

# Les immunoglobulines anti-VZV en prophylaxie post-exposition et leur potentielle application dans la prise en charge du zona

Pr Odile LAUNAY

Hôpital Cochin

# Déclaration de Conflits d'intérêts

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

Laboratoires industriels concernés : Biotest, Grifols, Pfizer, Sanofi, MSD, GSK, Moderna, Seqirus

# Le virus varicella zona (VZV) : rappels physiopathologiques

Virus à ADN de la famille des *Herpes viridae*, Homme seul réservoir

## Transmission:

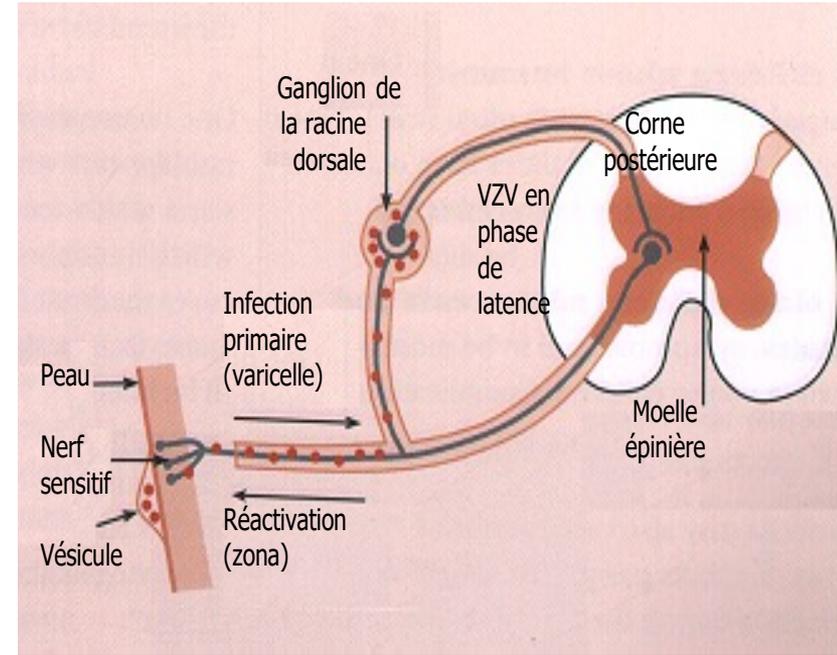
- aérienne dès J-2 de l'éruption
- cutanée directe
- **R0 élevé (entre 4 et 17)**
- environ 700.000 cas de varicelle / an en France

## Séroprévalence variable

- > 95% dans la population adulte en France
- Environ 60-80% Afrique/Asie

## Présentation clinique

- **Varicelle: primo infection**
- **Zona:** réactivation du virus et multiplication dans le ganglion sensitif postérieur, cheminement du virus le long du neurone sensitif du dermatome correspondant jusqu'à la peau: **éruption radiculaire unilatérale** caractéristique du zona
- La lésion des gaines de myéline du neurone est responsable des **douleurs aiguës et chroniques**



# Varicelle : populations à risque

- **Adulte** : 10% des cas, 69% des décès, pneumopathie varicelleuse (30% des décès)
- **Immunodéprimés** : surinfections cutanées, complications neurologiques et pulmonaires
- **Nouveaux-nés et nourrissons < 1an** : risques de complications neurologiques et pulmonaires
- **Femme enceinte**
  - risque accru de complications
  - pneumopathies plus sévères, en particulier au cours du 3<sup>e</sup> trimestre, chez les femmes fumeuses et en cas de varicelle profuse;
  - tératogène lorsque l'infection survient avant 20 SA
  - **risque de transmission à l'enfant** :
    - 1-2% en l'absence de prise en charge
    - Varicelle grave + zona métamérique

# Varicelle : populations à risque

- Adult
- Imm
- Nou
- Fem
- r
- p
- e
- té
- ri
- 
- 

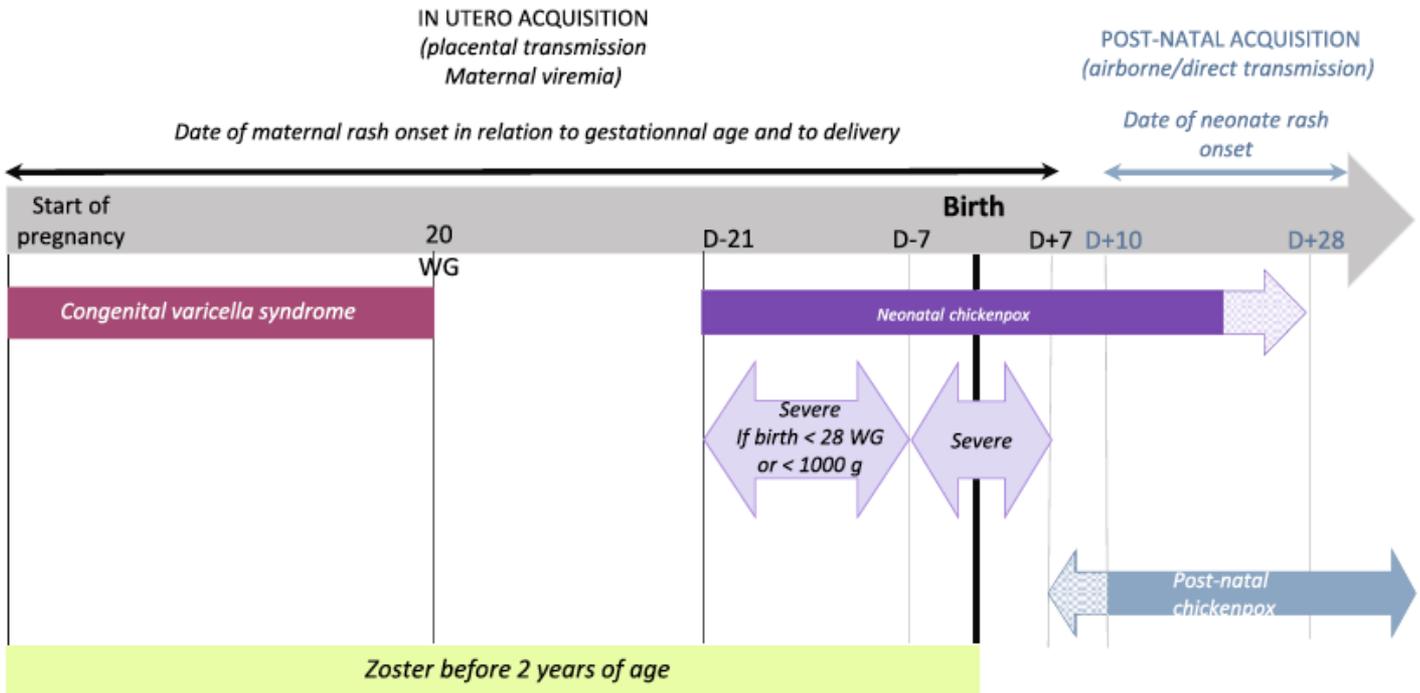


Fig. 1. Possible fetal and neonatal consequences of maternal chickenpox according to gestational age at time of rash onset.

USES

# Varicelle : prise en charge

## Conduite à tenir: devant un cas de varicelle

- Recherche de complications : pneumopathie, myocardite, thrombopénie aiguë, purpura fulminans
- Recherche de facteurs de risque de forme grave de varicelle
- Statut immunitaire de l'entourage et sérologie en urgence si personne à risque de forme grave exposée à la varicelle ou au zona
- Pas d'éviction scolaire en cas de varicelle

## Traitement:

- Prise en charge symptomatique, contre indications des AINS, aspirine et corticoïdes
- **Aciclovir IV** en cas de forme grave
- **Prévention des sujets exposés à la varicelle non immuns:** selon les situations et le délai par rapport à l'exposition: vaccination ou traitement par Ig anti-VZV ou aciclovir

# Varicelle : indications des Ig spécifiques anti-VZV en post-exposition

- **Immunoglobulines hyperimmune anti-VZV (VZIG)**
- **Disponible en autorisation d'accès compassionnel (ex-ATU), 05 -1 ml (12-25 UI) /kg en IVL**
- **Efficacité démontrée en prophylaxie post-exposition, réduction de :**
  - l'incidence de la varicelle clinique de 40-50%
  - le risque de varicelle grave maternelle
  - le risque de passage placentaire du VZV de plus de 90%
- **Données en vie réelle : efficacité jusque 10 jours post-contage**
- **Allongement de la fenêtre d'utilisation de 96 h à → 10 jours post-contamination**

**Au total, la prophylaxie après exposition à la varicelle repose sur :**

- **les Ig spécifiques (ATU nominative) dans les 4 jours suivant l'exposition en cas de contre-indication au vaccin (personnes immunodéprimées quelque soient leurs antécédents, femmes enceintes non immunes, nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle au cours de la grossesse, nouveau-nés prématurés hospitalisés) ;**
- **la vaccination chez les adolescents >12 ans et chez les adultes immunocompétents non immunisés contre la varicelle dans les 3 à 5 jours suivant l'exposition avec une 2<sup>ème</sup> dose 4 à 6 semaines ou 6 à 10 semaines plus tard.**



Haut  
Conseil de la  
Santé  
Publique



Centers for Disease Control and Prevention  
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

# Varicelle : prise en charge en post-exposition chez la femme enceinte

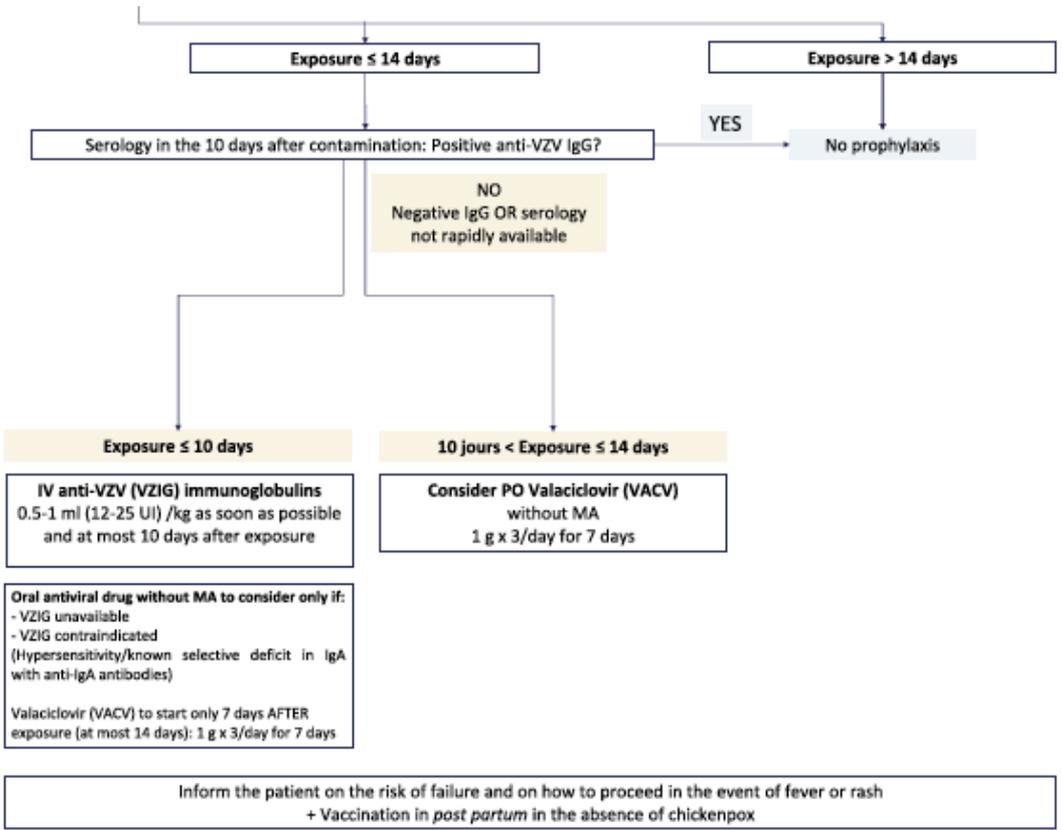


Fig. 4. Management following contact with VZV in a pregnant woman.

## Q1: Le zona en quelques chiffres

A: Plus de 95 % de la population française présente une infection latente à VZV

B: En France, l'incidence du zona est de 389 cas pour 100 000 habitants et survient majoritairement chez les sujets âgés de 60 et plus

C: Le zona nécessite une prise en charge en hospitalisation dans environ 5% des cas

D: Le zona survient dans 95% des cas chez les sujets immunocompétents

[Voter](#)



## Q1 réponse: Le zona en quelques chiffres

A: Plus de 95 % de la population française présente une infection latente à VZV

B: En France, l'incidence du zona est de 389 cas pour 100 000 habitants et survient majoritairement chez les sujets âgés de 60 et plus (données réseau sentinelles 2020)

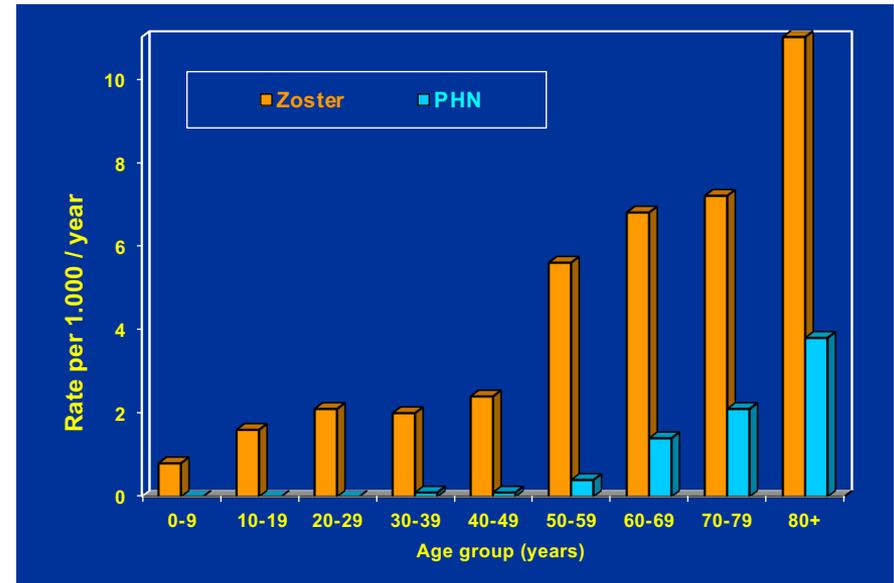
C: Le zona nécessite une prise en charge en hospitalisation dans environ 5% des cas (1%)

D: Le zona survient dans 95% des cas chez les sujets immunocompétents

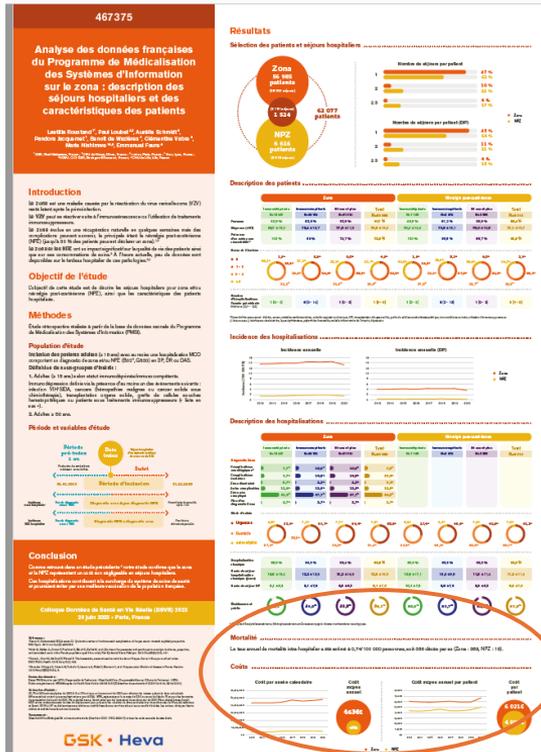
# Le zona : rappels épidémiologiques

## Risques

- ❖ Environ 30% de risque de faire un zona au cours de la vie (50% pour les personnes vivant jusqu'à 85 ans)
- ❖ Facteurs de risques de zona :
  - âge
  - sexe féminin
  - Immunodépression et diabète
- ❖ Douleurs post-zostériennes :
  - **10-20% des cas de zona**
  - Risque augmente avec l'âge
  - **30% en cas de zona** survenant après l'âge de 70 ans



# Etude rétrospective : description des séjours hospitaliers pour zona et/ou névralgie post-zostérienne (NPZ)\*



## Etude rétrospective réalisée en France sur 7 ans (PMSI):

- 57 000 zonas hospitalisés (8140/an)
- 23 650 zonas compliqués (3378/an)
  - 7 600 zonas oculaires (1085/an)
  - 5 415 zonas neurologique (773/an)
  - 1 767 zonas disséminés (252/an)
- 30 500 zonas : *via* les urgences de l'hôpital (4357/an)

Chaque année: 369 décès pour un zona et **18 décès pour NPZ**

\*Poster présenté par Laetitia Roustand et al., (GSK.Heva), Colloque de données de santé en vie réelle (DSVR), 20 juin 2023, Paris

\*PMSI :Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

# Les douleurs post-zostériennes

Ref	Etude	Résultats (patients inclus dans les 72H après l'apparition des symptômes cliniques)
1	350 patients	PHN after 90 days ( <b>immunocompetent patients ≥ 50 years</b> ): <b>17.8%</b> (7d FV (valnivudine hydrochloride)-100 200 mg); <b>12.4%</b> (7d FV-100 400 mg); <b>20.2%</b> (7d valaciclovir 3000 mg)
2	75 patients	PHN after 90 days VAS > 0 [VAS ≥4] ( <b>immunocompetent patients ≥ 50 years</b> ): <b>18.2% [12.1%]</b> (7d valaciclovir 3000 mg + gabapentin); <b>9.5% [0%]</b> (7d valaciclovir 3000 mg)
3	608 patients	PHN after 91 days ( <b>immunocompetent aged from 20 – 80 years</b> ): <b>1.9%</b> (7d amenamevir 200 mg); <b>1%</b> (7d amenamevir 400 mg); <b>1%</b> (7d valaciclovir 3000 mg)
4	2027 patients	PHN after 90 days ( <b>immunocompetent ≥ 50 years [≥ 65 years]</b> ): <b>11.3% [16.4%]</b> (7d brivudine 125 mg); <b>9.6% [16.4%]</b> (7d famciclovir 750 mg)

VAS = visual analog scale (0 "no pain" – 10 "worst pain imaginable"); PHN = post-herpetic neuralgia;

1: Tyring et al, J Med Virol 2017,89;1255-1264; [2] Bulilete et al, PLoS One 2019;14:e0217335; [3] Kawashima et al, The Journal of dermatology 2017,44;1219-1227; [4] Wassilew et al, Antiviral Res 2003,59;49-56

## Q2 : quelle est la prise en charge du zona aujourd'hui en France ?

A: valaciclovir 2 x 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours, début immédiat

B: aciclovir 800 mg x 5/j pendant 7 jours (seule forme buvable)

C: famciclovir 500 mg x 3/j pendant 7 jours.

D: immunoglobulines anti-VZV 1-2mL/kg dans les 96 heures

[Vote](#)



Q2 réponse : quelle est la prise en charge du zona aujourd'hui en France ?

A: valaciclovir 2 x 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours, début immédiat

B: aciclovir 800 mg x 5/j pendant 7 jours (seule forme buvable)

C: famciclovir 500 mg x 3/j pendant 7 jours.

D: immunoglobulines anti-VZV 1-2mL/kg dans les 96 heures

# Zona: prise en charge thérapeutique standard

## ❖ Traitement antiviral

- forme commune: valaciclovir (1000 mg x3/j) ou famciclovir (500mgx 3/j) *per os* pendant 7 jours
- formes graves ou de l'immunodéprimé : aciclovir IV (10mg/kg x 3/j IV pendant 8-10 jours)

## ❖ Prise en charge de la douleur

- en phase aiguë: antalgiques usuels
- **douleurs post zoostériennes**: amitriptyline, carbamazepine, clonazepam, gabapentine

## ❖ Prévention

*Vaccin vivant atténué (CV < 1%)*

*Vaccin sous unitaire (recommandations récentes de la HAS, accès direct)*

# Immunoglobulines anti-VZV: intérêt dans la prise en charge du zona?

- Essai randomisé en double aveugle vs placebo, 40 patients > 50 ans, tous traité par acyclovir IV 15mg/kg pdt 5 jours
- DPZ à J42
- Diminution significative de l'incidence des DPZ dans le groupe traité en combinaison par anti-viral + Ig-anti-VZV ( $p = 0.027$ )

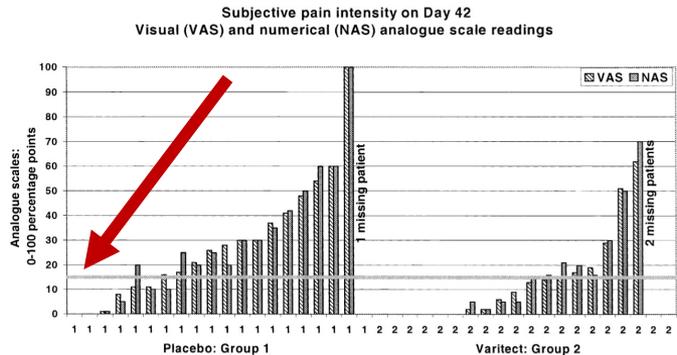


FIG. 6. Subjective pain intensity (VAS, NAS) on Day 42. All patients in both groups arranged by pain intensity (VAS) are represented. Gray line: limit of postherpetic neuralgia.

European Journal of Pain (2002) 6: 435-445  
doi:10.1016/S1090-3801(02)00046-0, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL<sup>®</sup>



## Prevention of postherpetic neuralgia with varicella-zoster hyperimmune globulin

Peter Hügler,<sup>a</sup> Peter Siebrecht,<sup>c</sup> Klaus Hoffmann,<sup>b</sup> Markus Stücker,<sup>b</sup> Jürgen Windeler,<sup>d</sup> Peter Altmeyer,<sup>b</sup> and Heinz Laubenthal<sup>c</sup>

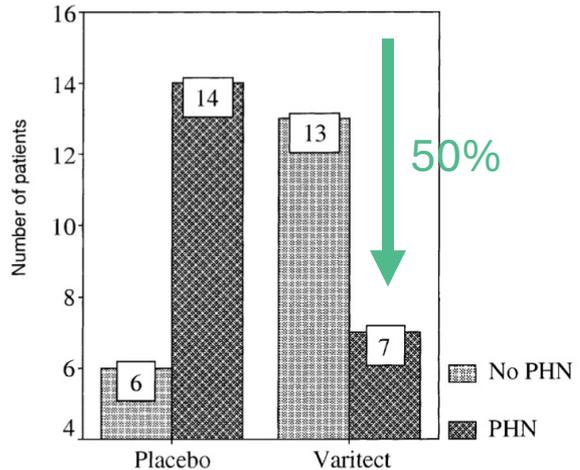


FIG. 5. Incidence of postherpetic neuralgia in the two groups.

# Immunoglobulines anti-VZV: intérêt dans la prise en charge du zona?

Dermatol Ther (Heidelberg) (2023) 13:2461–2471  
<https://doi.org/10.1007/s13555-023-01019-6>



## CASE SERIES

### Varicella Zoster Virus-Specific Hyperimmunoglobulin in the Adjuvant Treatment of Immunocompromised Herpes Zoster Patients: A Case Series

Patrick Terheyden · Cord Sunderkötter · Franz-Dietmar Söhngen ·  
 Linda Golle · Sonja Schimo · Ralf Baron · Christian Maihöfner ·  
 Andreas Binder · Wolfram Pönisch

- Diminution des douleurs (NAS=0) et début de cicatrisation des lésions après 7 jours
- Suivi à 105 jours : guérison complète du zona sans DPZ

- Observations de 4 patients immunodéprimés traités par antiviral + Ig anti-VZV
- Cas d'une femme de 48 ans, dermatite atopique, traitement par iode radioactif 6 mois plus tôt,, explorée en onco-hématologie pour thrombocytose et déficit immunitaire cellulaire, zona cervical C4/C5
- Mise en route d'un ttt par IgIV à J3 tt du tt antiviral

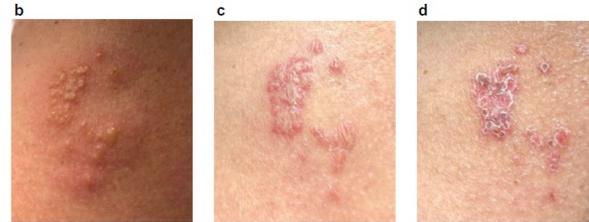
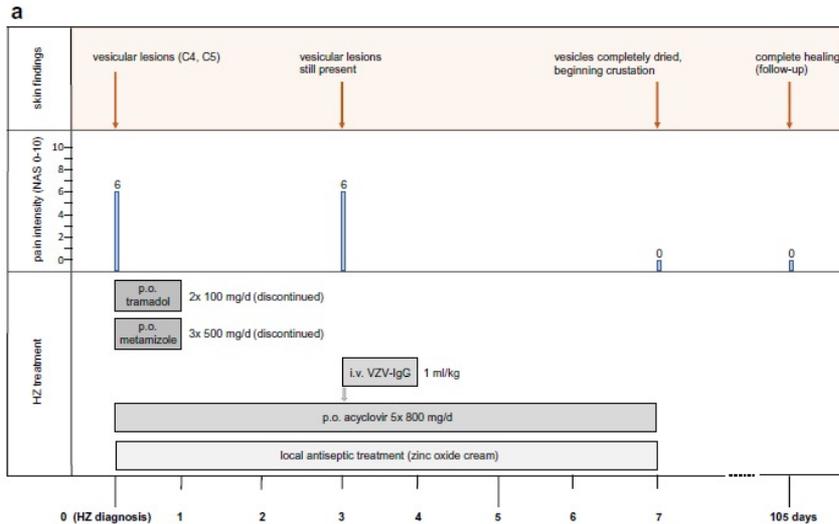
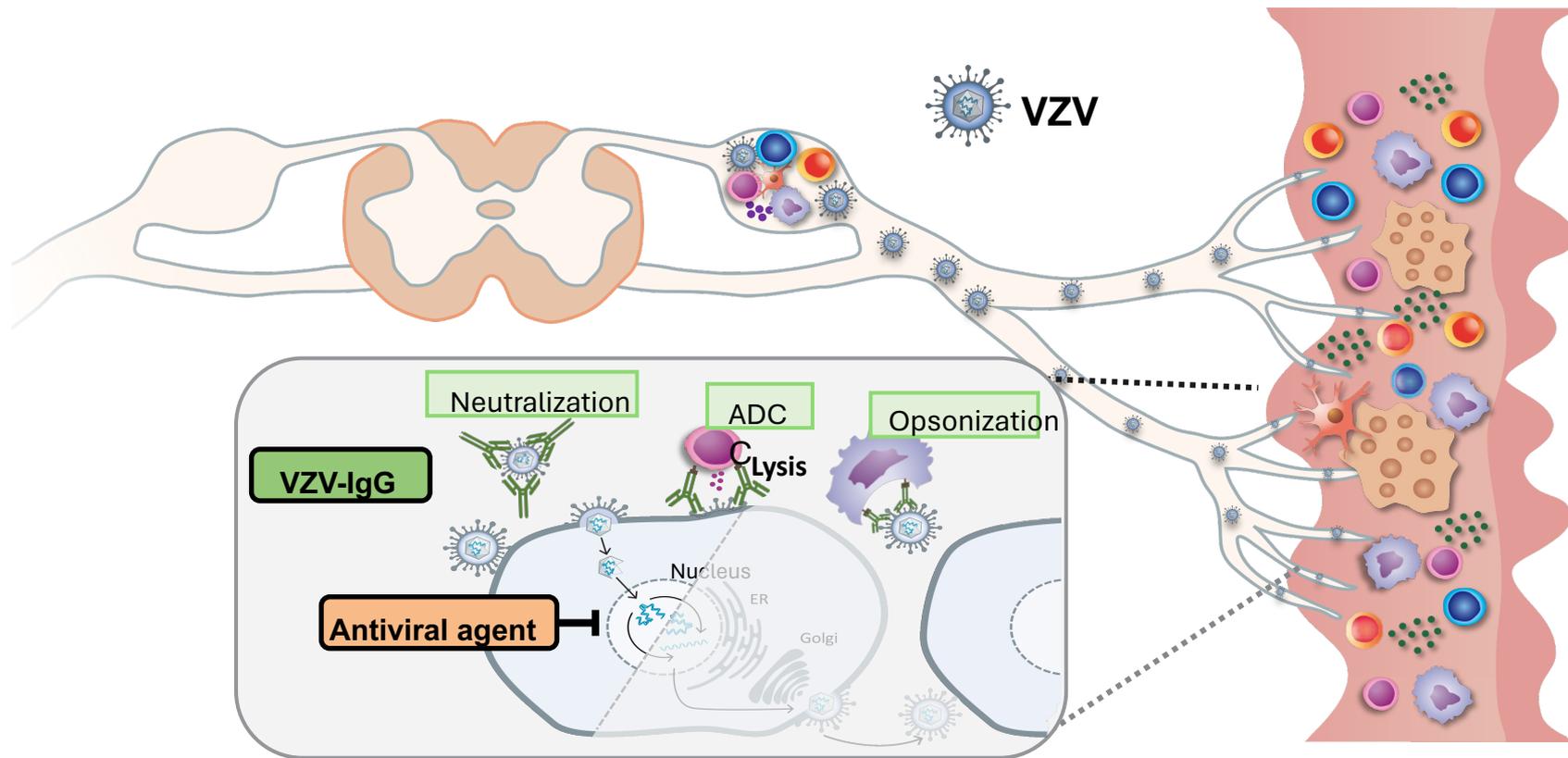


Fig. 3 Case 3: timeline of interventions and outcomes (a) and clinical presentation of HZ with erythematous grouped vesicles on the left side of the neck at treatment

start (b), during treatment on day 3 (c) and on day 7 (d). HZ herpes zoster, NAS numerical analog scale for pain, VZV varicella zoster virus-specific hyperimmunoglobulin

# Effet synergique entre les anti-viraux et les Ig spécifiques anti-VZV



# Immunoglobulines spécifiques anti-VZV: dans quelles situations

- **Recommandations actuelles des Immunoglobulines humaines spécifiques du VZV**
  - 25-50 UI/mL , en IVL
  - Traitement soumis à une autorisation d'accès compassionnel (ex-ATU)
  - **Prévention de la varicelle après un contact de préférence dans les 96 heures et dans un délai maximal de 10 jours après l'exposition**, chez les femmes enceintes séronégatives ou de statut sérologique inconnu, les sujets immunodéprimés, les prématurés et nouveau-nés (<1an de mère séronégative) et les nouveau-nés (varicelle maternelle dans les 5 jours après naissance ou dans les 2 jours après naissance).

## Cconditions d'octroi en France\*

- **Traitement curatif des formes sévères de varicelle ou de zona chez les sujets immunodéprimés après échec de l'aciclovir IV seul**
- **Traitement du zona: 1-2 ml/kg (25UI-50UI)**

\*RCP Suisse (Immunoglobuline anti-VZV, v2.23.2.1), site ANSM Ig anti-VZV en autorisation en accès compassionnel

# Take home message

## ➤ Varicelle

- terrain particulier / à risque
- Traitement standard : antiviraux (+/- Ig anti-VZV)
- **administration des Ig anti-VZV en post-exposition (efficacité démontrée jusqu'à 10 jr post contagé)**

## ➤ Place des Ig anti-VZV dans le zona

- En Allemagne utilisation en cas d'échec des antiviraux et/ou antalgiques
- Peu de données disponibles => nécessité de preuves supplémentaires pour démontrer l'intérêt dans quel cas ? Chez quels patients ?
- **Utilisation en France :**
  - **accès compassionnel => modalités pratiques dans les services?**
  - **zona ne répondant pas au traitement standard ou dans des situations particulières (zona OPH, Sujets ID...)**
  - **délai d'utilisation?**

Merci pour votre attention