

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:

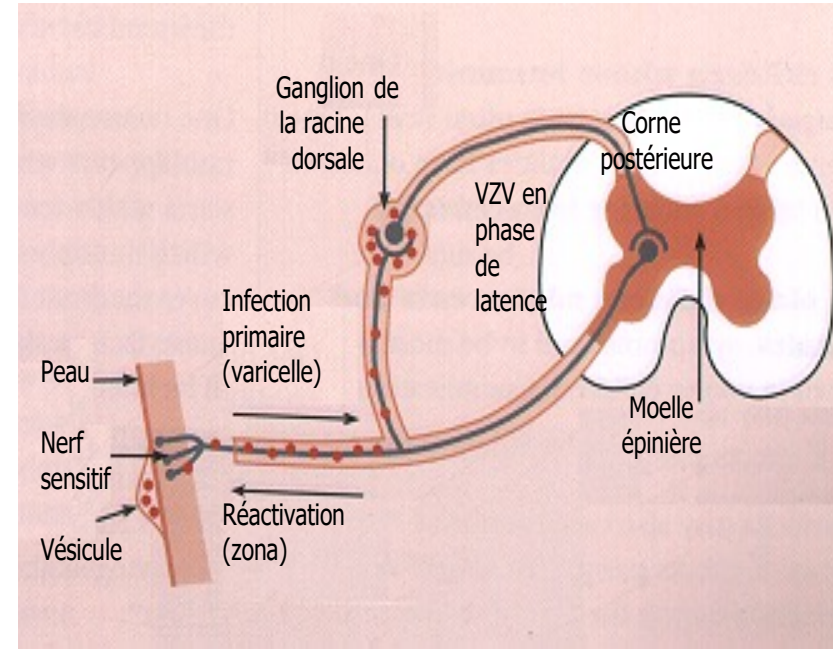
- aérienne dès J-2 de l'éruption
- cutanée directe
- **R0 élevé (entre 4 et 17)**
- environ 700.000 cas de varicelle / an en France

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^e 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
- pulm
- Nou
- Fem
- r
- p
- e
- té
- ri
-
-

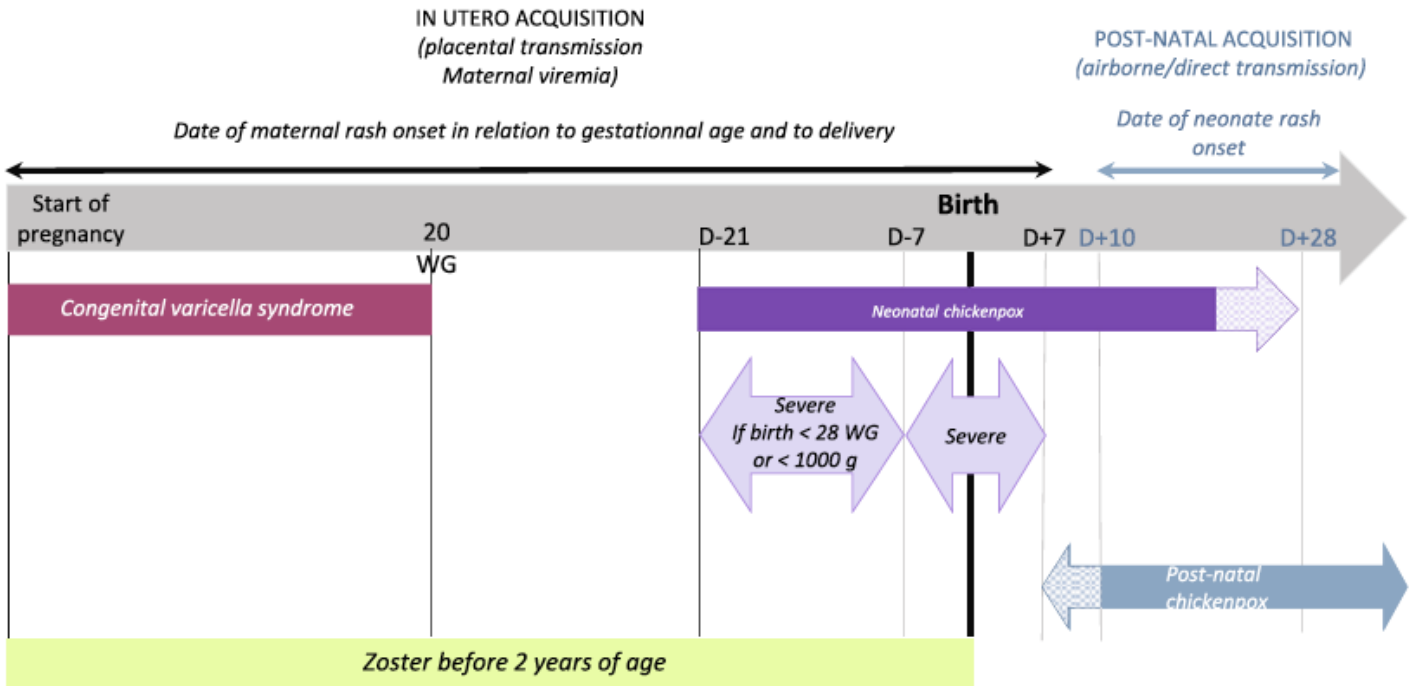


Fig. 1. Possible fetal and neonatal consequences of maternal chickenpox according to gestational age at time of rash onset.

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^{ème} 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

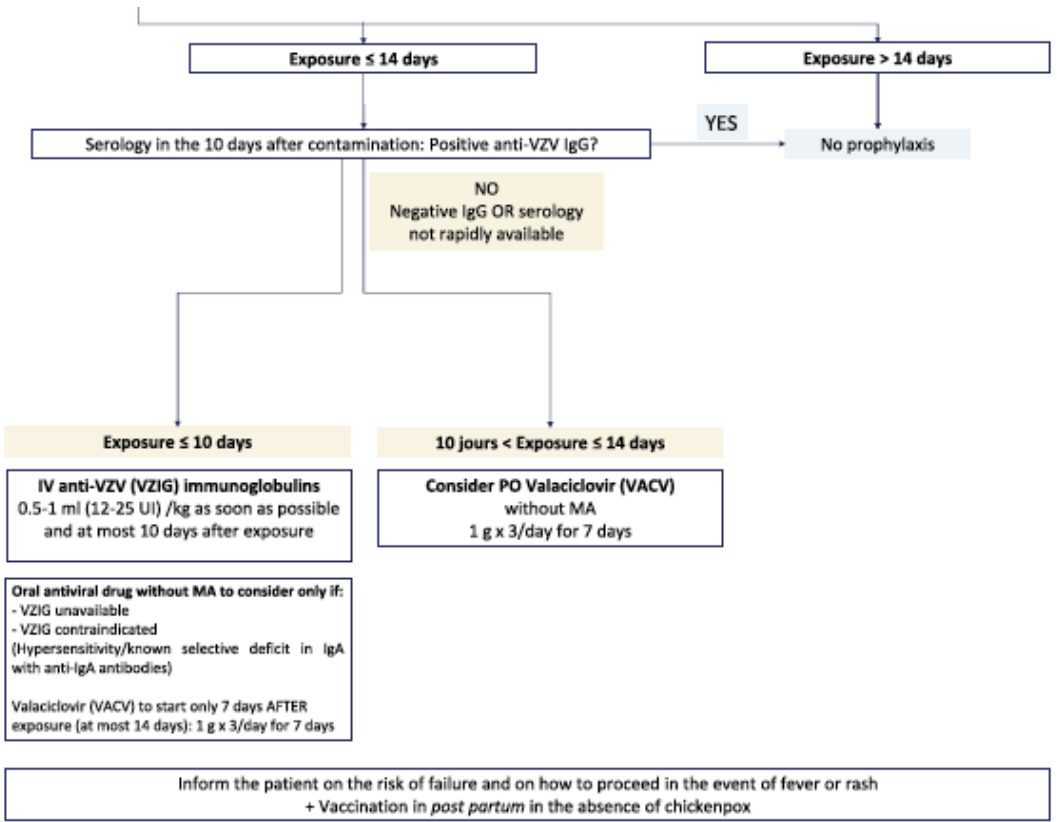


Fig. 4. Management following contact with VZV in a pregnant woman.

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)

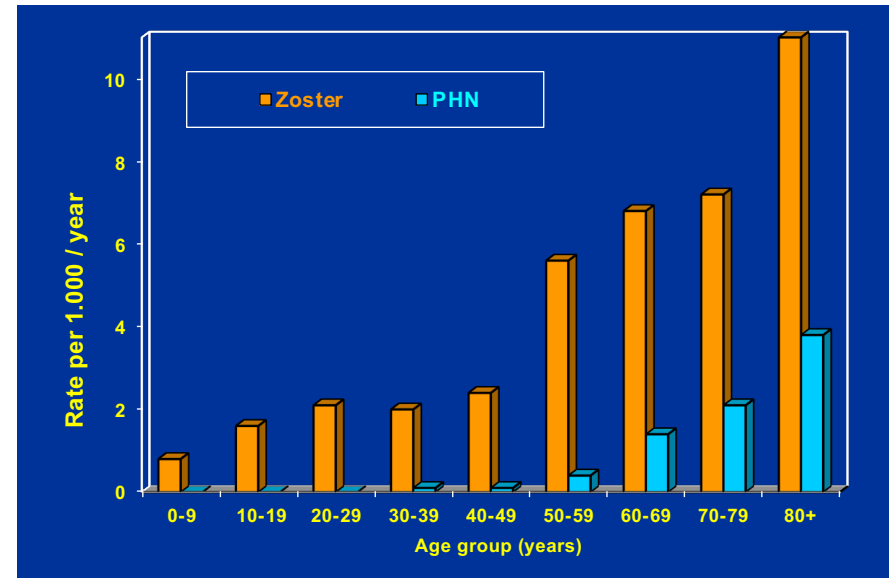
C: Le zona nécessite une prise en charge en hospitalisation dans environ 5% des cas (1%)

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

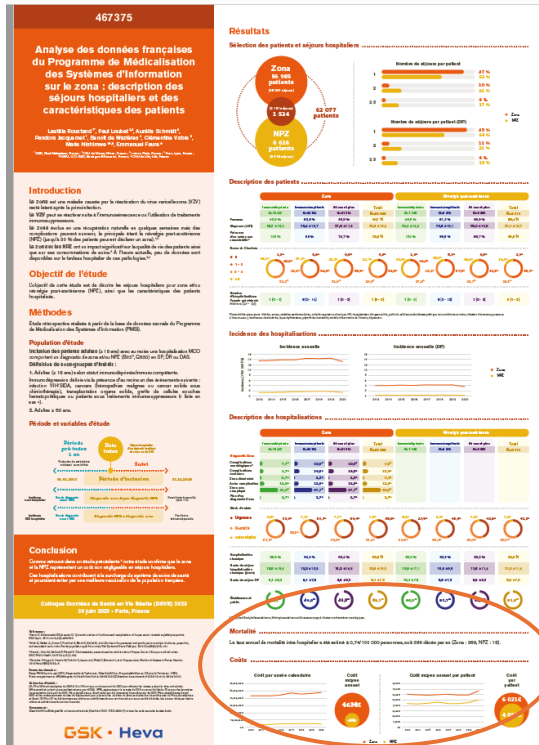
Le zona : rappels épidémiologiques

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 (immunocompetent patients ≥ 50 years): 17.8% (7d FV (valnivudine hydrochloride)-100 200 mg); 12.4% (7d FV-100 400 mg); 20.2% (7d valaciclovir 3000 mg)
2	75 patients	PHN after 90 days VAS > 0 [VAS ≥4] (immunocompetent patients ≥ 50 years): 18.2% [12.1%] (7d valaciclovir 3000 mg + gabapentin); 9.5% [0%] (7d valaciclovir 3000 mg)
3	608 patients	PHN after 91 days (immunocompetent aged from 20 – 80 years): 1.9% (7d amenamevir 200 mg); 1% (7d amenamevir 400 mg); 1% (7d valaciclovir 3000 mg)
4	2027 patients	PHN after 90 days (immunocompetent ≥ 50 years [≥ 65 years]): 11.3% [16.4%] (7d brivudine 125 mg); 9.6% [16.4%] (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 aigüe: 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 ($p = 0.027$)

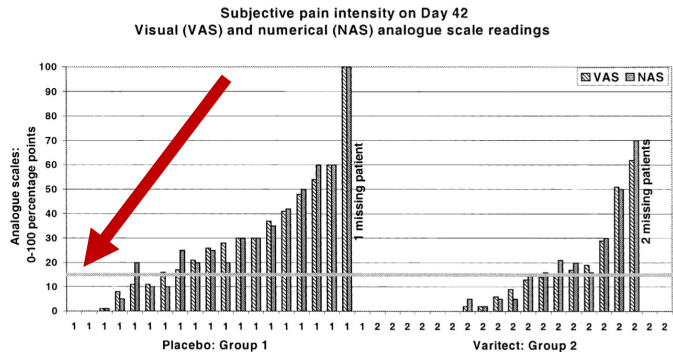


FIG. 6. Subjective pain intensity (VAS, NAS) on Day 42. All patients in both groups arranged by pain intensity (VAS) are represented. Gray line: limit of postherpetic neuralgia.

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[®]



Prevention of postherpetic neuralgia with varicella-zoster hyperimmune globulin

Peter Hügler,^a Peter Siebrecht,^c Klaus Hoffmann,^b Markus Stücker,^b Jürgen Windeler,^d Peter Altmeyer,^b and Heinz Laubenthal^c

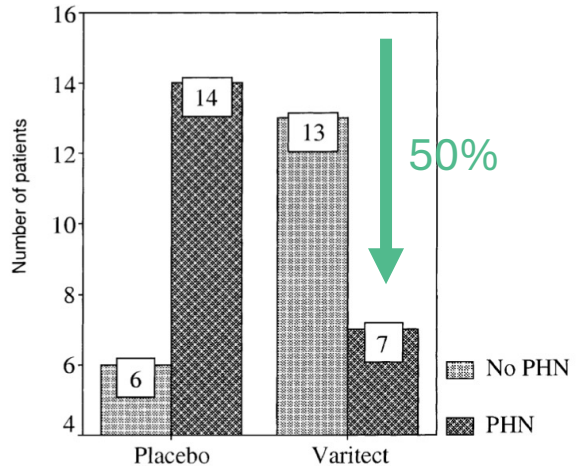


FIG. 5. Incidence of postherpetic neuralgia in the two groups.

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

Dermatol Ther (Heidelb) (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

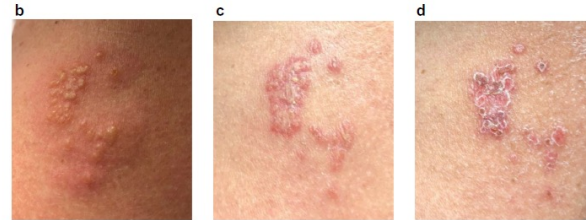
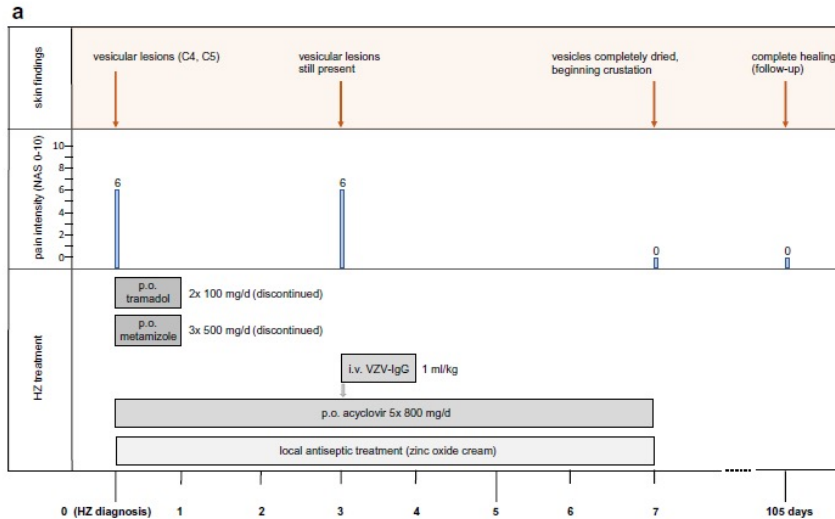
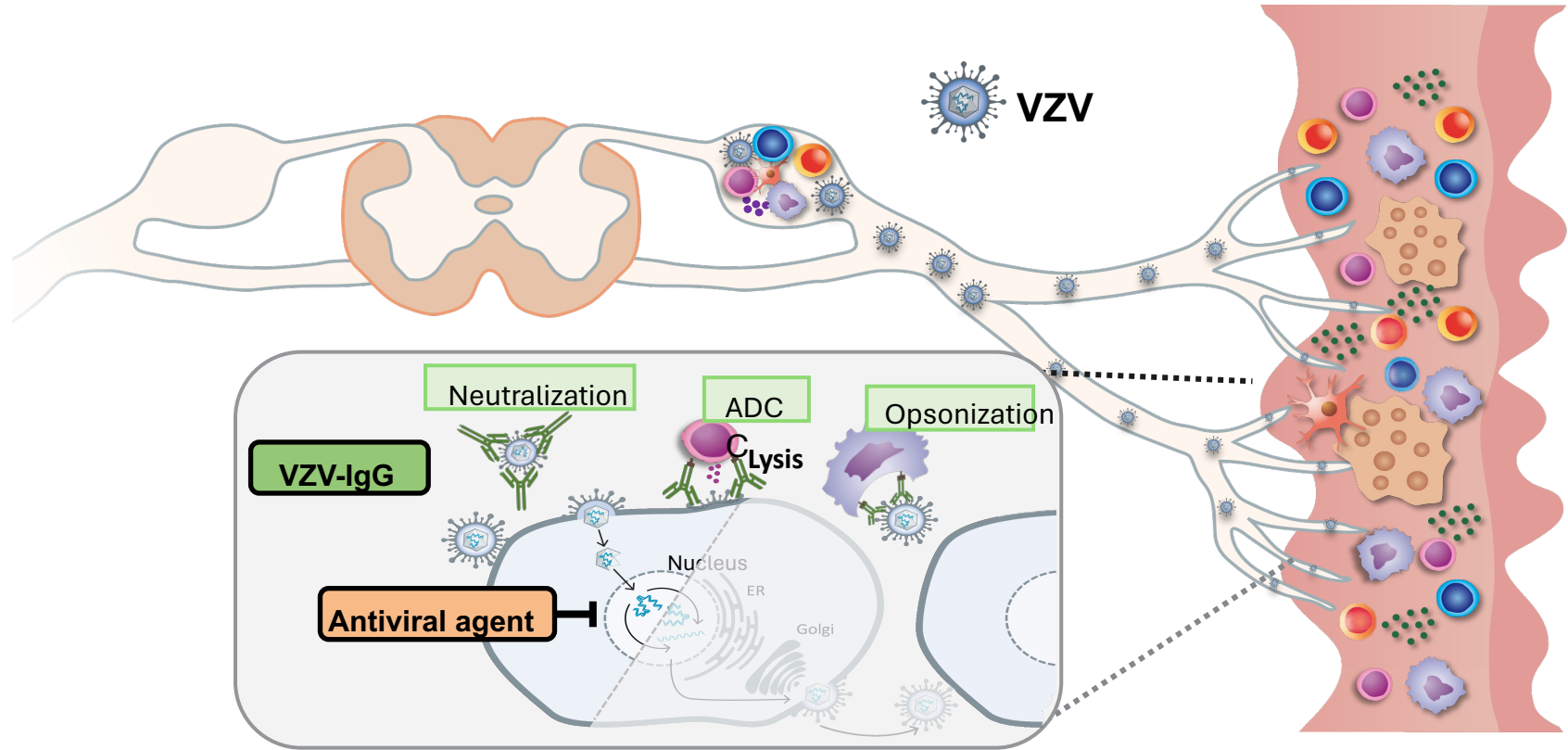


Fig. 3 Case 3: timeline of interventions and outcomes (a) and clinical presentation of HZ with erythematous grouped vesicles on the left side of the neck at treatment

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).

Conditions 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