

LE RÉJIF A LU POUR VOUS (PAR TOUTE L'ÉQUIPE DE NANTES)

1

résumé par **Clarisse DELAUNAY**
**Dexamethasone in adults with viral meningitis
: an observational cohort study.**
Pelle Trier Petersen et al., *CMI*, Aout 2024

2

résumé par **Joseph LEGRAS**
**Directly isolated allogenic virus-specific T
cells in progressive multifocal
leukoencephalopathy.**
Nora Möhn et al., *JAMA*, Octobre 2024

3

résumé par **Francois DUIGOU**
**Doxycycline prophylaxis and meningococcal
groupe B vaccine to prevent bacterial sexually
transmitted infections in France (ANRS 174
DOXYVAC) : a multicentre, open label,
randomised trial with a 2 x 2 factorial design.**
J M Molina et al., *Lancet Infectious diseases*,
Octobre 2024

4

résumé par **Carla PORROT**
**Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for
HIV Prevention in Cisgender Women.**
Linda-Gail Bekker et al., *NEJM*, Juillet 2024

*Sans oublier d'autres conseils de
lecture en dernière page*

CONTEXTE

L'ajout de dexaméthasone à une antibiothérapie dans le traitement des méningites à *S. pneumoniae* réduit la mortalité et les séquelles. Elle réduit le risque de surdité dans les méningites à *H. influenzae* type B. Dans les recommandations européennes et américaines du traitement de la méningite bactérienne l'injection de dexaméthasone au plus tôt est conseillée. En conséquence les patients présentant des méningites virales avec des présentations pouvant faire suspecter une origine bactérienne reçoivent de la dexaméthasone jusqu'à ce que l'hypothèse bactérienne soit  cart e. L'impact de la prescription empirique de dexaméthasone sur ces méningites virales est aujourd'hui inconnue.

OBJECTIF

L'objectif de ce travail est d'évaluer les conséquences de la prescription empirique de dexaméthasone sur l'évolution des méningites virales.

MÉTHODE

Etude de cohorte observationnelle d'adultes non immunodéprimés hospitalisés au Danemark pour méningite virale (documentée ou non). L'évolution était évaluée selon l'évolution du Glasgow Outcome Score (GOS)   J30. L'évolution était défavorable si le score est entre 1 et 4. La population étudiée était divisée en 4 groupes en fonction du nombre de dose de dexaméthasone (aucune, 1-2, 3-4, à 5 doses).

RÉSULTATS

1025 patients inclus. 749 (73%) diagnostics virologiques confirmés (entérovirus 54%, HSV2 21%, VZV 21%, autres 3%). 367 patients (35%) ont reçu de la dexaméthasone. En médiane 4 doses.

En prenant comme référence le groupe sans dexaméthasone, les OR pour une évolution défavorable à J30  taient : 0.55 (IC95% 0.29-1.07) pour 1-2 doses de dexaméthasone, 1.13 (IC95% 0.67-1.89) pour 3-4 doses de dexaméthasone et 1.43 (IC95% 0.77-2.64) pour à 5 doses de dexaméthasone. Résultats similaires en prenant seulement les méningites virales confirmées. L'OR était de 3.8 (IC95% 1.36-6.94) dans le groupe à 5 doses de dexaméthasone dans le sous-groupe des méningites à entérovirus.

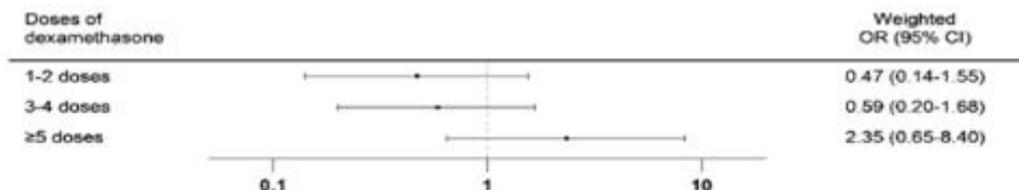


Fig. 3. Weighted ORs for an unfavourable outcome by doses of dexamethasone in enteroviral meningitis restricted to patients treated with antibiotics for suspected bacterial meningitis. ORs > 1 favours no dexamethasone.

DISCUSSION – CONCLUSION

Pas d'association entre dexaméthasone et évolution défavorable au cours des méningites virale dans cette étude. Dans le sous groupe de méningites à entérovirus, une administration de à 5 doses de dexaméthasone, soit > 24h de traitement, était associée à évolution défavorable plus fréquente. Toutefois, les analyses de sensibilité ne permettent pas d'exclure des facteurs confondants, notamment la gravité initiale.

CONTEXTE

La **LEMP** (leucoencéphalopathie multifocale progressive) est une pathologie virale opportuniste induit par JC virus. Elle provoque une atteinte démyélinisante du système nerveux central chez des patients porteurs de déficit de l'immunité cellulaire adaptative (secondaire à une infection par le VIH, une pathologie lymphoproliférative ou un traitement immunosuppresseur). Il s'agit d'une pathologie rare (incidence 0,11/100 000) et **grave (40% de mortalité à 1 an)**. Il n'existe actuellement **pas de thérapie antivirale approuvée**, le traitement se base donc essentiellement sur la **restauration immunitaire** et sa stimulation par **immunothérapie** (inhibiteurs de check-point), celle-ci pouvant être responsable d'effets secondaires auto-immuns.

Il est possible de sélectionner chez un donneur (immunisé et compatible) des **lymphocytes T dirigés contre le BK virus** et de les transférer chez un receveur. Le BK virus et le JC virus ayant un grand nombre de séquences homologues un processus immunitaire actif sur l'un peut l'être sur l'autre. Il n'a pas été prouvé qu'un tel traitement pouvait améliorer les symptômes et le pronostic de patients atteints de LEMP.

OBJECTIF

Déterminer si la **restauration immunitaire par des lymphocytes T allogéniques dirigés contre le BK virus** est une stratégie **thérapeutique efficace** dans la LEMP.

MÉTHODE

Etude de cohorte, rétrospective, monocentrique (Hanovre, Allemagne) inclus entre mars 2020 et février 2022.

Critères d'inclusion : > 18 ans, LEMP confirmée (manifestations cliniques et IRM cérébrale compatibles associées à une PCR JC virus positive dans le LCR) et évolutive (cliniquement ou sur l'IRM cérébrale).

Critères d'exclusion : LEMP non évolutive, traitement antérieur par Natalizumab (inhibition du transfert des LT à travers la BHE rendant le traitement expérimental inefficace).

Critère de jugement principal : réponse clinique (stabilité ou amélioration du score mRS évalué par un même neurologue) dans les 6 mois suivant le traitement.

Critères de jugement secondaires : survie à M12 comparée à deux groupes historiques de référence (traitement standard (restauration immunitaire et soins de supports) et immunothérapie (inhibiteurs de check-point)), en appareillant sur l'âge, le sexe et la pathologie étiologique. Evolution de la charge virale JC virus dans le LCR, de l'atteinte radiologique (IRM) et de la réponse immunitaire T anti-JC virus (ELISpot). Tolérance du traitement.

RÉSULTATS

Population : 28 patients inclus ; âge médian 60 ans (IQR 51-72) ; sex ratio 2,5 hommes/femmes. Pathologies étiologiques : 17 lymphoproliférations, 5 pathologies auto-immunes, 4 lymphopénies non iatrogènes, 2 VIH stade SIDA. Score mRS initial médian à 4 (IQR 2-5), MOCA initial médian à 13 (IQR 0-22).

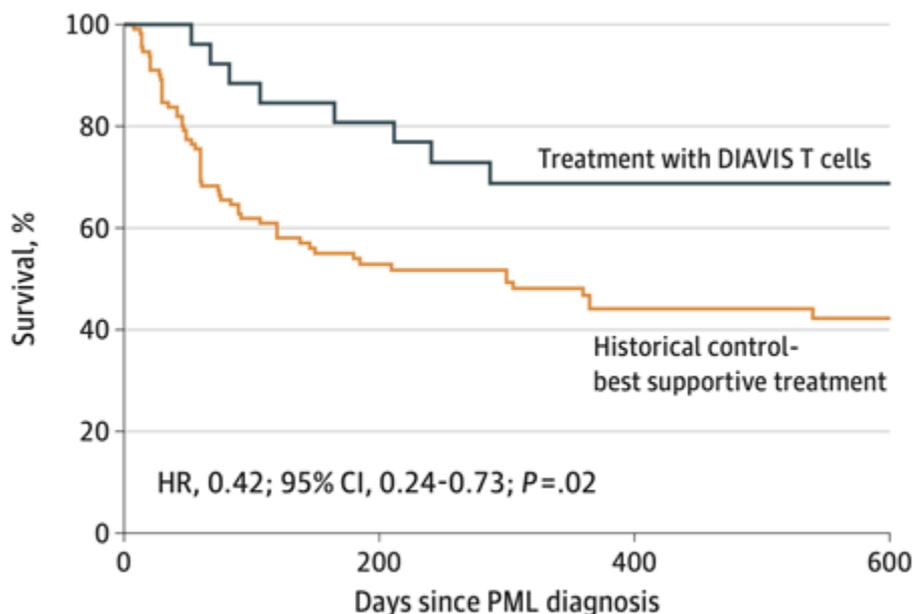
Résultat sur le critère de jugement principal : réponse clinique chez 22 patients (stabilisation du score mRS chez 12 patients, amélioration chez 10 patients) soit 79% des patients recevant ce traitement. 6 patients classés comme non répondeurs et décédés (principal facteur de mauvaise réponse identifié : âge avancé).

Résultats sur les critères de jugement secondaires : meilleure survie à 12 mois dans le groupe traitement expérimental (18 sur 26 (69%)) par rapport au traitement standard (57 sur 113 (50%)) de manière significative (HR 0,42 ; 95% CI 0,24-0,73 ; P = 0,02) et par rapport au groupe traité par immunothérapie (38 sur 67 (56%)) de manière non significative (HR 0,55 ; 95% CI 0,28-1,06 ; P = 0,12).

Diminution significative de la charge virale JC virus dans le LCR et des lésions T2 à l'IRM. Augmentation de la réponse immunitaire spécifique (ELISpot) dans le groupe expérimental.

Tolérance : rash cutané transitoire chez 3 patients, cytolyse hépatique transitoire chez 1 patient.

A Survival rate comparison



No. at risk				
DIAVIS T cells	26	21	12	5
BST controls	113	47	25	22

DISCUSSION – CONCLUSION

Cette étude apporte des **premières données en faveur d'une efficacité des lymphocytes T allogéniques dirigés contre le BK virus dans le traitement de la LEMP.**

Limites : rétrospective, non randomisée, monocentrique et portant sur un faible effectif. **Au total le niveau de preuve est faible (IV)**, des études avec un plus haut niveau de preuve sont attendues pour valider ces données.

CONTEXTE

L'augmentation croissante des IST, en particulier chez les HSH nous appelle à identifier de nouvelles méthodes efficaces de prévention et de les utiliser le cas échéant. Cet essai est le 3^e essai évaluant l'impact de l'utilisation de la Doxycycline en post exposition (PeP) afin de réduire l'incidence de la syphilis, du chlamydia et du gonocoque. Les résultats de cette stratégie sont efficaces pour les 2 premiers micro-organismes, mais le taux de résistances variables et l'acquisition rapide de résistance du gonocoque vis-à-vis des cyclines tendent à des résultats moins probants. Des études observationnelles semblent cependant montrer que le vaccin Méningo B grâce à l'homologie génétique des vésicules de membranes des deux espèces de *Neisseria* permettrait d'obtenir une protection croisée.

OBJECTIF

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la DoxyPeP en France chez les HSH sur l'incidence de *C. trachomatis* et *T. pallidum* et d'évaluer l'impact de la vaccination MéningoB sur l'incidence de *N. gonorrhoeae*.

MÉTHODE

Essai multicentrique contrôlé, randomisé, ouvert avec un plan factoriel en 2X2. Conduit 10 hôpitaux parisiens sur des HSH > 18 ans déjà inclus dans la cohorte ANRS PREVENIR (patient HSH prepeur) et ayant un antécédent d'IST dans les 12 derniers mois. Randomisation 2:1 : utilisation de Doxycycline 200 mg dans les 72h suivant un rapport non protégé vs pas de Doxycycline. Puis nouvelle randomisation 1:1 : groupe vaccination vs non vaccination. Au total 4 groupes : DoxyPEP + vaccin, DoxyPEP seul, vaccin seul et groupe sans intervention.

Evaluation de l'incidence de *C. trachomatis* et de *T. pallidum* après la visite initiale (visites tous les 3 mois ou à n'importe quel moment si symptômes). Evaluation de l'incidence de *N. gonorrhoeae* à partir du 3^e mois (2 doses de vaccins : visite initiale puis à M2). Dépistage à chaque visite par PCR rectal, gorge et premier jet d'urine pour *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* et sérologie (test tréponémique + test non tréponémique) pour *T. pallidum*.

Critères secondaires : Apparition de résistances à la doxycycline, évaluation de portage de SARM nasal et de *E. coli* BLSE par écouvillonnage rectal, modification des pratiques sexuelles.

RÉSULTATS

Entre le 19 janvier 2021 et le 19 septembre 2022 : 557 patients éligibles dont 556 randomisés. 66 (12%) patients sont perdus de vue. Suivi médiane de 14 mois. L'âge médian était de 40 ans, majoritairement des hommes caucasiens (88%). Le nombre moyen d'IST dans l'année précédente était de 2.

L'incidence d'un épisode de chlamydia et/ou syphilis était de 35/362 vs 80/183 dans les groupes DoxyPEP et non DoxyPEP respectivement (aHR 0.17 [95% CI 0.12-0.26] ; p<0.0001). A noter L'incidence du gonocoque était de 144/362 vs 94/193 dans les groupes DoxyPeP vs non DoxyPeP respectivement (aHR 0.67 [95% CI 0.52-0.87] ; p = 0.0025). L'incidence du gonocoque était de 103/273 (groupe vaccin) vs 122/270 (groupe non vacciné), (aHR 0.78 [95% CI 0.60-1.01] p=0.061).

RESULTATS

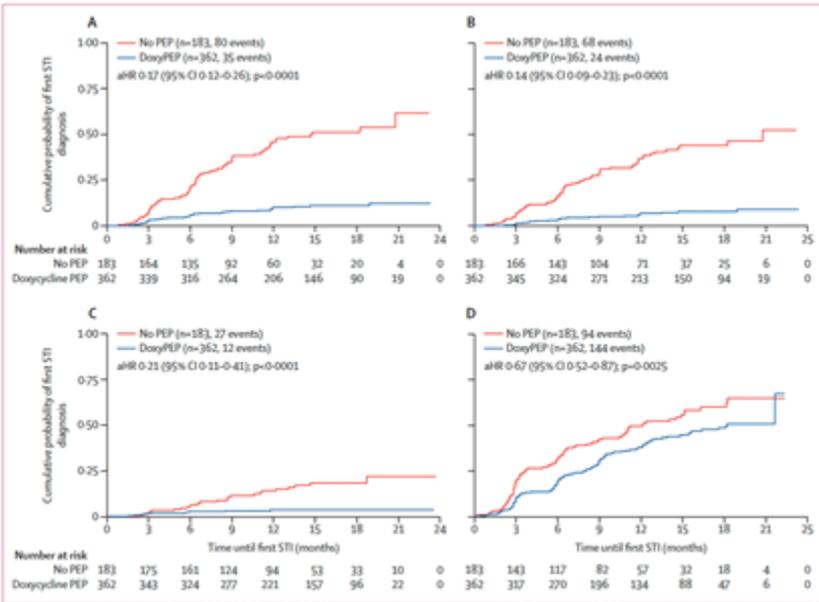


Figure 2: Kaplan-Meier analysis of the probability of the first episode of chlamydia, syphilis, and gonorrhoea in the modified intention-to-treat population. Estimates of the probability of the first episode of chlamydia or syphilis (A), chlamydia (B), syphilis (C), and gonorrhoea (D). aHR-adjusted hazard ratio. PEP-post-exposure prophylaxis. STI-sexually transmitted infection.

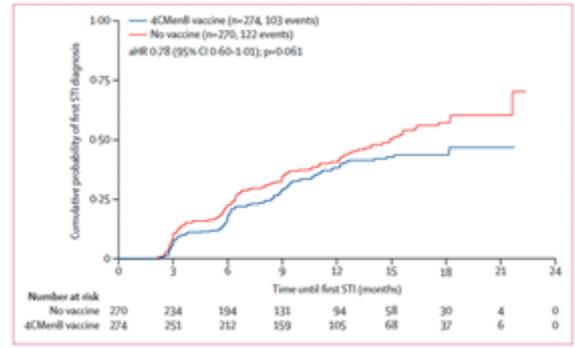


Figure 3: Kaplan-Meier analysis of the probability of the first episode of gonorrhoea in the modified intention-to-treat population. The analysis started at month 1 (ie, 1 month after the second dose of the 4CMenB vaccine). aHR-adjusted hazard ratio. STI-sexually transmitted infection.

DISCUSSION – CONCLUSION

L'utilisation de la DoxyPeP est une mesure efficace pour lutter contre l'augmentation des IST à *C. trachomatis* et *T. pallidum*. Malgré l'efficacité de cette intervention sur *N. gonorrhoeae* dans l'étude, il est à noter une prévalence forte des résistances sur les isolats étudiés et globalement en France qui peuvent compromettre le succès thérapeutique. Malheureusement, pas d'efficacité significative du vaccin méningo B dans la prévention du gonocoque. Le manque de puissance due à l'arrêt prématuré du recrutement a pu impacter la puissance statistique, cependant l'efficacité théorique vaccinale resterait *in fine* minime.

Données rassurantes quant à l'émergence de résistance sur *C. trachomatis* et le taux de SARM/BLSE au cours de l'étude, point capital à surveiller si de telles mesures devaient être mises en place en France.



Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women

Authors: Linda-Gail Bekker, M.B., Ch.B., Ph.D. , Moupali Das, M.D., M.P.H., Quarraisha Abdool Karim, Ph.D. , Khatija Ahmed, M.B., B.Ch., Joanne Batting, M.B., Ch.B., D.F.S.R.H., D.R.C.O.G., Dip. HIV Man., William Brumskine, M.B., Ch.B., Dip. HIV Man., Katherine Gill, M.B., Ch.B., M.P.H., , for the PURPOSE 1 Study Team* [Author Info & Affiliations](#)

CONTEXTE

Chaque année, on compte encore 1,3 millions de nouvelles infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde dont environ la moitié surviennent chez des femmes cisgenres. Le premier médicament de prophylaxie préexposition au VIH (PrEP), l'**emtricitabine-ténofovir disoproxil fumarate (F/TDF)** a déjà prouvé son efficacité théorique mais il persiste des réticences quand à son adhésion, son observance (prise quotidienne) et son utilisation reste donc toujours très limitée, en particulier dans certaines régions du monde. Cette étude a pour objectif d'étudier deux nouvelles options thérapeutiques de PrEP chez les femmes cisgenres : le **Lénacapavir** et le **ténofovir alafénamide (TAF)**.

Le **Lénacapavir**, nouvel inhibiteur puissant de la capsid du VIH-1 possède une longue demi-vie, permettant une administration en injection sous-cutanée seulement deux fois par an.

Le **ténofovir alafénamide (TAF)**, coformulé avec l'emtricitabine, le **F/TAF** est administré dans un comprimé plus petit que le F/TDF et a déjà montré son efficacité pour la PrEP chez les hommes cisgenres et les femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes.

OBJECTIF

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement pré-exposition par lénacapavir (2 injections annuelles), ou par F/TAF (1 prise quotidienne), sur l'incidence des infections au VIH chez des jeunes femmes et adolescentes ci-genres, en comparaison à un traitement pré-exposition par F/TDF.

MÉTHODE

Essai **multicentrique contrôlé, randomisé, en double aveugle**, mené entre le 30 Août 2021 et le 31 Août 2023. Conduit dans des centres en Afrique du Sud et en Ouganda sur des femmes cisgenres âgées de 16 à 25 ans avec une **sérologie VIH initialement négative**.

Randomisation 2-2-1 : traitement par du lénacapavir sous-cutané (927 mg, en deux injections de 1,5 ml) toutes les 26 semaines, ou du F/TAF oral quotidien (200 mg d'emtricitabine et 25 mg de TAF), ou du F/TDF oral quotidien (200 mg d'emtricitabine et 300 mg de TDF). Les participants du groupe lénacapavir ont reçu des comprimés placebo et inversement, les participants des groupes F/TAF et F/TDF ont reçu des injections placebo.

Critère de jugement principal : Infection incidente par le VIH, mesuré à chaque visite (à 4, 8 et 13 semaines puis toutes les 13 semaines).

RÉSULTATS

Aucune infection au VIH n'est survenue parmi les participants du groupe lénacapavir (2134 patients), contre 39 dans le groupe F/TAF (2136 patients) et 16 dans le groupe F/TDF (1068 patients).

L'incidence du VIH avec le **lénacapavir** était donc significativement inférieure à l'incidence de base du VIH (2,41 pour 100 personnes années dans la population étudiée) et à l'incidence du VIH dans le groupe F/TDF (rapport des taux d'incidence, 0,00 ; IC à 95 %, 0,00 à 0,10 ; $P < 0,001$)

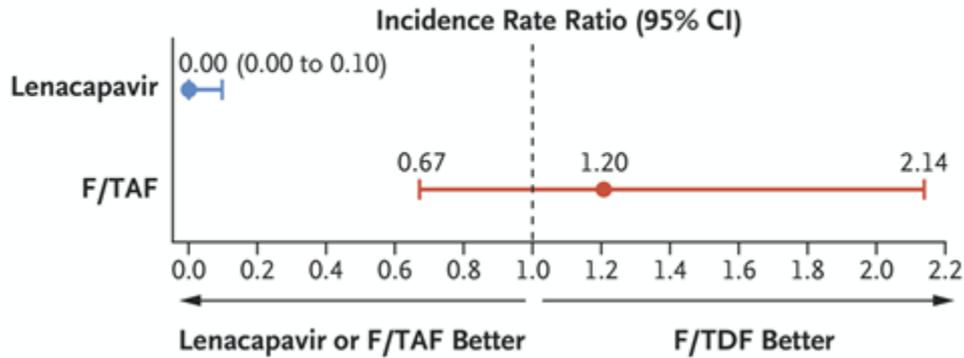
En revanche, il n'est pas retrouvé de différence significative dans l'incidence du VIH entre un le traitement par F/TAF et par F/TDF (rapport des taux d'incidence, 1,20 ; IC à 95 %, 0,67 à 2,14).

A noter que l'observance du F/TAF et du F/TDF était faible.

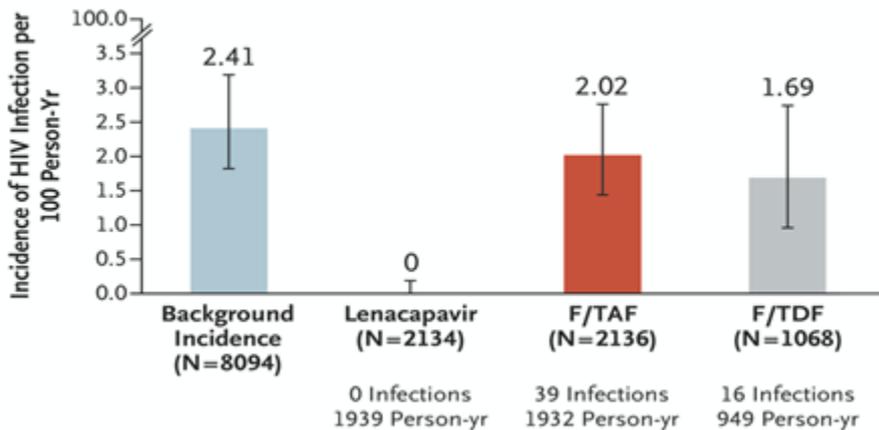
Les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes dans le groupe lénacapavir (68,8 %) que dans le groupe d'injection de placebo (F/TAF et F/TDF combinés) (34,9 %)

RESULTATS

C Incidence Rate Ratio Comparing HIV Incidence in Lenacapavir and F/TAF Groups with Incidence in F/TDF Group



A Background HIV Incidence and HIV Incidence in Lenacapavir, F/TAF, and F/TDF Groups



DISCUSSION - CONCLUSION

Dans cette étude, l'injection sous-cutanée de Lenacapavir deux fois par an est supérieure au traitement quotidien par l'emtricitabine-ténofovir disoproxil fumarate (F/TDF) dans la prévention de l'infection au VIH.

Un traitement par F/TAF n'a pas montré d'efficacité supérieure à un traitement par F/TDF mais il est à noter que l'observance dans les 2 groupes était très faible.

D'autres études restent tout de même nécessaires pour étudier de possibles séroconversions retardées au VIH sous lenacapavir.

CONSEILS DE LECTURE

Retrouvez les dernières recommandations ANRS-CNS-HAS pour la prise en charge du VIH : disponibles sur le site de l'ANRS ou de la SPILF.



Expertises

Recommandations « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »

Accédez aux recommandations HAS, CNS,
ANRS MIE sur l'initiation d'un premier...
traitement antirétroviral chez l'adulte vivant

octobre 2024

66 pages .pdf 712 Ko



Expertises

Recommandations « Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec virologique chez l'adulte vivant avec le VIH »

Accédez aux recommandations HAS, CNS,
ANRS MIE « Adaptation du traitement...

octobre 2024

40 pages .pdf 561 Ko

