture des crachats
- La qPCR des selles a démontré une sensibilité élevée (80,4 %) chez les personnes vivant avec le VIH,
- La spécificité était de 96,9% chez les témoins négatifs de tuberculose

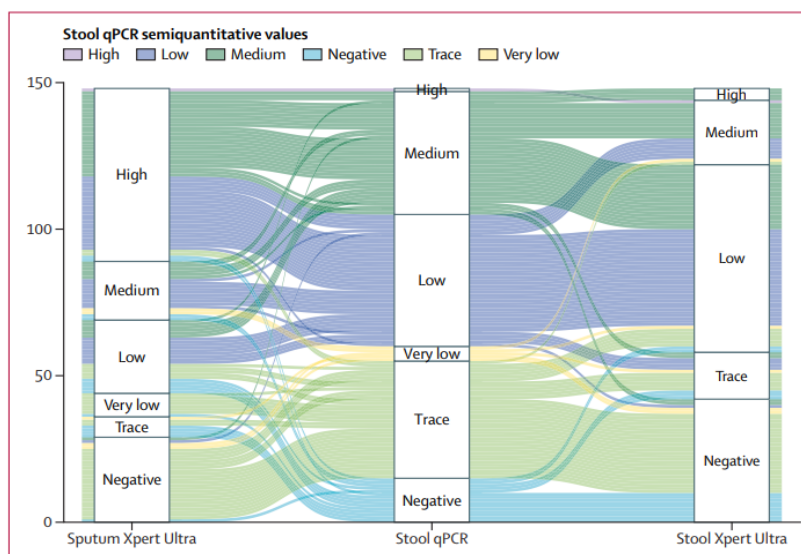


Figure 2: Alluvial plot of semiquantitative values of qPCR, sputum Xpert Ultra, and stool Xpert Ultra
Alluvial plot showing the relationship between semiquantitative measures of the cycle threshold recorded in stool by a novel qPCR and by Xpert Ultra. Included are 148 participants treated for tuberculosis who had a sputum Xpert Ultra, stool Xpert Ultra, and a stool qPCR undertaken and had a positive result for at least one test. qPCR=quantitative PCR.

DISCUSSION/CONCLUSION :

La sensibilité du test qPCR des selles n'était pas significativement différente de celle des tests Xpert Ultra des selles lorsqu'ils étaient comparés individuellement au Xpert Ultra de crachat ou à la culture de crachat. Cela souligne la sensibilité suboptimale des tests individuels à base de crachat indépendamment, en particulier chez les PvVIH avec une faible charge bactérienne dans les crachats. De plus, la spécificité du test qPCR des selles n'était pas différente de celle du Xpert Ultra des selles dans la population témoin.

L'utilisation d'un test qPCR des selles pourrait permettre un rendement diagnostique supplémentaire de 17 à 21 % par rapport aux tests de référence individuels.

La qPCR des selles s'est avérée être une méthode sensible et spécifique pour le diagnostic de la tuberculose, offrant des avantages par rapport aux méthodes de référence actuelles, en particulier dans les populations à haut risque comme les personnes vivant avec le VIH.

The Cyclooxygenase 2 Inhibitor Etoricoxib as Adjunctive Therapy in Tuberculosis Impairs Macrophage Control of Mycobacterial Growth

Kristin G. Nore,^{1,2,*} Claire Louet,³ Marit Bugge,³ Alexandre Gidon,³ Marthe Jøntvedt Jørgensen,¹ Synne Jennum,¹ Anne Ma Dyrholm-Riise,^{1,2} Kristian Tonby,^{1,2,*} and Trude Helen Flo^{1,4,*}

CONTEXTE : En 2021 l'OMS a enregistré 10 millions de nouveaux cas de tuberculose et 1,5 millions de décès dans le monde. Les traitements actuels ont plusieurs limites notamment une durée longue et des effets secondaires qui diminuent l'adhérence des patients ce qui en retour réduit les taux de guérison et accroît les résistances antimicrobiennes.

La thérapie dirigée contre l'hôte (TDH) en association au traitement standard a pour but de déclencher des réponses immunitaires plus adaptées contre *M. tuberculosis* en diminuant l'inflammation destructrice réduire les durées de traitement et augmenter les taux de guérison.

Les anti-inflammatoires comme les inhibiteurs des COX-2 (COX-2i) sont déjà utilisés pour réduire les symptômes de la maladie et les effets secondaires des traitements mais les données sont limitées sur leurs effets sur la réponse immune pendant l'infection et leur rôle comme TDH en association au traitement standard.

Les macrophages sont la principale cellule hôte de *M. tuberculosis* et leur degré de contrôle bactérien détermine la trajectoire de l'infection et l'issue globale de la maladie. Les macrophages infectés par *M. tuberculosis* ont une expression COX-2 augmentée et notamment de PGE2 en aval qui est un important immunomodulateur. Certaines études avancent un effet protecteur possible de la PGE2 qui consiste à moduler l'activité cellulaire en faveur de l'apoptose. Cependant d'autres études ont conclu que l'augmentation de la synthèse de PGE2 réduirait la capacité des macrophages à contrôler les infections mycobactériennes en supprimant leur fonction.

OBJECTIF : Explorer la capacité antimycobactérienne des macrophages obtenus à partir de patients atteints de tuberculose traités avec ou sans le traitement adjuvant par COX-2i.

METHODES : Essai en ouvert randomisé de phase 1/2 avec 1 groupe de 15 patients recevant le COX-2i (etoricoxib) 120mg/j pendant 140 jours en plus du traitement standard et 1 groupe contrôle de 18 patients traités seulement avec le traitement standard.

Les macrophages étaient ensuite extraits du sang périphérique le 56^{ème} jour après le début du traitement. La capacité ex vivo des macrophages à contrôler l'infection mycobactérienne était évaluée par infection des macrophages avec *Mycobacterium avium* en utilisant un modèle de culture in vitro avant de les lyser pour évaluer la charge bactérienne intracellulaire.

Les réponses inflammatoires des macrophages étaient ensuite mesurées en fonction des signatures de l'expression des gènes impliquées dans l'inflammation et du profil de sécrétion des cytokines inflammatoires.

Critères de jugements :

- Nombre de CFU de *M. avium* 6 jours après l'infection des macrophages (témoin de la charge bactérienne intracellulaire)
- Expression de 249 gènes pro-inflammatoires dans les macrophages infectés vs non infectés
- Production de cytokines par les macrophages infectés à 4h vs 6j post infection

RESULTATS :

- Les macrophages de patients dans le groupe COX-2i avaient des **CFU intra cellulaires de *M. avium* plus élevées** (P= 0,05) que le groupe contrôle témoignant de capacités réduites à contrôler l'infection.
- Certaines voies inflammatoires comme la voie des C-lectines, la voie de l'IL1 et NF-KB ainsi que certains gènes pro-inflammatoires comme IL1 β (P = 0,01) ou TNF (P= 0,04) étaient moins exprimées dans le groupe COX-2i de même que les niveaux d'expression de 33 gènes pro-inflammatoires (bien que non significatifs)
- Sur les macrophages non infectés le traitement par COX-2i réduit les **capacités inflammatoires** en diminuant l'expression des gènes pro-inflammatoires avec des effets négatifs possibles sur l'endiguement des bactéries et leur élimination. Cependant il n'y avait pas de différence significative sur l'expression des gènes pro-inflammatoires une fois les macrophages infectés.
- Les **cytokines pro-inflammatoires** étaient significativement diminuées dans le groupe COX-2i 4h après l'infection par *M. avium*. Cependant 6 jours après l'infection aucune différence significative dans la production de cytokine n'est mise en évidence entre les 2 groupes.

DISCUSSION/CONCLUSION :

- 1^{ère} étude de ce type (données pré-cliniques contradictoires entre les différentes études)
- Corrélation entre les résultats sur les modèles murins et ceux observés chez les patients

Limites :

- Faible effectif de la population étudiée
- Pas d'analyses réalisées sur les cellules de l'immunité adaptative, les mécanismes épigénétiques ou l'effet d'une supplémentation in vitro en PGE2 car peu d'échantillons
- Les macrophages étaient infectés par *M. avium* et non *M. tuberculosis* pour des raisons logistiques
- Pas d'étude sur les autres procédés de lutte antimycobactérienne des macrophages comme la maturation des phagosomes et la régulation de l'apoptose, la production de radicaux libres

Bien que les patients atteints de tuberculose aient connu une amélioration clinique l'étoricoxib n'a pas amélioré les réponses cellulaires ou humorales spécifiques à *M. tuberculosis* par rapport aux témoins. Cette étude suggère des effets potentiellement nocifs des COX-2i chez les patients tuberculeux en lien avec une altération de la capacité des macrophages à contrôler la croissance des mycobactériennes.

Combined protection of vaccination and nirmatrelvir-ritonavir against hospitalization in adults with COVID-19 ^{FREE}

Melisa M Shah, MD ✉, Brendan Joyce, Ian D Plumb, MBBS, Sam Sahakian, MS, Leora R Feldstein, PhD, Eric Barkley, Mason Paccione, Joseph Deckert, PhD, Danessa Sandmann, MPH, Melissa Briggs Hagen, MD, Jacqueline L Gerhart, MD

Clinical Infectious Diseases, ciae105, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae105>

CONTEXTE : Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®) est un médicament antiviral qui est indiqué pour les personnes atteintes de COVID-19 légère à modérée qui sont à risque de progression vers la COVID-19 sévère. L'essai clinique initial permettant l'AMM concernait des patients non vaccinés mais d'autres études ont prouvé sa protection contre l'hospitalisation chez les personnes vaccinées à risque de forme grave de Covid-19.

OBJECTIF : Évaluer l'avantage combiné de la vaccination monovalente et du nirmatrelvir-ritonavir contre les hospitalisations aux États-Unis.

METHODES : Étude rétrospective, réalisée du 1er avril au 31 août 2022 aux États-Unis.

- **Critères d'inclusion** : adultes de plus de 50 ans ou plus de 18 ans avec facteurs de risques d'évolution vers une forme grave, présentant un test Covid-19 positif ou un codage Covid-19 et suivi en ambulatoire. **Critères d'exclusion** : la grossesse.
- Les patients étaient considérés comme ayant reçu du nirmatrelvir-ritonavir s'il était administré <5j après le diagnostic. Il était fait plusieurs sous-groupes selon le statut : non vacciné, vacciné 1 dose ARNm ou autre vaccin, vacciné 2 doses ARNm, vacciné 3 doses ARNm ou plus.
- **Critère de jugement principal** : hospitalisation liée au Covid-19 dans les 30 jours.
- L'analyse est faite avec une régression de Cox. Les Hazard Ratio (HRa) sont ajustés sur : l'âge, le sexe, la race et l'origine ethnique, l'indice de vulnérabilité sociale selon l'adresse de résidence, le nombre de problèmes de santé sous-jacents, la région de résidence et de l'infection antérieure définie comme ayant eu un COVID-19 dans les 90j précédents. Le groupe de référence est le groupe non vacciné et n'ayant pas reçu de nirmatrelvir-ritonavir.

RESULTATS :

- Au total **731 349 patients** ayant reçu un diagnostic de COVID-19 en ambulatoire éligibles au nirmatrelvir-ritonavir ont été inclus.
- On trouve 24,3 % de non vaccinés dont 20% ont reçu du nirmatrelvir-ritonavir, 21,5 % vaccinés 2 doses ARNm dont 27% ont reçu du nirmatrelvir-ritonavir, 45,2 % vaccinés 3 doses ARNm ou plus dont 33% ont reçu du nirmatrelvir-ritonavir et 9,0 % un autre schéma vaccinal.
- **Chez les patients n'ayant pas reçu de nirmatrelvir-ritonavir** le taux d'hospitalisation était de **31,1** par 100 000 jours-pers chez les patients sans traitement ni vaccination, de **27** par 100 000 jours-pers chez les patients vaccinés 2 doses d'ARNm et de **28,1** par 100 000 jours-personnes chez les patients vaccinés 3 doses d'ARNm ou plus.
- **Chez ceux ayant reçu le nirmatrelvir-ritonavir** les taux d'hospitalisation correspondant étaient dans l'ordre de **19,7**, de **16,4** puis de **14,2** pour 100 000 jours-personnes.
- Les Hazard Ratio ajustés (HRa) avec [IC 95%] pour les taux d'hospitalisation comparativement aux patients non vaccinés et n'ayant pas reçu de traitement étaient par ordre décroissant :
- **Chez les patients n'ayant pas reçu de nirmatrelvir-ritonavir** : HRa à **0,74** [0,67-0,80] chez les patients vaccinés 2 doses d'ARNm et un HRa à **0,51** [0,47-0,55] chez ceux vaccinés 3 doses d'ARNm ou plus.
- **Chez ceux ayant reçu du nirmatrelvir-ritonavir**, le HRa est à **0,47** [0,40 à 0,55] chez les non vaccinés. Il est encore plus réduit avec un HRa à **0,33**, [0,29 à 0,39] chez ceux vaccinés 2 doses ARNm. Le taux le plus faible avec un HRa à **0,22** [0,19 à 0,24] est pour ceux vaccinés 3 doses ARNm ou plus.

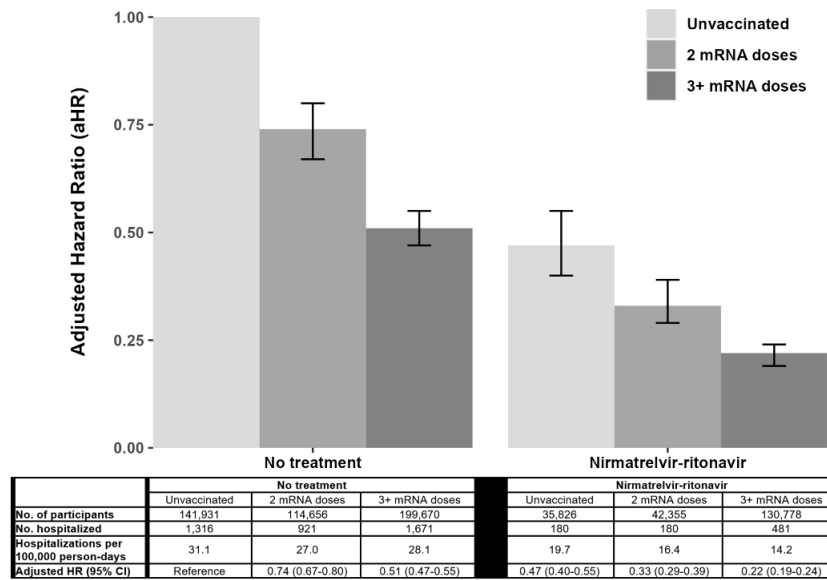


Figure: Hazard Ratio ajusté (HRa) de protection contre l’hospitalisation liée au COVID-19 chez les adultes avec Covid19 léger à modéré, selon le nombre de dose de vaccins reçus et la prise de nirmatrelvir-ritonavir - Cosmos, United States, Avril–Septembre 2022

DISCUSSION/CONCLUSION :

Dans la population de l’étude, il est observé un niveau de protection similaire entre vacciné 3 doses ARNm et non vacciné + nirmatrelvir-ritonavir.

Le plus grand avantage était observé pour la combinaison de 3 doses de vaccin ou plus et d’un traitement au nirmatrelvir-ritonavir. Dans cette étude, il est estimé à 78 % la protection contre la progression vers l’hospitalisation en raison de ce bénéfice combiné, par rapport à la vaccination ou au nirmatrelvir-ritonavir. La réduction absolue des hospitalisation reste cependant modeste.

Le bénéfice absolu du nirmatrelvir-ritonavir est susceptible d’être plus important chez les personnes à risque de forme grave de Covid-19. Les autres avantages des traitements antiviraux dans d’autres études comprennent la réduction du risque de COVID long, la diminution de la durée des symptômes et la durée plus courte de l’excrétion virale.

Une des **limites** de l’étude est **la population analysée entre avril et août 2022** qui n’est plus nécessairement applicable dans le paysage actuel au vu l’immunité et des nouveaux variants. Des estimations à jour au fil du temps sont nécessaires pour évaluer et mettre à jour l’impact de la vaccination et du traitement antiviral. Une autre limite est que le **délai depuis la dernière vaccination** n’était pas inclus dans l’analyse.

Dans l’ensemble, les résultats sont consistants avec d’autres études qui montrent une protection par le nirmatrelvir-ritonavir chez les personnes à risque élevé, mêmes vaccinées. La combinaison vaccination et traitement antiviral oral demeure un outil important contre les hospitalisations et décès liés au Covid-19.

Les cliniciens devraient considérer un traitement par nirmatrelvir-ritonavir chez toutes les adultes à risque élevé de Covid-19, même vaccinés.

Clinical description and outcome of overall varicella-zoster virus-related organ dysfunctions admitted in intensive care units: the VAZOREA cohort study

Jolan Malherbe^{1*}, Pierre Godard², Jean-Claude Lacherade³, Valentin Coirier⁴, Laurent Argaud⁵, Hervé Hyvernats⁶, Francis Schneider⁷, Julien Charpentier⁸, Florent Wallet^{9,10}, Juliette Pocquet¹¹, Gaëtan Plantefeve¹², Jean-Pierre Quenot¹³, Pierre Bay^{14,15}, Agathe Delbove¹⁶, Hugues Georges¹⁷, Tomas Urbina¹⁸, David Schnell¹⁹, Charlene Le Moal²⁰, Matthieu Stanowski²¹, Corentin Muris²², Maud Jonas²³, Bertrand Sauneuf²⁴, Olivier Lesieur²⁵, Amaury Lhermitte²⁶, Laure Calvet²⁷, Ines Gueguen²⁸ and Damien du Cheyron^{1*}

CONTEXTE : En occident, la séroprévalence de l'infection à VZV atteint 80 à 90% de la population adulte. Par le vieillissement de la population et le développement de thérapies immunosuppressives, l'incidence des récurrences zostériennes augmente, amenant à une potentielle augmentation des infections sévères à VZV, au premier rang desquelles les pneumopathies et les encéphalites. Les facteurs de risques les plus spécifiques restent à être identifiés.

OBJECTIF : Décrire les caractéristiques cliniques et le pronostic des patients admis en soins intensifs pour une manifestation de la maladie à VZV menaçant leur pronostic vital.

METHODES : Étude **rétrospective multicentrique** conduite dans 26 unités de soins intensifs en France.

- **Critères d'inclusions** : > 18 ans, atteints de manifestations sévères dues au VZV admis en soins intensifs entre janvier 2010 et décembre 2019. **Non inclusion** : manifestation cutanées isolées du VZV.
- **Données collectées et définitions** : Données extraites des dossiers médicaux. **Immunodépression** : cancer solide actif ou en rémission depuis moins de 5 ans avant l'admission. Cancer hématologique. Déficit immunitaire primitif, infection par le VIH, corticothérapie systémique (> 5mg eq. prednisone), médicaments immunosuppresseurs. **Pneumonie à VZV** : détresse respiratoire aigüe et pas d'autres cause aussi probable que le VZV. **Encéphalite** : trouble de la conscience/convulsion/signes focaux.
- **Analyses statistiques** : Test de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis pour les variables continues et test de Fisher pour les variables qualitatives. Analyse par composants multiples (MCA) puis analyse hiérarchique par cluster (HCPC). Après exclusion des patients dont le diagnostic reposait uniquement sur des critères cliniques, analyse de sensibilité factorielle. Régression logistique.

RESULTATS :

- Population de 119 patients soit 0.054% des 222 118 patients admis dans les 26 unités de soins intensifs sur la période ; dont 51,3 % immunodéprimés.
- **Encéphalites** : première cause de dysfonction d'organe associées au VZV : 55,5 % soit 66 cas.
- **Pneumopathies** : deuxième cause avec 44,5% soit 53 patients dont 26 patients présentant un SDRA (21.8%).
- **Hépatites** : troisième position avec 11 patients (9.2%).
- L'**éruption cutanée** typique était présente chez 74.8% des patients.
- L'atteinte **pancréatique** n'était jamais isolée seule. Décès : 46 (36.1%).
- La régression logistique multivariée retrouve **3 critères indépendamment associées à la mortalité** : **l'immunodépression, l'infection à VZV survenue en soins intensifs et l'abus d'alcool.**
- L'analyse en cluster met en évidence **5 phénotypes distincts avec une mortalité significativement différente pour chacun d'entre eux** : La pneumonie à VZV (3% de mortalité); l'encéphalite de sévérité modérée (0% de mortalité) ; l'encéphalite sévère (44,6% de mortalité); l'encéphalite chez les receveurs d'organe solides (66% de mortalité); et la maladie à VZV survenue en soins intensifs (75% de mortalité).

DISCUSSION/CONCLUSION :

Les patients présentant une pneumopathie à VZV étaient jeunes et présentaient tous une éruption cutanée typique, la mortalité en service de soins intensifs était faible, les caractéristiques de ce cluster était en accord avec la littérature.

A l'inverse les patients présentant des encéphalites ne présentaient que rarement l'éruption cutanée typique, menant parfois à un retard dans l'administration d'aciclovir, et une morbidité augmentée. La question qui se pose est celle du traitement prophylactique chez les patients les plus à risque, et notamment chez les receveurs d'organes solides, à l'instar des patients allogreffés. De même le vaccin recombinant contre le zona, qui a un profil de tolérance et d'immunogénicité favorable, devrait être considéré dans cette population. Les corticoïdes en cas de vascularite restent débattus, dans cette étude, il n'y avait pas de bénéfice.

Points forts : Nombres de patients inclus. Muticentrique. Analyse en cluster. Analyse de sensibilité après exclusion des patients sans documentation microbiologique du VZV menant aux mêmes résultats.

Limites : Etude rétrospective. Définitions difficiles à respecter, basées sur le jugement du clinicien (« vraie vie »). Difficulté d'établir avec certitude la pneumopathie à VZV. Pas de données sur les séquelles pourtant élevées dans les encéphalites.

Cette étude est la plus grande en terme de patients admis en soins intensifs pour des manifestation d'une maladie à VZV. L'étude en cluster a permis de mettre en évidence 5 phénotypes distincts avec des mortalités propres et très différentes. Ces résultats, ainsi que les facteurs indépendants de mauvais pronostic mis en évidence devraient permettre aux cliniciens de reconnaître les patients les plus à risque et d'évaluer leur pronostic.

- Ces nouvelles recommandations sur la vaccination contre le Zona font suite à l'arrivée prochaine du nouveau vaccin Shingrix (vaccin recombinant adjuvanté), par rapport au vaccin existant Zostavax (vaccin vivant atténué). Ces recommandations soulignent notamment une efficacité supérieure du vaccin Shingrix (protection de 79,3% chez les personnes immunocompétentes et immunodéprimées ou présentant des pathologies chroniques), contre 46% pour le Zostavax. La durée de protection a été évaluée à 73% à 9 ans après la vaccination. Il n'y a pas de différence entre les vaccins sur la survenue d'évènements indésirables graves/décès, mais davantage d'évènements indésirables locaux avec Shingrix. **La HAS préconise ainsi la vaccination contre le zona des adultes immunocompétents de 65 ans et plus préférentiellement avec le vaccin Shingrix, et chez les personnes de 18 ans et plus dont le système immunitaire est défaillant (notamment l'infection par le VIH).** La vaccination des immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques. Le schéma de primovaccination par Shingrix est de 2 doses à 1 à 2 mois d'intervalle (pouvant aller de 2 à 6 mois). La vaccination peut être proposée après au moins un an en cas de zona ou de vaccination par Zostavax (sauf situations particulières avec possibilité de vacciner dès la guérison du zona). La vaccination est à terminer dans l'idéal 14 jours avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur.



Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin Shingrix

HAS, Février 2024

- La vaccination contre le virus de la dengue (DENV) était jusqu'à présent limitée aux sujets ayant déjà un antécédent d'infection à DENV, devant le risque d'aggravation de l'infection avec certains sérotypes chez les sujets vaccinés non préalablement immunisés. Cette étude de phase 3 a été réalisée avec un nouveau vaccin, le Butantan-Dengue, qui est un virus vivant, atténué, tétravalent pour couvrir les 4 sérotypes de DENV, et administré en dose unique. Dans cette comparaison randomisée 2:1 contre placebo réalisée au Brésil, et incluant 16 235 participants de 2 à 59 ans quelque soit leur statut immunitaire contre le DENV, une analyse intermédiaire a été réalisée à 2 ans (suivi prévu de 5 ans) avec pour critère d'évaluation principal l'incidence d'infection à DENV symptomatique et virologiquement confirmée après 28 jours. Une réduction significative était observée, avec une efficacité de 79,6 (95% CI 70-86,3) ; incidence à 0,17/100 personnes-années (95%CI 0,12-0,24) (groupe vaccin) versus 0,84 (0,68-1,02) (placebo). Il y avait davantage d'effets indésirables (principalement céphalées, fatigue, rash) dans le groupe vaccination. Il restera à évaluer l'efficacité à plus long terme, le rôle d'une immunité préexistante, et l'incidence des formes graves. A noter qu'aucune infection à DENV-3 et 4 n'a eu lieu dans aucun des 2 groupes.

Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults

Kallás et al., *NEJM*, Janvier 2024