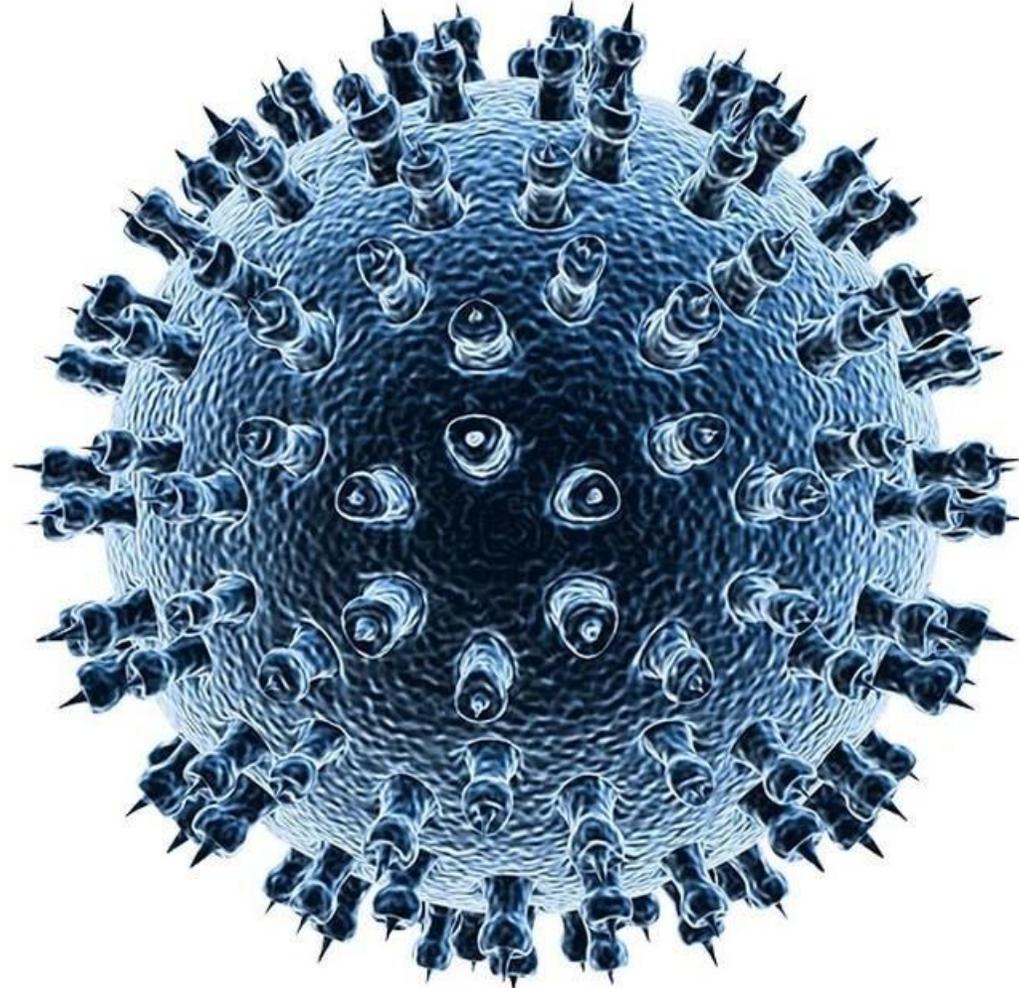


Université de Lille

HSV



VZV



HSV



# Epidémiologie

**45-98%** de la pop° mondiale

HSV1 : séroprévalence de 50 à 95%

HSV2 : 10 à 60%

> dans les pays les moins industrialisés

**Pas d'incidence saisonnière**

Primo infection : enfance

Possible séro + pour HSV1 et HSV2

**Table 2** HSV-1 and HSV-2 seroprevalence in HERPIMAX according to education level and to marital status (%)

	HSV-1		HSV-2	
	Male	Female	Male	Female
No diploma or undergraduate	72.2	73.5	14.0	16.7
Graduate or postgraduate	62.5	61.1	13.5	19.0
p Value	<0.001	<0.001	ns	ns
Married	66.0	66.8	12.7	15.8
Single	64.8	54.0	20.4	24.9
Widowed/separated/divorced	68.4	62.9	23.7	25.6
p Value	ns	ns	0.001	0.001



# Epidémiologie- HSV 2

---

## 1<sup>ère</sup> cause d'ulcération génitale

Sérologie corrélée à âge des premiers rapports sexuels

### Facteurs de Risque :

Âge

Femmes

Milieus défavorisés

Bas niveau d'éducation

ATCD d'IST

Multiples partenaires sexuels

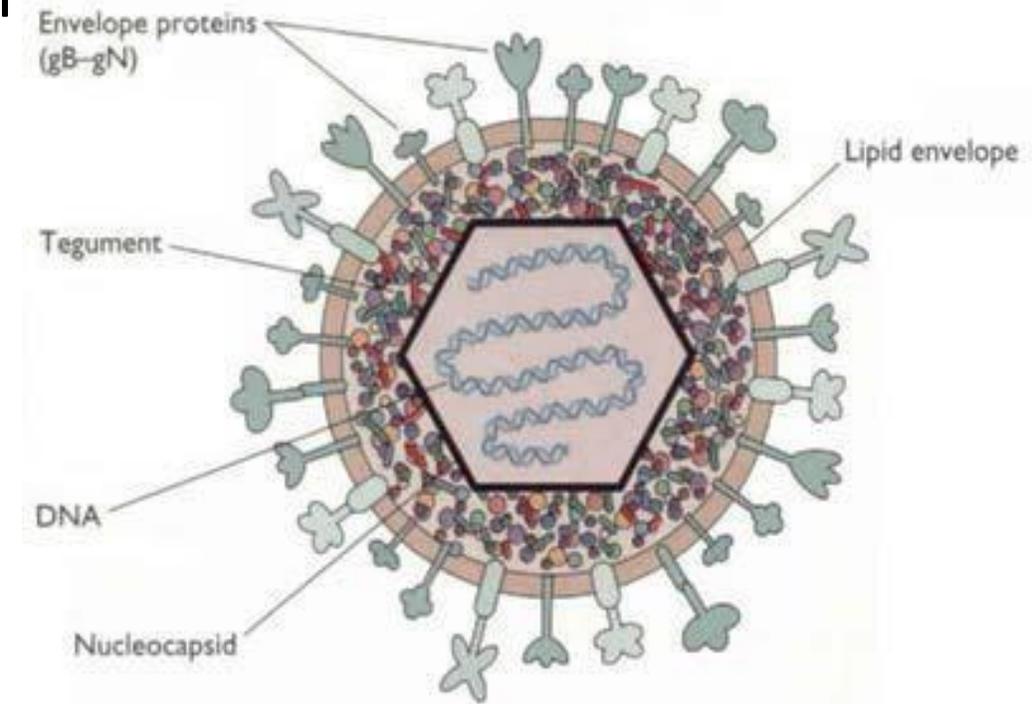




# Virologie –

>80 herpes viridae => 8 pathogènes humain

Sous-famille	Genre	Espèces
<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	Virus herpes simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)
	<i>Varicellovirus</i>	Virus de la varicelle et du zona (VZV)
	<i>Cytomegalovirus</i>	Cytomégalovirus humain (CMV)
<i>Betaherpesvirinae</i>		Herpèsvirus humain 6A (HHV-6A)
	<i>Roseolovirus</i>	Herpèsvirus humain 6B (HHV-6B)
		Herpèsvirus humain 7 (HHV-7)
<i>Gammaherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus Epstein-Barr (EBV)
	<i>Rhadinovirus</i>	Herpèsvirus humain 8 (HHV-8)



Infections liées à HSV : les plus fréquentes



# Transmission

---

Par **contacts directs et étroits** via :

⇒ les sécrétions

⇒ ou les muqueuses infectées,

⇒ ou les lésions cutanées d'un patient

Risque de transmission maximal en présence de **lésions évolutives**.



# Physiopathologie- PI

## Virus dermo-neurotropes

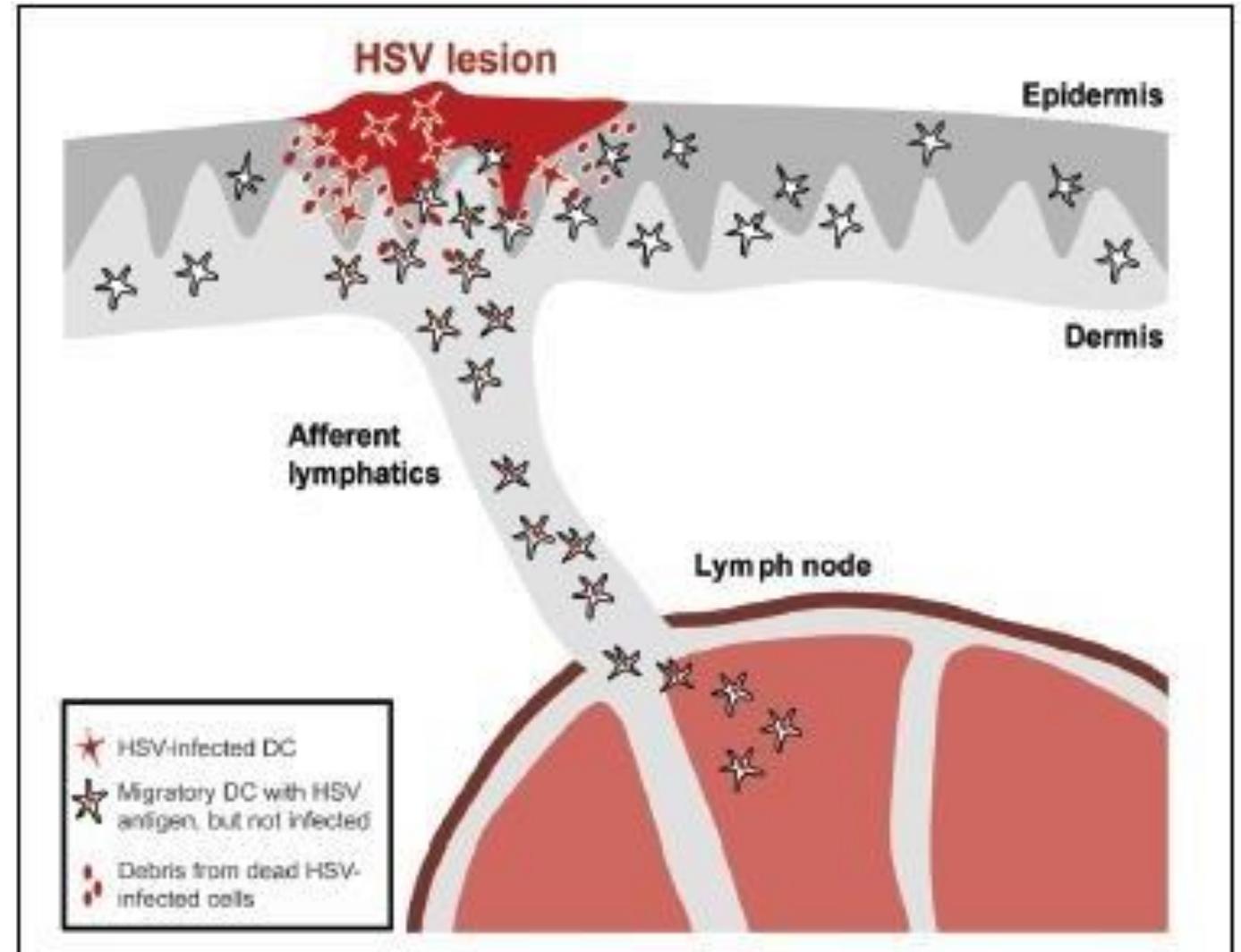
⇒PI: multiplication locale

## Réponse innée non spé

⇒Contrôle réplication virale localement

⇒Infection des terminaisons nerveuses  
des neurones sensitifs

⇒Acheminement des nucléocapsides  
virales au corps cellulaires neuronaux

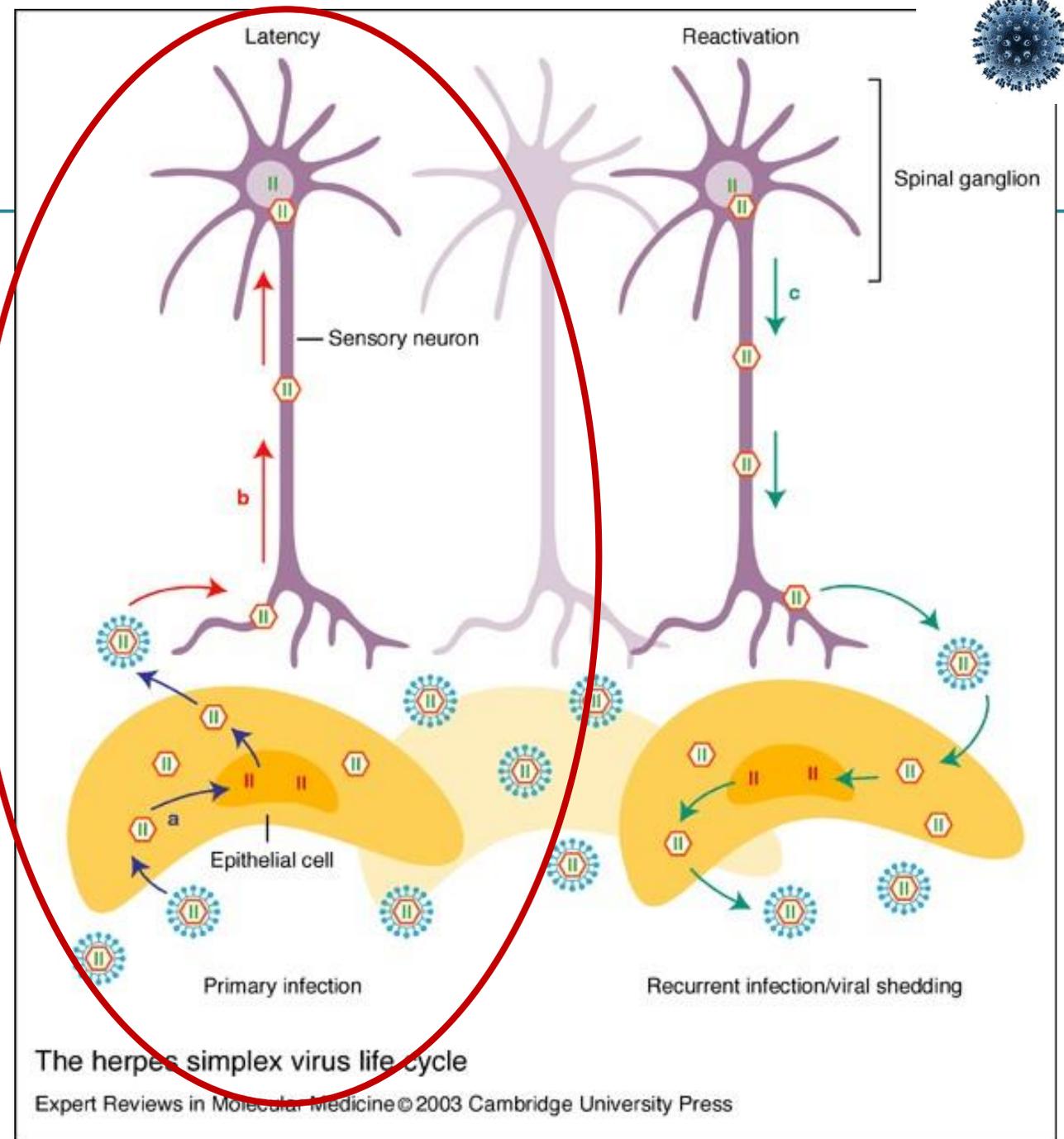


# Physiopathologie - Latence

⇒ Persistance génome viral dans le **noyau cellulaire** sous forme **circularisée**

⇒ Pas de production de virion

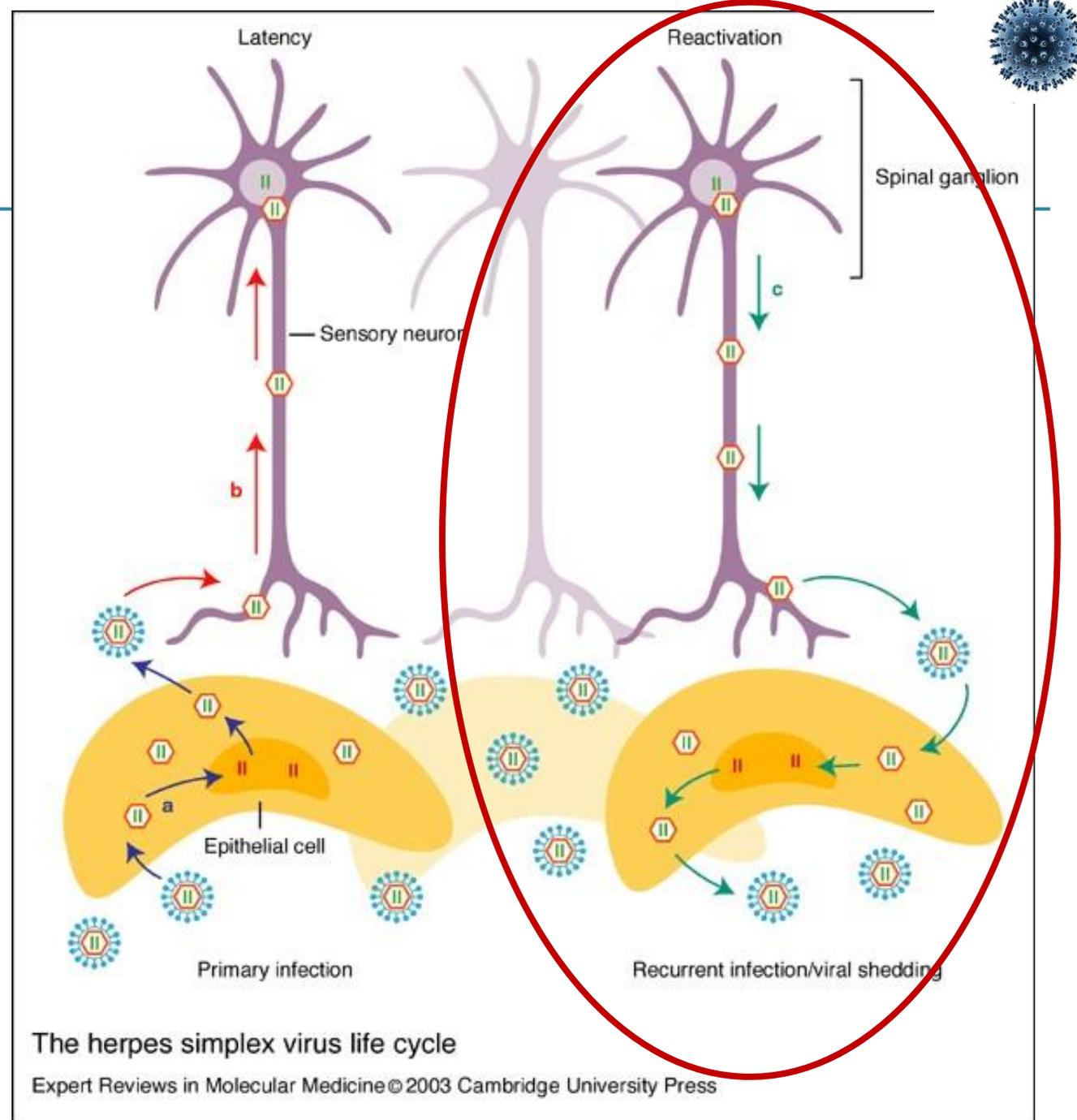
⇒ **Échappement** au système immunitaire



# Physiopathologie - Réactivation

⇒ réactivation de la réplication virale  
au niveau du **ganglion sensitif**.

⇒ Transport virus vers territoire  
cutanéomuqueux correspondant





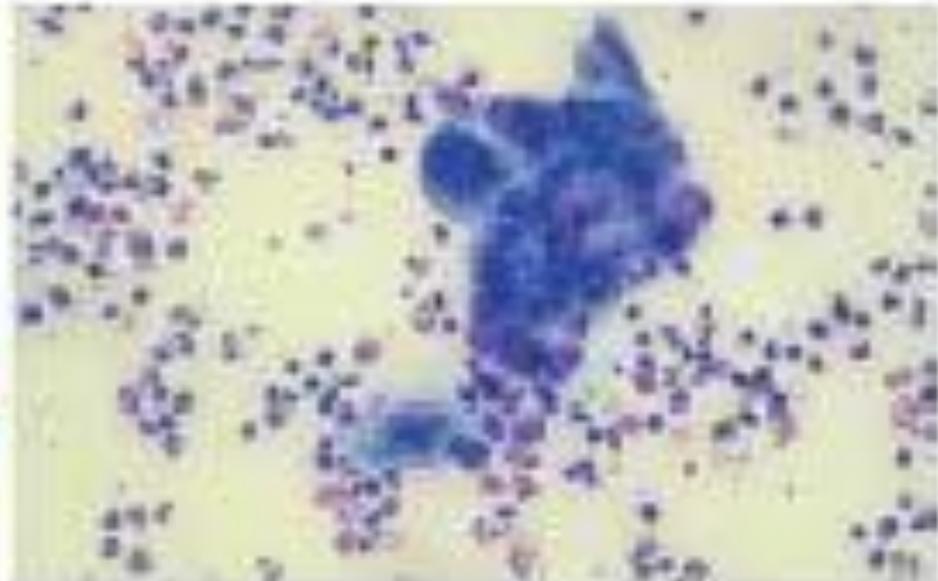
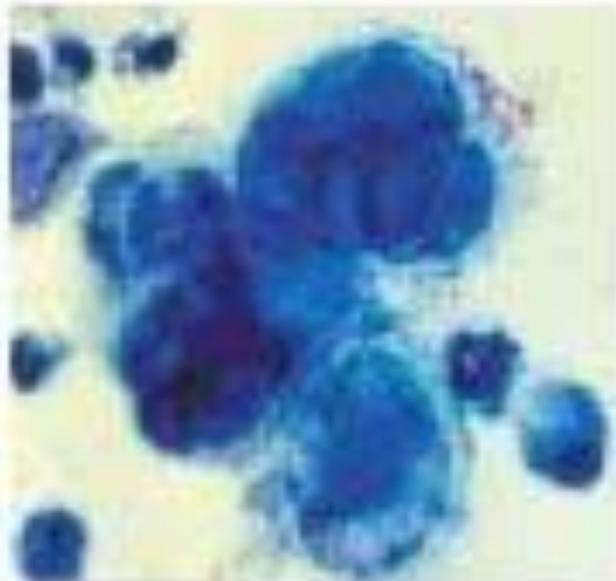
# Méthodes diagnostiques

---

Cytodiagnostic de Tzanck : détection antigénique

**Antigen detection**

**Tzanck smear**



**Multinucleated giant cells**



# Culture

---

Frottis de la base d'une vésicule => culture cellulaire

**Une culture négative n'élimine pas une infection herpétique (ou VZV)**

Sensibilité diminue avec :

Lésions anciennes

Crouteuses

Récurrence+++



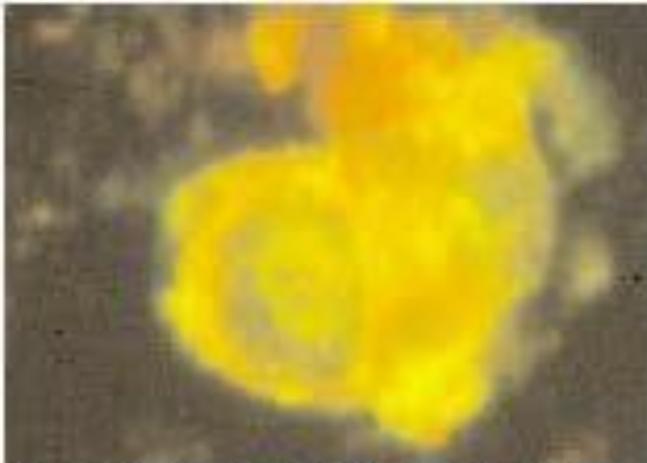
# Immunofluorescence

- **Immunohistochimie, « direct fluorescent antibody (DFA)**

⇒ Détection et typage du virus a partir de frottis ou de cultures

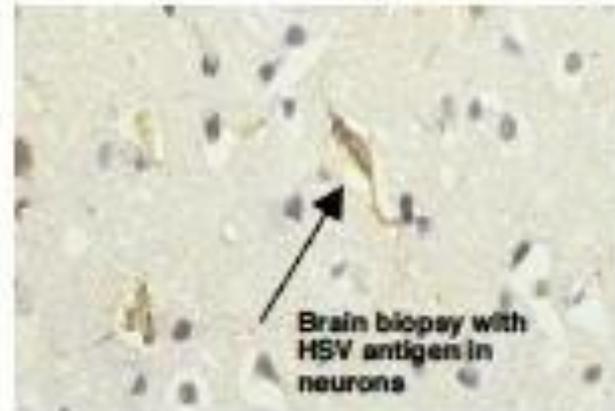
⇒ Rapide, peu couteux, spécifique

Direct fluorescent antibody (DFA) stain



Multinucleated giant cell staining positive with FITC anti-HSV antibody

Immunohistochemistry – immunoperoxidase stain



Brain biopsy with HSV antigen in neurons



# PCR

---

« nouveau Gold standard »

**Détection de l'ADN d'HSV + Typage**

Par rapport à culture : + rapide (quelques heures), + sensible

**LCS** : Méningoencéphalite herpétique



# Sérologie

---

⇒ Peu de place en routine

⇒ Permet de confirmer une **primo infection**

⇒ Bilan prégreffe



# Clinique – primo infection

---

**Asymptomatique** le plus souvent

Incubation **2-12 jours**

Signes généraux :

Prodromes

Fièvre élevée, AEG

ADP

**Cutané**

J1-J2 : Inflammation muqueuse

⇒ Eruption vésiculeuse

⇒ rupture des vésicules

⇒ Ulcération superficielle

⇒ Douleur +++

**Guérison** : 10-14 jours



Source : Fatahzadeh J Am Acad Dermatol 2007



Source : Traité de Virologie Médicale, JM Huraux et al. - Editions ESTEM 2003



Source : Dr Julien Saison, DUCIV, Lyon





# Récurrences

---

14 – 40%

Spontanées / Trigger

**5-10% des patients : >6 rechutes par an**

Fréquence //

- âge
- ID°
- HSV2 et génital ++
- Si PI sévère

Clinique

- moins sévère
- plus localisée
- plus courte

Prodromes

Vésicule en bouquet

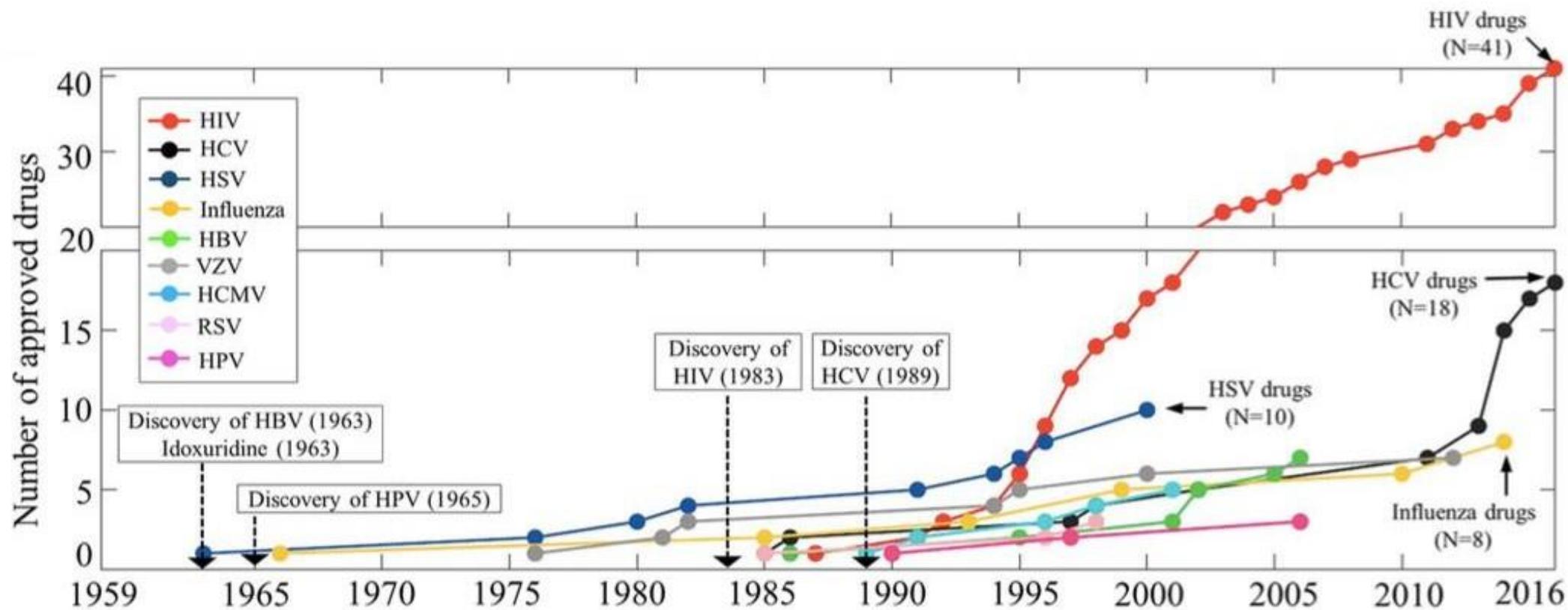
Guérison <2 semaines



# Traitements

## Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years

Erik De Clercq,<sup>a</sup> Guangdi Li<sup>a,b</sup>



# Traitements

## Aciclovir

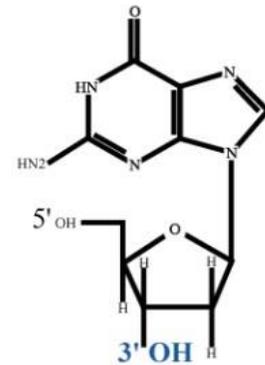
- Actions sur HSV, VZV, (EBV)
- Transformé par la thymidine kinase virale
- Élimination rénale

## Valaciclovir

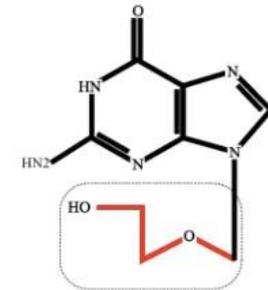
- Ester ACV + L-valine : prodrogue
- Meilleure biodisponibilité de 55% vs 15-20% pour ACV

### ACICLOVIR (ACV) : structure chimique

Analogue acyclique de la désoxyguanosine



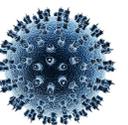
**Guanosine**  
nucléoside naturel



**Pas de 3' OH**  
**AcycloGuanosine**  
nucléoside acyclique  
ou **Aciclovir (ACV)**

**Inhibiteur de l'ADN polymérase** par compétition de l'incorporation du nucléoside physiologique (dGTP)

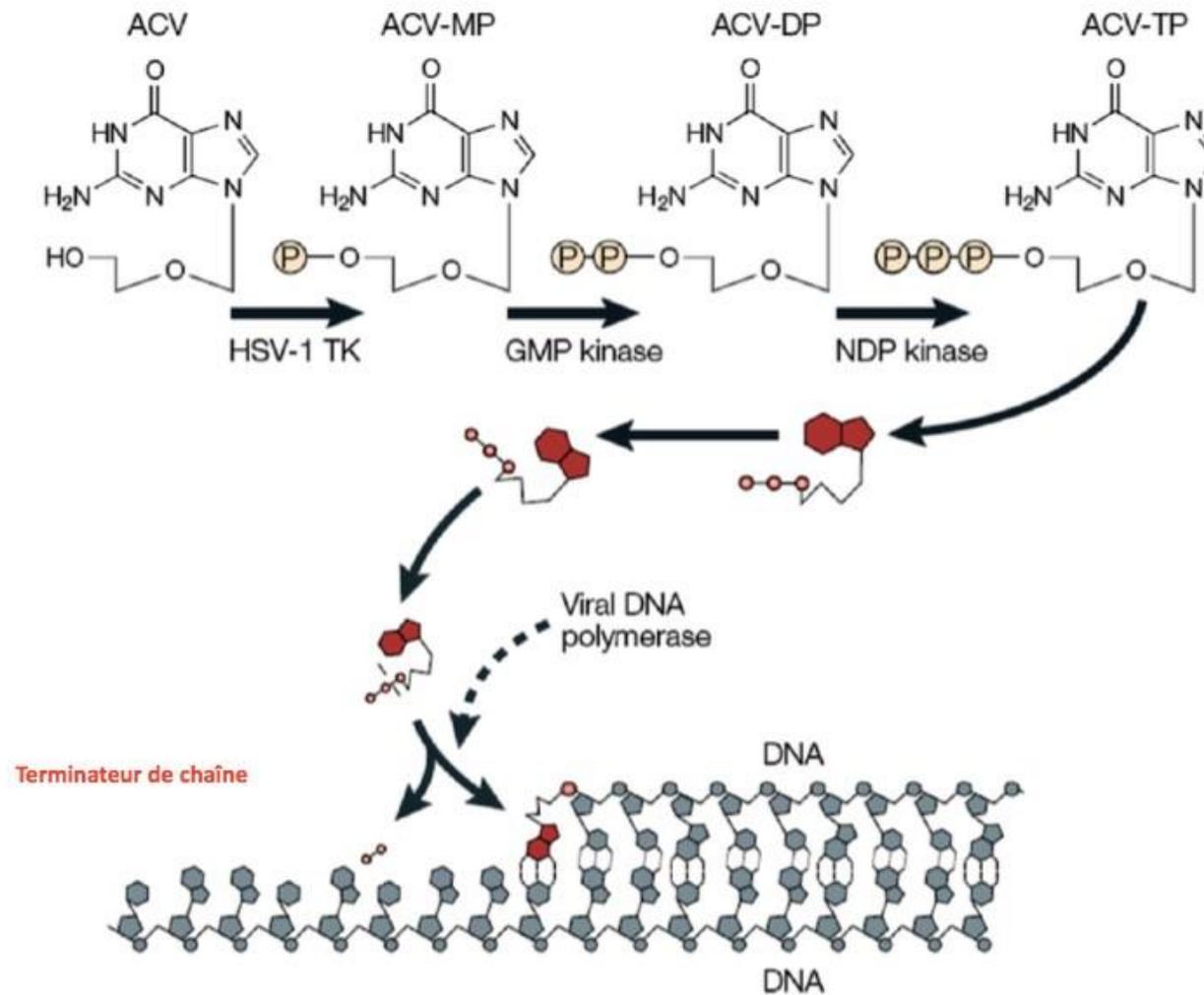
**Spectre d'activité :**  
Virus herpes simplex (HSV-1 et HSV-2)  
Virus de la Varicelle et du Zona (VZV)





# Mécanisme action-Aciclovir

## ACICLOVIR (ACV) : mode d'action





# Aciclovir

---

- **Activité limitée à :**

- HSV-1 (CI50 = 0,02-0,8 µg/ml) et HSV-2 (CI50 = 0,03-2,2 µg/ml)
- VZV par **voie IV** uniquement

- **Résistance acquise :**

- <à 2 % chez les patients immunocompétents
- 5-10 % chez les patients greffés de moelle



# Aciclovir –PK PD

---

- **Absorption digestive variable et faible => VALACICLOVIR**
- **Biodisponibilité : 15 à 30 % => IV si sévère**
- **Demi-vie sérique : 2,5 heures**
- **Diffusion tissulaire : satisfaisante**
- **Concentrations dans le LCR : au maximum 50 % des concentrations sériques**
- **Excrétion par voie rénale: Adaptation de posologie si IR**



# Aciclovir - pharmaco

---

- **Principales interactions médicamenteuses**

- Probénécide
- Théophylline

- **Principaux effets indésirables**

Bonne tolérance

Risque modéré d'IR et de troubles digestifs

- **Aucune contre indication**



# Valaciclovir

---

- **Prodrogue de l'aciclovir**
- **Majoration de la biodisponibilité**
- **Concentrations 3,3 à 5,5 fois > ACV**
  - absorption de l'ordre de 50 %,
  - non diminuée par la prise de nourriture
- **Élimination urinaire** : à adapter à la clairance de la créatinine

# Valaciclovir -indications

---

**HSV**

**CMV :**

⇒ Prophylaxie des infections et maladies à CMV

⇒ après transplantation d'organe

⇒ à doses élevées

⇒ si CI valganciclovir

**2 g x 4/24h PO, 90 jours**



# Valaciclovir

---

- **Principales interactions médicamenteuses**

- Néphrotoxiques
- Ou modifiant l'excrétion rénale du valaciclovir : cimétidine, probénécide, TDF

- **Principaux effets indésirables**

- Céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, vertiges
- Insuffisance rénale possible
- Anémie hémolytique, microangiopathie et thrombopénie à dose élevée (8 g/j)



# PEC thérapeutique – immunocompétent

Primo infection :

Gingivostomatite / forme génitale

VALACICLOVIR 500\*2/J  
7-10 jours

Récurrence

Forme orale :  
VALACICLOVIR 2000mg\*2/J  
1 JOUR uniquement  
+++ si phase prodromique

Forme génitale :  
VALACICLOVIR 1000mg/J  
3 à 5 jours  
10 jours si très sévère



# PEC thérapeutique - PVVIH :

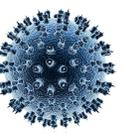
Herpes génital :  
V-ACV 1000mg\*2/j 7-10j (A1)

Si sévère  
ACV IV 5mg/kg/8h

Formes viscérales  
ACV IV 10mg/kg/8h  
14j

Encéphalite  
ACV 10mg/kg/8h  
21j

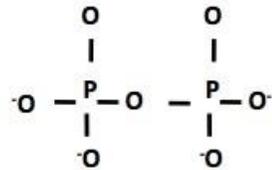
Résistance à ACV  
⇒ **FOSCARNET 90mg/kg\*2/j**  
⇒ Atteinte cutanée :10J  
⇒ Viscérale : 14j



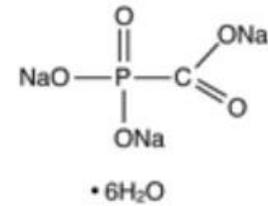
# Foscavir

## FOSCARNET (FOS) : structure chimique

Sel trisodé d'acide phosphonoformique



Pyrophosphate naturel



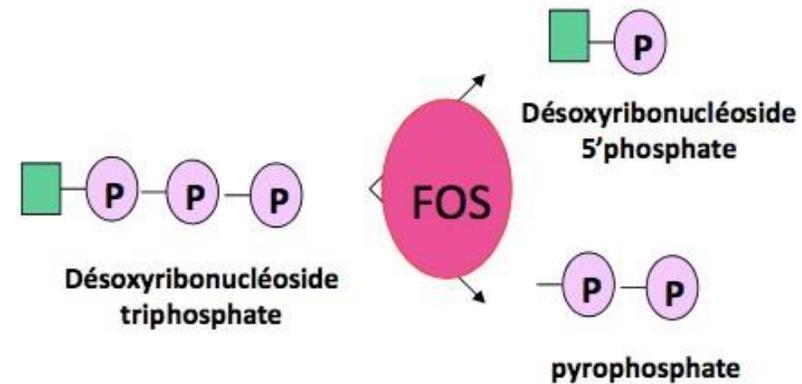
Foscarnet

Spectre d'activité :  
Herpèsvirus



# Foscavir

## FOSCARNET (FOS) : mode d'action



Fixation compétitive et sélective sur le site de liaison du résidu pyrophosphate présent sur l'ADN polymérase virale



# Foscavir - indications

---

- **Virémie à CMV** si Ganciclovir CI
- **Infections cutanéomuqueuses à HSV résistants ou insensibles à ACV chez les patients immunodéprimés**
- Action HHV-6



# Foscavir -posologie

---

- Traitement d'attaque: **180 mg/kg/j**, 2-3 perf, 2-3 sem
- Traitement d'entretien: 90-120 mg/kg/j en 1 prise
- Perfusion simultanée de 0,5 à 1 litre de NaCl 0,9 % ou de G 5 %



# Foscavir - EI



✓ **Insuffisance rénale**



✓ **Perturbations électrolytiques** : hypoCa, hypoMg, hypoK, hypo/hyperP.

✓ **Rash, Malaise, Frissons (en cours de perfusion)**

✓ Thrombophlébite (ne pas perfuser sur veine périphérique)

✓ Céphalées, Paresthésies des extrémités, Troubles du comportement (agitation, anxiété, confusion, nervosité), Vertiges, Convulsions, Mouvements anormaux

✓ **Ulcérations génitales, de mécanisme caustique** : hydratation et rinçage à l'eau de la verge ou de la vulve après chaque miction

✓ Anorexie, Troubles digestifs (nausées, vomissements), diarrhée, pancréatite, cytolyse hépatique

✓ Anémie, thrombopénie

✓ Syndrome oedémateux



# TTT Récurrences : suppressif?

Valaciclovir  
500mg/jour

Intérêts : Réduction du nombre de poussées  
Diminution des complications : kératite herpétique et cécité+++  
Diminution de l'excrétion virale = de la contagiosité

Eviction des facteurs déclenchant :



Traitement prophylactique avant un facteur déclenchant?



# Encéphalite herpétique- épidémiologie

---

Adulte

Pic : 40-50 ans

**HSV1 = étiologie la plus fréquente de encéphalites infectieuses en France**



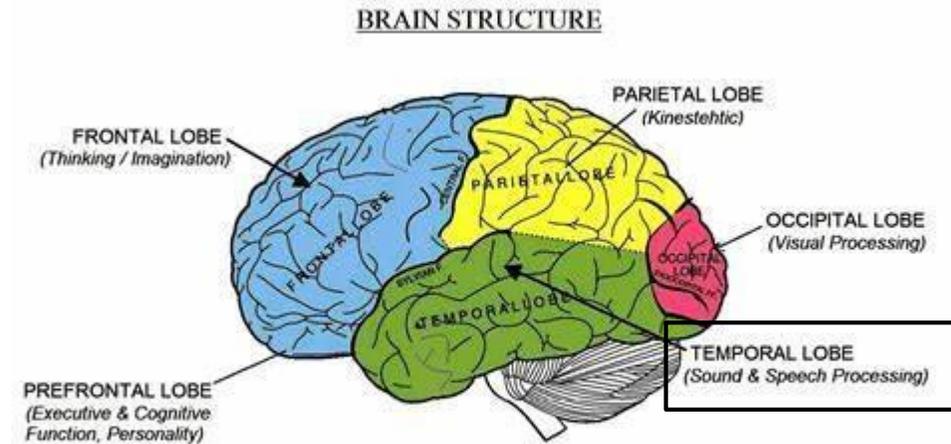
# Encéphalite herpétique - localisation

Multiplication intracérébrale du virus

**Lobe temporal**

Foyer de **nécrose hémorragique**

=> Encéphalite aiguë nécrosante herpétique





# Encéphalite herpétique- clinique

---

➤ Brutal

➤ Fièvre



➤ Puis signes neurologiques progressifs :

➤ Céphalées

➤ Troubles du comportement

➤ Aphasie

➤ Paralysies

➤ Crises convulsives

➤ coma



# Encéphalite herpétique - paraclinique

---

- **EEG** : toujours perturbé si précoce
- **IRM** : signes précoces > TDM
- **PCR HSV dans le LCR** : Se 98%, Sp 94%



# Encéphalite herpétique - TTT

---

ACICLOVIR 10mg/kg/8h

Durée

14 jours chez l'IC

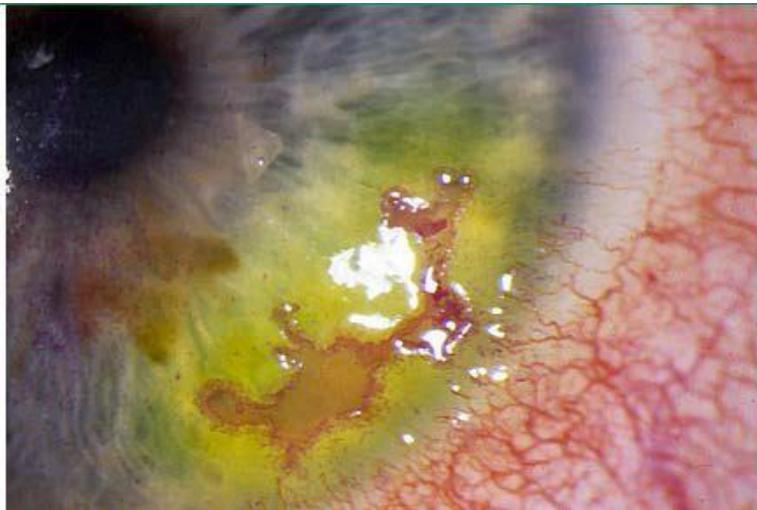
21 jours chez l'ID

Contrôle PL

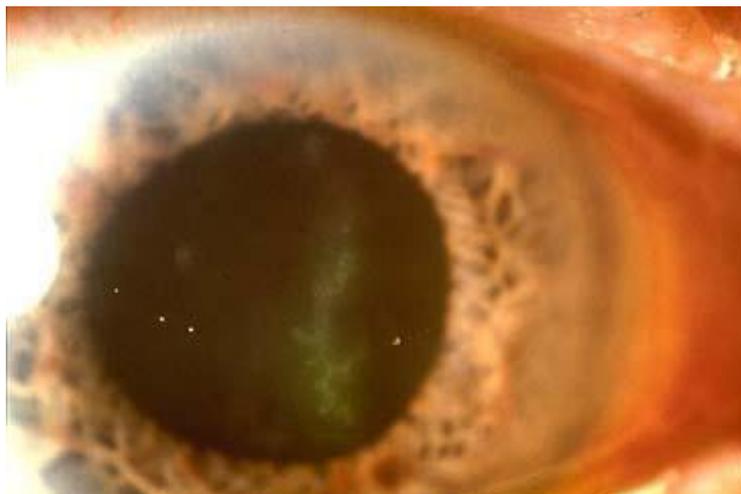
- NON si évolution FAVORABLE
- A 14 jours si défavorable
  - PCR sur LCR
    - Si positive => TTT 21jours
  - AC sur LCR
  - +- dosage/ recherche de R



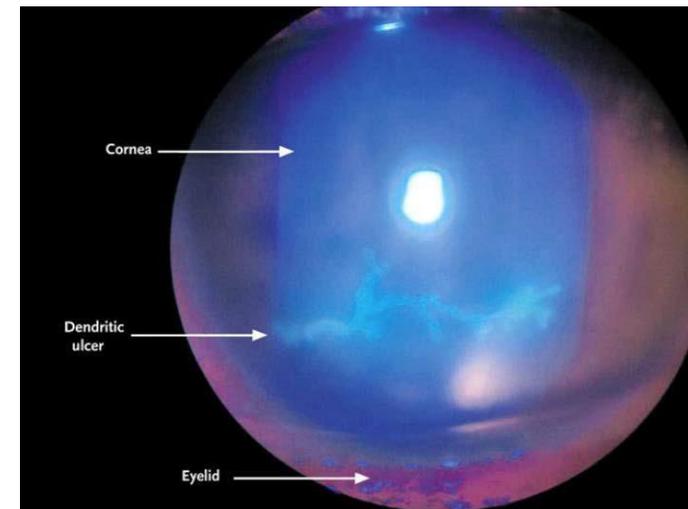
# Kératite herpétique



Stanzel Ophthalmic Epidemiol 2014; Teng N Eng J Med 2008



Source: <http://www.snof.org/encyclopedie/herp%C3%A8s-oculaire>



Teng N Eng J Med 2008



# Kératite herpétique - traitement

---

- Topique : Trifluorothymidine 1%, gel acyclovir 3%, ganciclovir
- Peu sévère :  
**V-ACV po**
- Si kératite profonde, uvéite, rétinite :  
**ACV IV+++**
- Si cécité  
**greffe cornéenne...**



# Herpes néonatal

---

3/100000 en France

HSV2 : 2/3



# Herpes néonatal

---

3/100000 en France

HSV2 : 2/3

⇒ Contamination

⇒ **In utero** : voie hématogène transplacentaire (PI avec virémie maternelle) /  
transmembranaire

⇒ **Accouchement** : contact direct avec sécrétions cervicovaginales maternelles

⇒ **Post natale** : entourage avec atteinte orofaciale



# Herpes néonatal

---

3/100000 en France

HSV2 : 2/3

## ⇒ Contamination

⇒ **In utero** : voie hématogène transplacentaire (PI avec virémie maternelle) / transmembraire

⇒ **Accouchement** : contact direct avec sécrétions cervicovaginales maternelles

⇒ **Post natale** : entourage avec atteinte orofaciale

## ⇒ Formes clinique

⇒ Cutanéomuqueuse

⇒ Neurologique

⇒ systémique



# Herpes néonatal

---

## Prévention

⇒ Education sexuelle : 3<sup>ème</sup> trimestre ++

⇒ Locale : désinfection de la filière génitale au moment du travail

⇒ Césarienne

⇒ ACV chez mère à accouchement et chez l'enfant si risque majeur



VZV

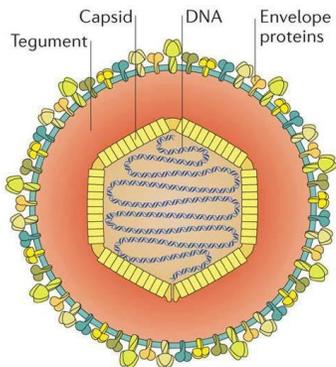


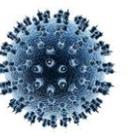
# Physiopathologie

Famille des *Herpès virus*

**ADN** bicaténaire, enveloppé

Virus **dermo-neurotrophe**





# Physiopathologie

Famille des *Herpès virus*

**ADN** bicaténaire, enveloppé

Virus **dermo-neurotrophe**

Primo Inf°

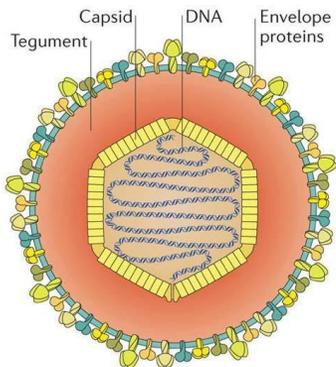
- Varicelle

Latence

- Gg°  
sensitif

Récurrence

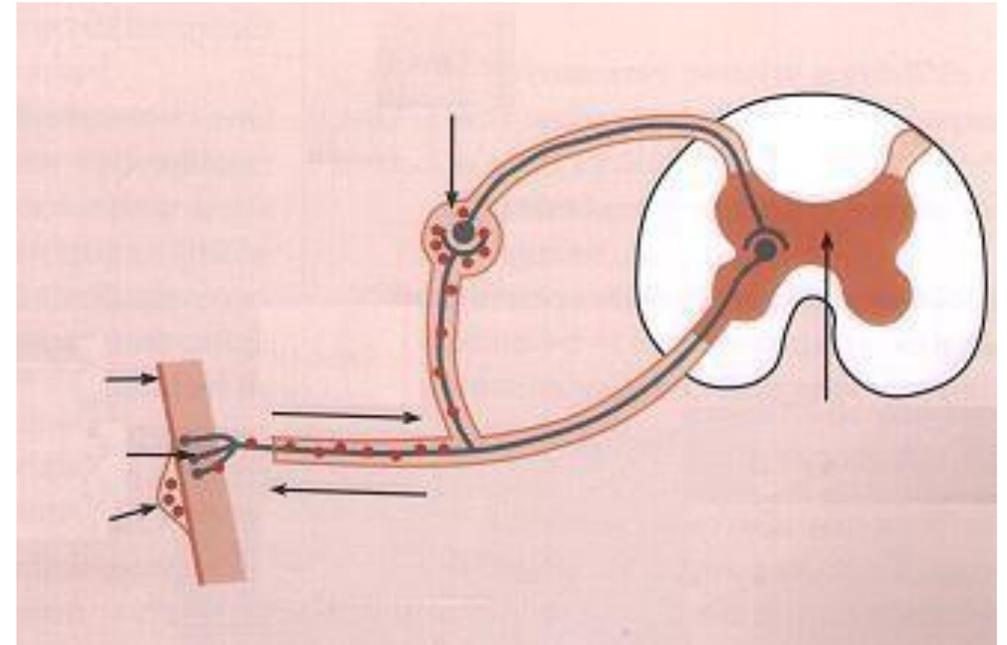
- Zona
- Souvent 1 fois





# Physiopathologie

- Réactivation + multiplication  
=> **ganglion sensitif postérieur**
- Cheminement le long du neurone sensitif du dermatome correspondant jusqu'à la peau  
=> **éruption radiculaire unilatérale**  
caractéristique du zona
- Lésion des gaines de myéline du neurone  
=> **douleurs aiguës et chroniques**





# Physiopathologie -Immunologie

- **Immunité humorale:**

- Blocage de la pénétration des virions dans la cellule
- destruction des cellules infectées par le virus

- **Immunité cellulaire :**

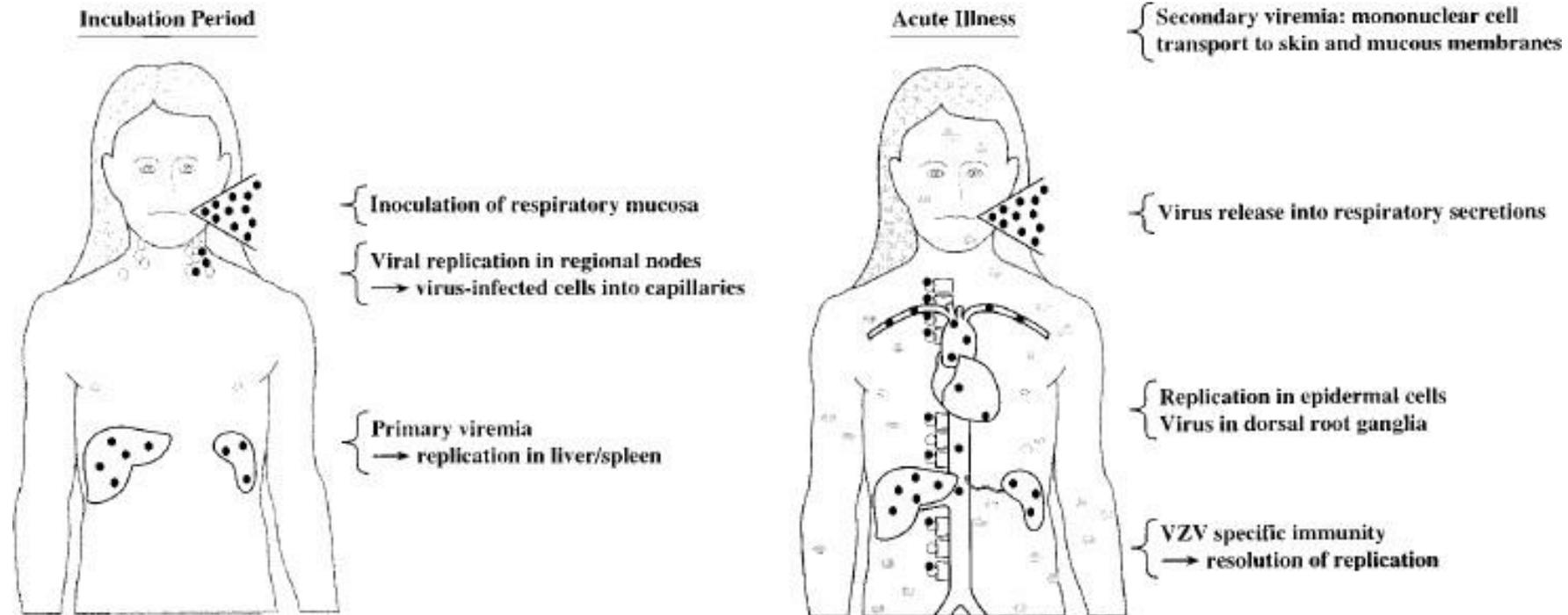
- limiter l'infection,
- contrôler les réactivations endogènes
- prévenir le zona

IFN Gamma + IL2 => + NK => destruction cellules infectées

LT cytotoxiques

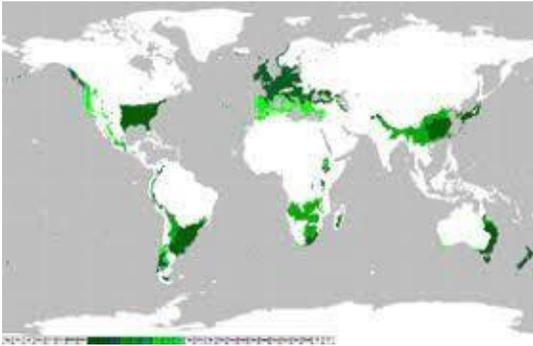


# Histoire naturelle



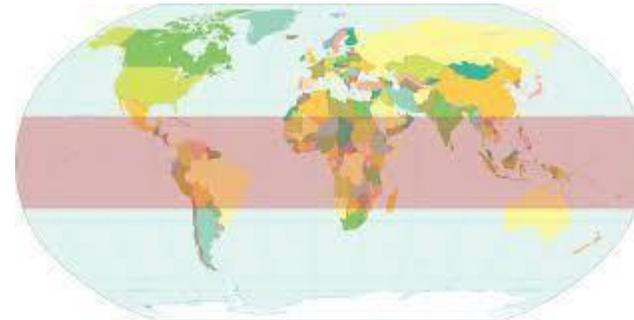
# Epidémiologie - VZV

Distribution virale mondiale MAIS  $\neq$  incidence



=> Pays tempérés

- Incidence // taux natalité
- Épidémies saisonnières



=> Pays tropicaux

- 50% des jeunes adultes n'ont jamais rencontré le virus



# Epidémiologie -varicelle

## En France :

- 700 000 cas/par an
- 3 000 hospitalisations
- 90% chez les <10 ans



## Taux de séropositivité

- 15% à 1 an,
- 89% à 8 ans,
- 94% à 30 ans

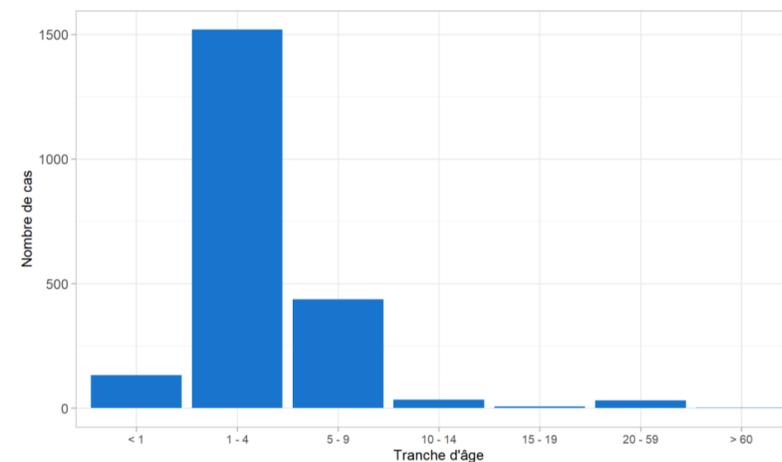


Figure 12.4 : Distribution des cas de varicelle déclarés par les médecins généralistes Sentinelles selon l'âge en 2021

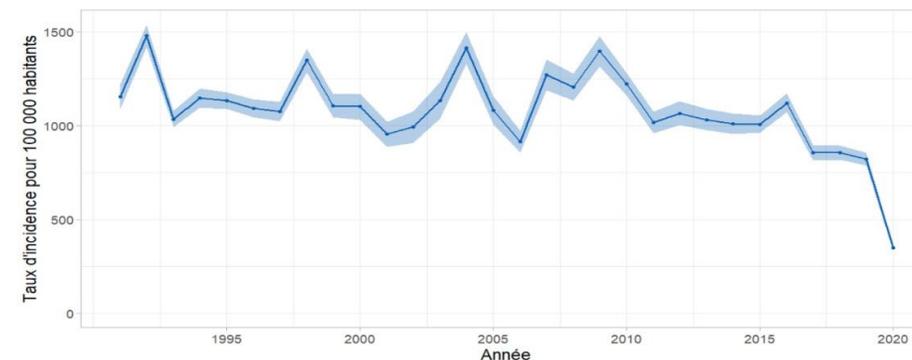


Figure 12.2 : Évolution du taux d'incidence annuelle des cas de varicelle vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine de 1991 à 2020 (intervalle de confiance à 95%)

# Epidémiologie- zona



Incidence zona population générale:  
**1,5 -3 cas /1 000**

Risque de faire un zona au cours de la vie :

- **~30%**
- **~ 50%** pour les personnes vivant jusqu'à 85 ans

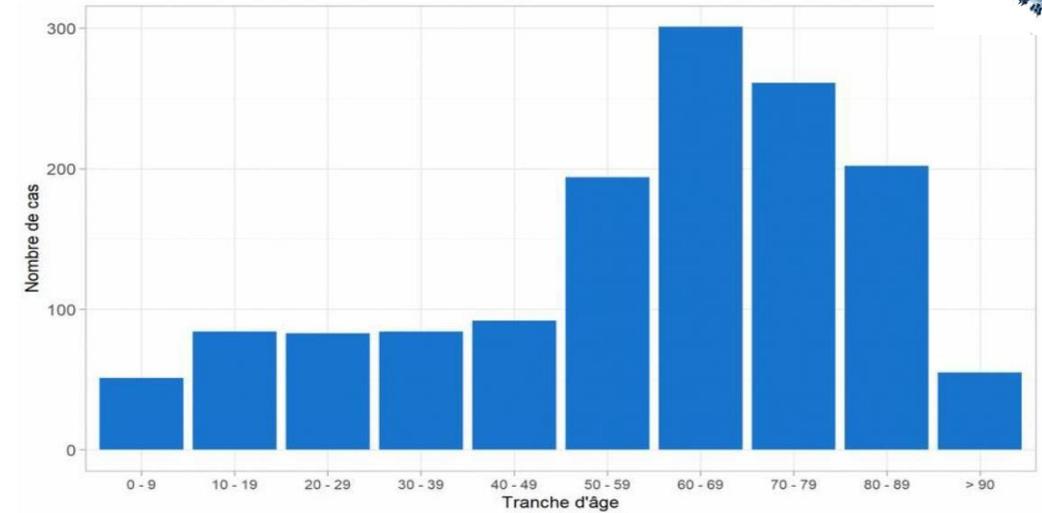
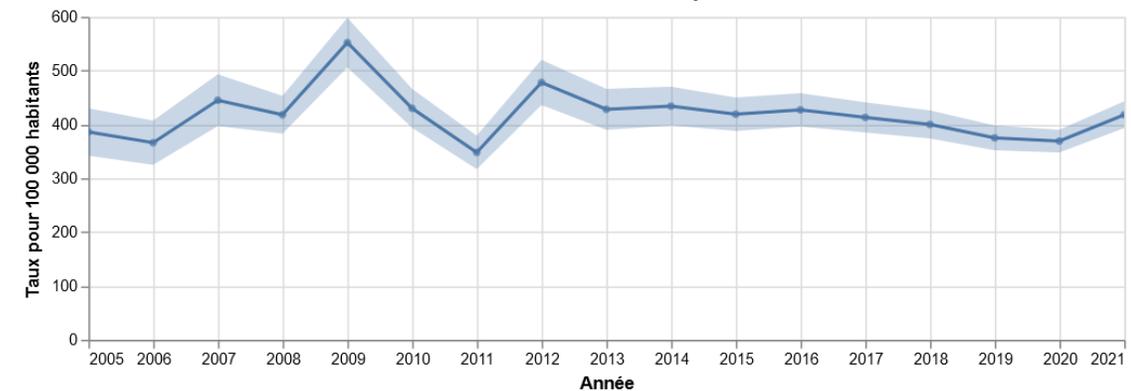


Figure 13.3 : Distribution des cas de zona déclarés par les médecins généralistes Sentinelles selon l'âge en 2020

Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Zona en France métropolitaine



# Epidémiologie- zona

- Facteurs de risque de zona:
  - l'âge +++
  - le sexe féminin
  - déficit de l'immunité à médiation **cellulaire**
  - varicelle avant l'âge de 18 mois
  - Génétique?
  
- Douleurs post zoosteriennes
  - **10-20% des cas de zona**
  - Risque augmente avec l'âge



# Clinique - Varicelle

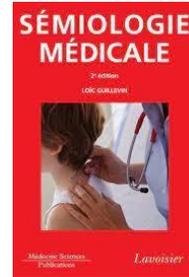
- Prodromes 24-48h :
  - Fièvre
  - Douleurs abdominales
- Exanthème + Enanthème  
Macules → Papules → Vésicules →  
Erosion → Croutes → GUERISON
- Durée : 14 jours





# Diagnostic

- Clinique +++



- Confirmation biologique si
  - Formes graves
  - Eruption atypique **dans l'entourage d'un immunodéprimé**
- Sérologie avant ttt IS



# Complications de la varicelle – pour qui?



<6mois



Adultes

10% : formes graves  
70% des décès liés à VZV



Femmes enceintes



Immunodépression

- maladie généralisée,
- éruption prolongée,
- lésions nécrotiques et hémorragiques,
- atteinte pulmonaire,
- CIVD



# Complications de la varicelle

## Surinfections bactériennes

Staph. aureus, Strepto. pyogenes

- Cellulites, fasciites, arthrites, otites, pneumopathies...
- Enfant <5 ans



# Complications de la varicelle

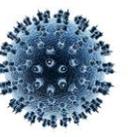
## Surinfections bactériennes

Staph. aureus, Strepto. pyogenes

- Cellulites, fasciites, arthrites, otites, pneumopathies...
- Enfant <5 ans

## Hépatiques

Atteinte banale lors de la première virémie chez individu sains  
IHC chez ID



# Complications de la varicelle

## Surinfections bactériennes

Staph. aureus, Strepto. pyogenes

- Cellulites, fasciites, arthrites, otites, pneumopathies...
- Enfant <5 ans

## Atteintes pulmonaires

(30% des décès de la varicelle)

- Discordance radioclinique : toux, dyspnée, Pneumopathie infiltrative+++
- 10% de mortalité
- Femmes enceintes, enfant < 6 mois, adulte, fumeurs ++, atcd pulmonaire
- >100 lésions cutanées

## Hépatiques

Atteinte banale lors de la première virémie chez individu sains  
IHC chez ID



# Complications de la varicelle

## Surinfections bactériennes

Staph. aureus, Strepto. pyogenes

- Cellulites, fasciites, arthrites, otites, pneumopathies...
- Enfant <5 ans

## Atteintes pulmonaires

(30% des décès de la varicelle)

- Discordance radioclinique : toux, dyspnée, Pneumopathie infiltrative+++
- 10% de mortalité
- Femmes enceintes, enfant < 6 mois, adulte, fumeurs ++, atcd pulmonaire
- >100 lésions cutanées

## Hépatiques

Atteinte banale lors de la première virémie chez individu sains  
IHC chez ID

## Neurologiques

+ fréquent si < 5 ans ou > 20 ans

Encéphalite varicelleuse : nourrisson entre 6 mois et 1 an  
Mortalité : 5 à 18 % ;  
Séquelles : épilepsie, déficit neurologique  
Ataxie cérébelleuse J4-J5



# Traitement non spécifique - varicelle

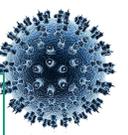
- Antipyrétique
- Prurit : antiH1 sédatifs
- Douche (>bains) eau tiède-savon dermatologique
- Prévention surinfection : chlorhexidine, hexomédine
- PAS d'AUTRES TOPIQUES (crèmes, ATB, talc...)



# Traitement - varicelle

- **ACV IV** : Cancer, lymphomes, chimio, pneumonie, encéphalite
  - 8-10 jours, 10 mg/kg/8h chez l'adulte,
  - 10-20 mg/kg/8h chez l'enfant
  
- **V-ACV** :
  - si DNID, CT, AINS au long court, Patho cut ou cardio pulm chronique
  
- **Nouveau-né** :
  - ACV IV 20 mg/kg/8h

**Pas de traitement de l'immunocompétent, sans atteinte d'organe**



# Traitement – varicelle chez l'ID

## **Absence atteinte viscérale :**

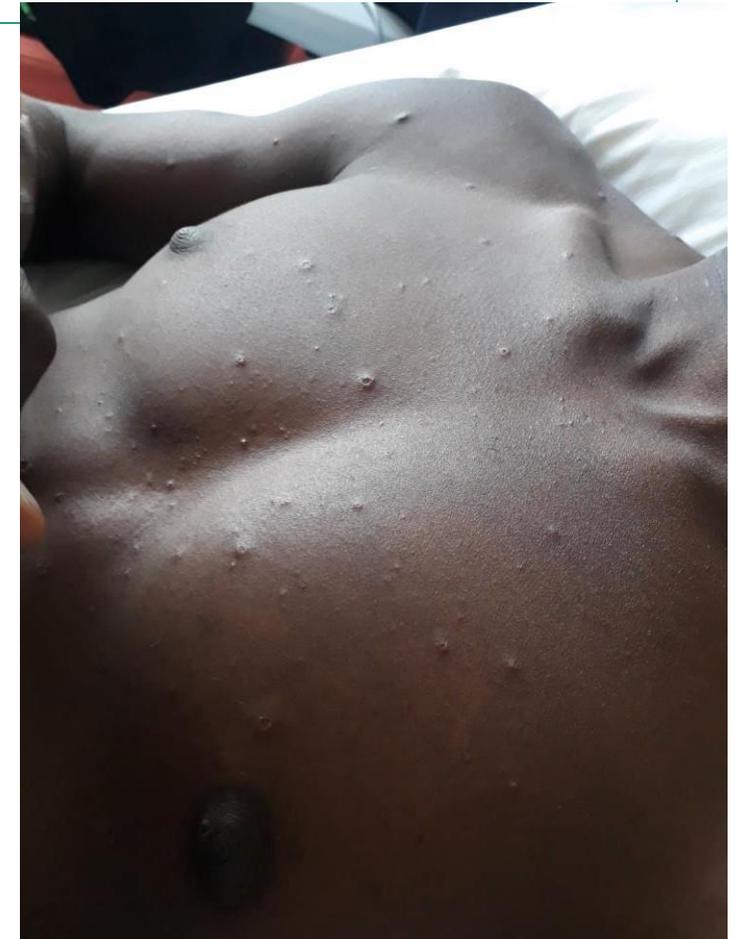
Valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours

## **Atteinte viscérale / forte ID° (CD4<200/mm<sup>3</sup>)**

Aciclovir 10mg/kg/8h

## **Encéphalite**

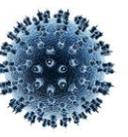
Aciclovir IV 15mg/kg/8h





# Encéphalite à VZV

- ✓ **Aciclovir IV** = traitement de référence
- ✓ Dose aciclovir : **15 mg/kg** toutes les 8 heures
- ✓ Durée de traitement : 14 jours
- ✓ Foscarnet = seconde intention si échec, intolérance, ou résistance à l'aciclovir
- ✓ Pas de corticothérapie systématique



# Traitement préventif –vaccin varicelle

Indications :

⇒Ado de 12 à 18 ans

⇒Femmes en âge de procréer +++ si projet de grossesse

⇒Adultes non immunisés dans l'entourage proche d'un patient avec varicelle  
(dans les 3 jours suivant l'exposition)

⇒Greffés d'organe

⇒Toute personne non immunisée en contact étroit avec des personnes ID



# Traitement préventif –vaccin varicelle

## **Indication professionnelle :**

- Personnes séronégatives +
- profession en contact avec la petite enfance
- profession de santé en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave

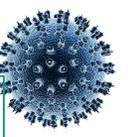
⇒ID

⇒Gynéco-obstétrique

⇒Néonatalogie

⇒Pédiatrie

⇒Maladies infectieuses ...



# Traitement préventif –vaccin varicelle

Schéma vaccinal : 2 doses

vaccin vivant atténué

Protection de 95%

Nom commercial*	Maladies concernées	Type de vaccin	Pour qui ?	Remboursement
<a href="#">Varilrix®</a> <a href="#">Varivax®</a>	<u>Varicelle</u>	Monovalent	Adultes et enfants à partir de 12 mois	Pris en charge à 65% par l'assurance maladie dans certaines situations particulières**



# Varicelle et grossesse



Incidence inf° VZV  
chez la femme enceinte :

**0.5-1.2 cas /1000 grossesses**

HCSP 2016

- **Varicelle maternelle**

- Pneumonie virale dans 10-20% des cas
- Sévérité : 3<sup>ème</sup> trimestre de GS
- FR de sévérité : tabac, varicelle cutanée profuse, patho pulmonaire
- Surinfection bactérienne : ++ si prise concomittante de corticoïdes

V-ACV si non sévère

ACV IV si pneumonie (15 mg/kg/8h)

- Zona maternel => AC maternels

=> pas de danger pour le foetus

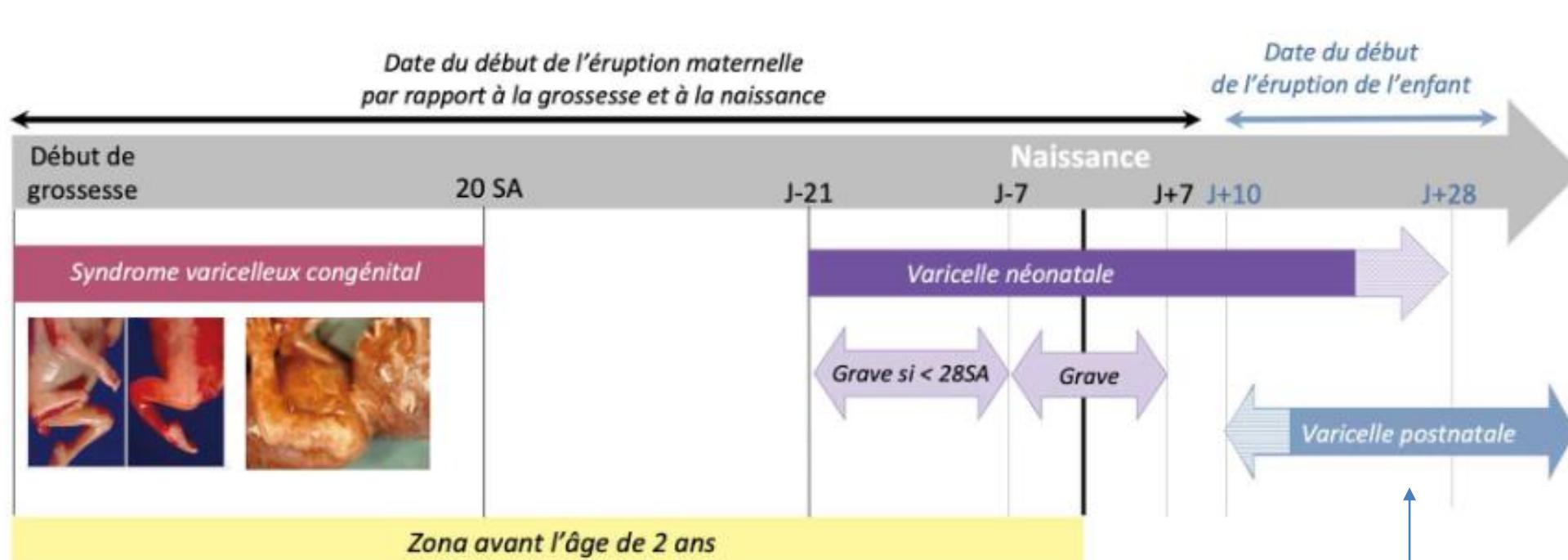
*Enders et al, 1994*

*Harger et al, 2002*

*Mirouse et al, 2017*



# Varicelle et grossesse



## Syndrome de varicelle congénitale <20SA

- Hypoplasie des membres,
- Atteinte du système nerveux central
- Formes graves : 17 % à 30 % des nourrissons,
- Létalité entre 20 % et 30 %

Conta aérienne/  
Contact cutané pendant accouchement

# Prévention de l'infection par le VZV per partum

- Déterminer le statut immunitaire chez la femme en âge de procréer
  - ATCD de varicelle
  - Atcd de sérologie positive : IgG antiVZV +
  - ATCD de vaccination complète contre la varicelle
  
- Statut immunitaire indéterminé
  - Vaccination d'emblée
  - Ou dosage sérologique

VARILRIX® 2doses espacées de 6 à 10 semaines  
VARIVAX® 2doses espacées de 4 à 8 semaines



# Exposition au VZV et grossesse

- Mener enquête:
  - statut immunitaire de la femme enceinte
  - contact à risque de transmission :
    - Taux d'attaque secondaire
      - 85 % (60 à 100 %) en cas d'exposition familiale
      - 20 % (10 à 35 %) en cas d'exposition extra-familiale
      - R0 entre 4 et 17

Contact de la peau/des muqueuses avec des lésions cutanées ou muqueuse de varicelle ou de ZONA

++++  
si zones découvertes  
Si immunodépression

**Immunodéprimées : toujours considérées comme non protégées même en cas de sérologie VZV précédemment positive**



# Exposition au VZV et grossesse

## 1. Le contact est-il à risque ?

Contact au sein du foyer ou sans masque > 1 h dans la même pièce ou > 5 min face à face avec un sujet porteur d'une varicelle ou d'un zona pendant la période de contagion (48 h avant éruption - chute des croûtes)

NON

Pas de prophylaxie

OUI

## 2. La patiente est-elle immunisée ?

Patiente immunocompétente avec

- Histoire clinique de varicelle ou de zona
- OU Vaccination complète (2 doses) tracée dans le carnet de santé
- OU Antécédent de sérologie [IgG anti-VZV] positive

OUI

Pas de prophylaxie

NON

Vaccination anti-varicelleuse post exposition contre-indiquée pendant la grossesse



# Exposition au VZV et grossesse

## 1. Le contact est-il à risque ?

Contact au sein du foyer ou sans masque > 1 h dans la même pièce ou > 5 min face à face avec un sujet porteur d'une varicelle ou d'un zona pendant la période de contagion (48 h avant éruption - chute des croûtes)

NON

Pas de prophylaxie

OUI

## 2. La patiente est-elle immunisée ?

Patiente immunocompétente avec

- Histoire clinique de varicelle ou de zona
- OU Vaccination complète (2 doses) tracée dans le carnet de santé
- OU Antécédent de sérologie [IgG anti-VZV] positive

OUI

Pas de prophylaxie

NON

Vaccination anti-varicelleuse post exposition contre-indiquée pendant la grossesse



# Exposition au VZV et grossesse

## 1. Le contact est-il à risque ?

Contact au sein du foyer ou sans masque > 1 h dans la même pièce ou > 5 min face à face avec un sujet porteur d'une varicelle ou d'un zona pendant la période de contagion (48 h avant éruption - chute des croûtes)

NON

Pas de prophylaxie

OUI

## 2. La patiente est-elle immunisée ?

Patiente immunocompétente avec

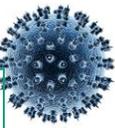
- Histoire clinique de varicelle ou de zona
- OU Vaccination complète (2 doses) tracée dans le carnet de santé
- OU Antécédent de sérologie [IgG anti-VZV] positive

OUI

Pas de prophylaxie

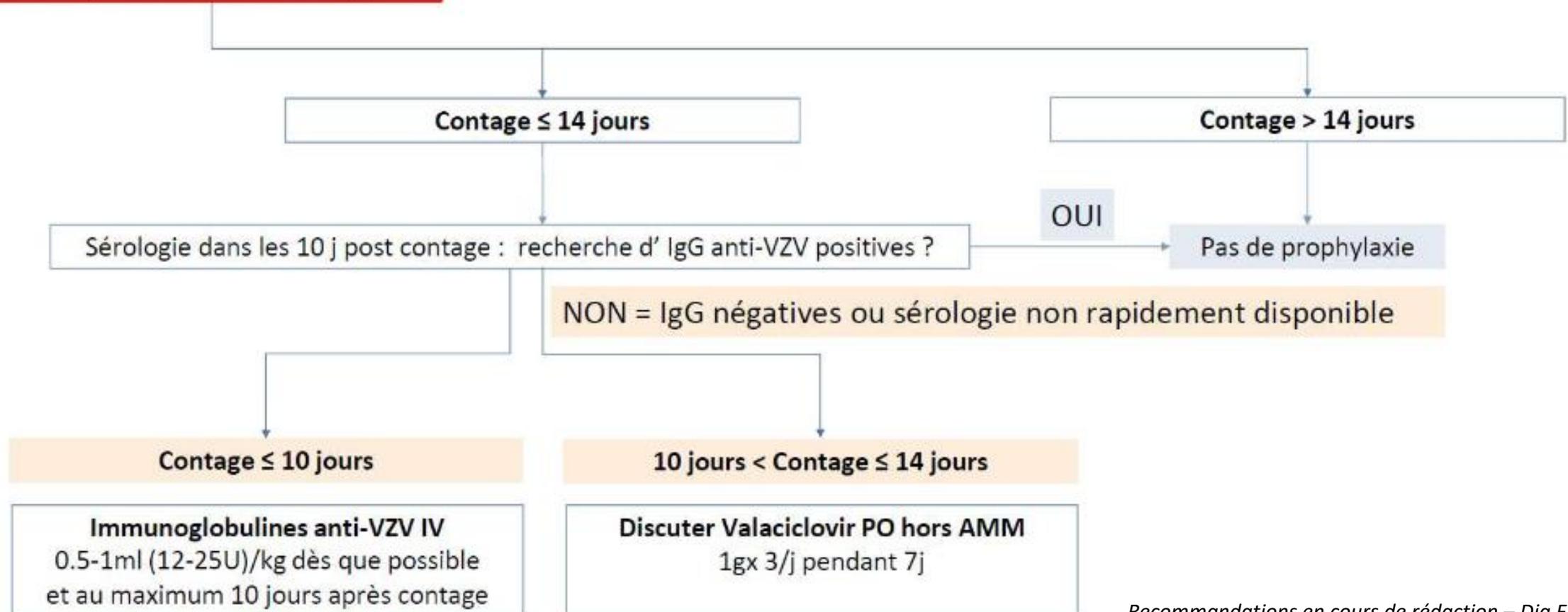
NON

Vaccination anti-varicelleuse post exposition contre-indiquée pendant la grossesse



# Exposition au VZV et grossesse

## 3. De quand date le contage ?





# Exposition au VZV et grossesse

Ig anti VZV uniquement  
Pas d'IG polyvalentes



# Exposition au VZV et grossesse

## Indications du VALACICLOVIR (hors AMM)

- Indisponibilité des Ig anti VZV
- CI des Ig anti VZV (HS / déficit connu en IgA avec AC anti IgA)

VALACICLOVIR à débiter  
APRES 7 jours de contage  
MAX 14 jours après contage

CONTAGE >14jours : pas de traitement  
CONTAGE >37SA : pas de données sur déclenchement



# Exposition au VZV et grossesse

## Informez la patiente

RISQUE D'ECHEC des Ig / du VALACICLOVIR

Consulter en urgence +++

⇒ Si Fièvre

⇒ Si éruption

Vaccination  
POST PARTUM

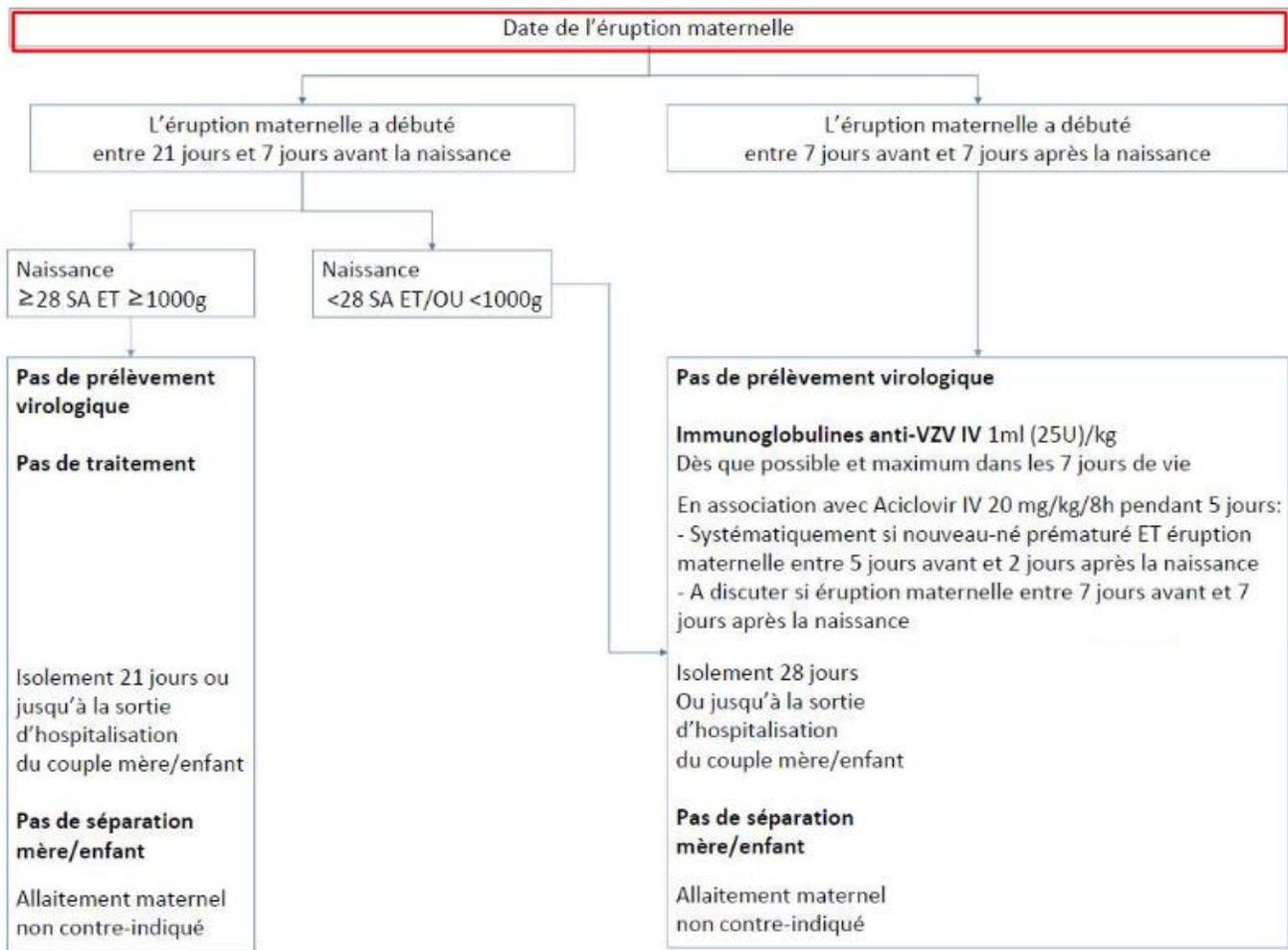
+++++



# Varicelle néonatale -

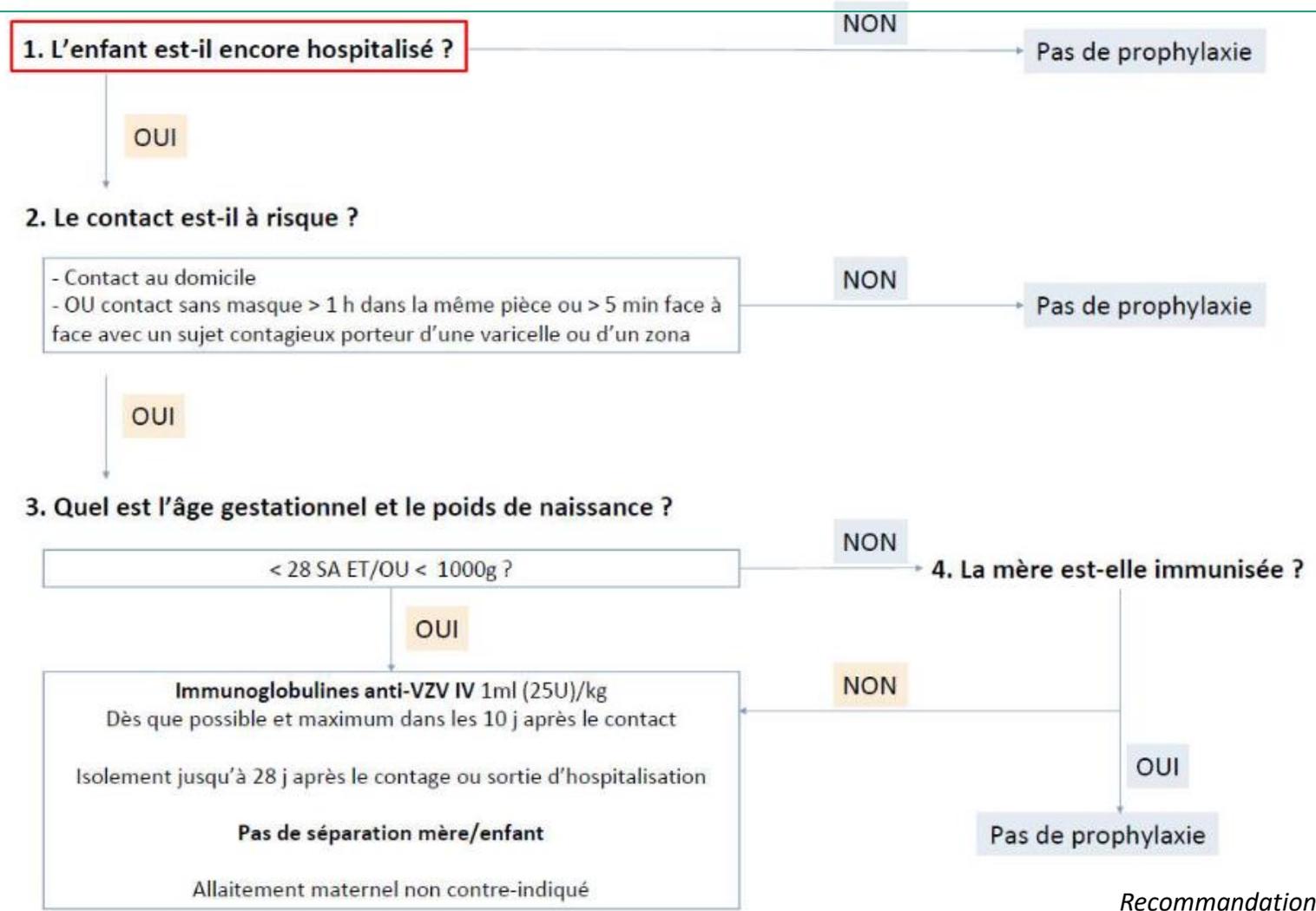
Nné exposé à varicelle maternelle [3sem - naissance -7 jours]

Nné  
asymptomatique



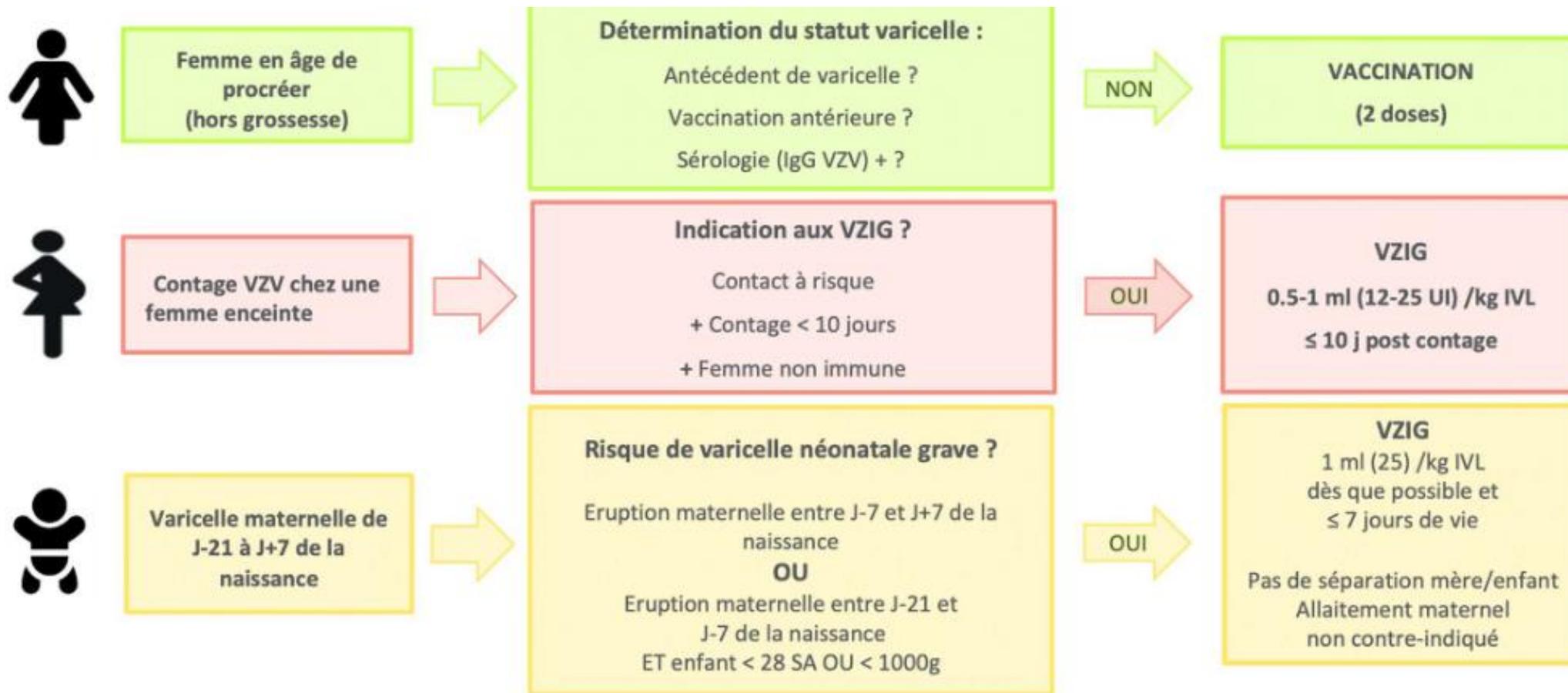


# Contage post natal





# VZV et grossesse – up to date de toutes les situations





# Zona – clinique de l'immunocompétent

- Prodromes:
  - douleur neuropathiques, hyperesthésie +++
- Rash vésiculaire
  - localisé, prurigineux, unilatéral,
  - dans un ou plusieurs dermatomes sensitifs
- Guérison : 2 à 6 semaines





# Zona de l'immunodéprimé

## **Incidence plus élevée quand déficit de l'immunité cellulaire:**

- patients d'onco-hématologie :
  - 25-50% des patients dans la 1ere année après greffe de moelle,
  - 27% au cours du Hodgkin
- patients transplantés d'organe solide :
  - risque de 5%-17% majoritairement dans la première année
- patients infectés par le VIH (en particulier si CD4 bas)
- traitements immunosuppresseur pour maladies inflammatoires chroniques



# Zona – clinique de l'immunodéprimé

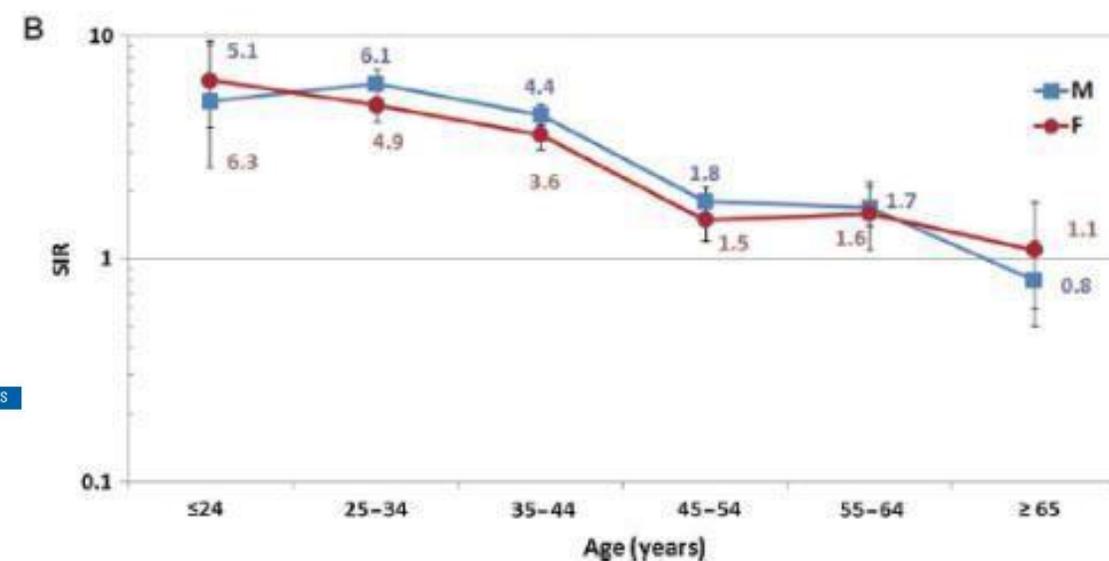
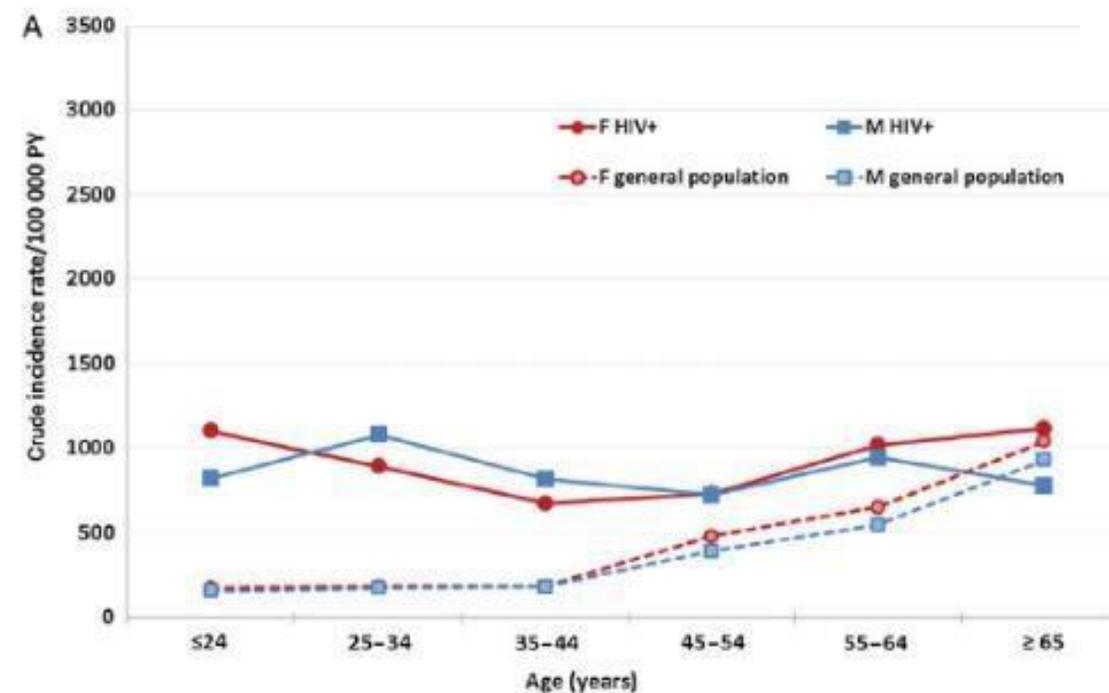
- Rash + extensif, plusieurs dermatomes
- Durée + longue
- Atteintes pulmonaires, hépatiques, SNC
- Atteintes d'organe SANS atteinte cutanée
- Atteinte cutanées persistantes, virémie prolongée
- Rétinites





# Zona PVVIH

- Sur-risque de zona
  - chez les PVVIH
  - Avant 65ans



MAJOR ARTICLE HIV/AIDS

Incidence of Herpes Zoster in HIV-Infected Adults in the Combined Antiretroviral Therapy Era: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort

Sophie Grabar,<sup>1,2,3,4</sup> Pierre Tattevin,<sup>5</sup> Hana Selinger-Lemoine,<sup>1,2</sup> Arnaud de La Blanchardiere,<sup>6</sup> Pierre de Truchis,<sup>7</sup> Christian Rabreau,<sup>8</sup> David Rey,<sup>9</sup> Vincent Daneluzzi,<sup>10</sup> Samuel Ferret,<sup>11</sup> Anne-Sophie Lascoux,<sup>12</sup> Thomas Hanslik,<sup>13</sup> Dominique Costagliola,<sup>1,2</sup> and Odile Launay<sup>14</sup>; for the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4 Cohort)\*



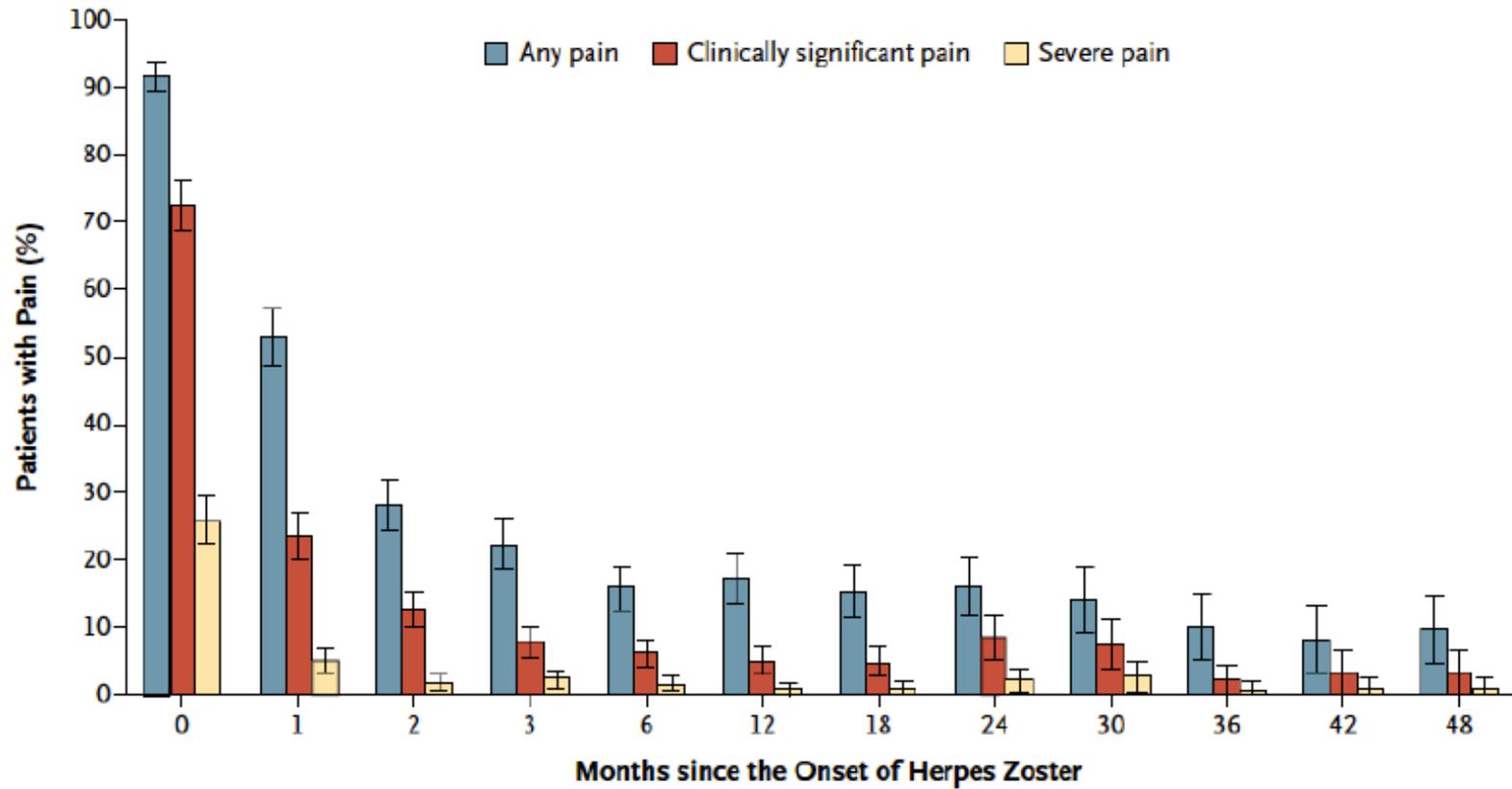
# Complications du zona

- Douleur neuropathiques persistante : 5 à 10% des patients Risque augmente avec âge et IS : 50 à 60% chez les + de 60 ans
- Zona ophtalmique : si zona V1 +++
- Nécrose rétinienne
- Paralysie faciale (Sd de Ramsay Hunt)
- Myélite, encéphalite, vascularite cérébrale...





# Douleurs post zostériennes





# Traitement zona chez l'immunocompétent

1. >50 ans

## 2. <50ans et FR de douleurs PZ

Douleur sévère

Gravité éruption

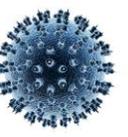
Prodromes algiques avant phase éruptive

## 3. Zona ophtalmique

-Douleurs PZ fréquentes

-50% complications OPH

Vs 20-30 % si ttt



# TTT - immunocompétent

Adulte « sains » : traitement si >50 ans ET dans les 72h

- V-ACV 1000x3 (AMM)
- Pdt 7 jours

Zona ophtalmique

- V-ACV 1000x3 (AMM)
- Pdt 7 jours



# TTT- immunodéprimés

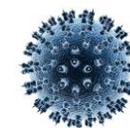
V-ACV 1000x3  
-7 jours min :

Tableau non compliqué  
Eruption monométamérique  
Zona OPH non sévère (kératite superficielle)

ACV IV 1-15mg/kg/8h  
>14 jours:

Atteinte neurologique  
Uvéite  
Rétinite nécrosante

IMMUNODEPRESSION  
=  
TTT DE TOUT ZONA



# Traitement des douleurs post zostériennes

Agent	Average Effective Dose in Clinical Trials	Starting Dose	Dose Adjustment	Number Needed to Treat (95% CI) <sup>†</sup>	Side Effects	Precautions
<b>Topical treatments</b>						
Lidocaine patch	5%; up to 3 patches/day	Maximum of 3 patches/day for a maximum of 12 hr		2.0 (1.4–3.3) <sup>20</sup>	Local erythema	
Capsaicin cream	0.075%; 4 applications/day	NA		3.3 (2.3–5.8) <sup>20</sup>	Pain on application, local erythema, rash	Avoid eyes and nose
Capsaicin patch	8%; application time of 30–90 min	NA		11.0 (6.1–62.0) <sup>22</sup>	Pain on application, local erythema, rash; systemic adverse events in <5% of study participants <sup>‡</sup>	
<b>Oral treatments</b>						
Gabapentin	2572 mg/day	100 mg 3 times daily	Increase each of the 3 daily doses by 100–300 mg every 3–7 days as tolerated; maximum dose is 1800 mg/day, but unlicensed dose of up to 3600 mg/day is used by some clinicians	4.4 (3.3–6.1) <sup>20</sup>	Sedation, dizziness, peripheral edema	Avoid in patients with renal insufficiency
Pregabalin	398 mg/day	50–75 mg twice daily	Increase to 300 mg daily after 3–7 days, then by an additional 150 mg daily every 3–7 days as tolerated, to a maximum dose of 600 mg daily	4.2 (3.4–5.4) <sup>20,23</sup>	Same as with gabapentin	Same as with gabapentin
Tricyclic antidepressants (off-label use)	Amitriptyline, 95 mg/day; or nortriptyline, 122 mg/day	10–25 mg at bedtime	Increase by 10–25 mg every 3–7 days as tolerated to 75–150 mg/day with caution as side effects permit; if blood level of active drug and its metabolite is >100 ng/ml, continue dose adjustment very cautiously	2.6 (2.1–3.5) <sup>20</sup>	Sedation, dry mouth, blurred vision, weight gain, urinary retention	Avoid in patients with cardiac disease, glaucoma, or seizure disorder; avoid concomitant use of tramadol
Morphine and oxycodone	Morphine, 90 mg/day; oxycodone, 45 mg/day	5–15 mg every 4 hr as needed	After 1–2 wk, convert total daily dose to long-acting opioid and continue short-acting formulation as rescue medication	Morphine, 2.8 (2.0–4.6) <sup>20</sup> ; oxycodone, 2.5 (1.7–4.4) <sup>20</sup>	Nausea, vomiting, constipation, drowsiness, dizziness, mood change, disorientation	There is risk of abuse and uncertainty over long-term effectiveness and safety <sup>§</sup>
Tramadol	298 mg/day	50 mg every 4–6 hr	Increase by 50–100 mg/day in divided doses every 3–7 days as tolerated, to maximum dose of 400 mg/day (300 mg/day in patients >75 yr of age)	4.8 (2.6–27.0) <sup>20</sup>	Nausea, vomiting, constipation, drowsiness, dizziness, seizures	Same as with morphine and oxycodone; also, avoid concomitant use of SSRIs, SSNRIs, tricyclic antidepressants



# Traitement préventif – vaccin zona

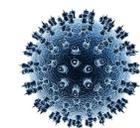
Adultes de 65 ans à 74 ans révolus  
Rattrapage entre 75 ans et 79 ans

CI chez l'immunodéprimé

Une dose

## **Zostavax®** **Commission de la transparence** **Avis 15 octobre 2014**

- SMR modéré
- ASMR mineure (IV)
- Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables
- Taux de remboursement proposé: 30%



# Vaccin zona sous unitaire : Shingrix

**Vaccin sous-unitaire adjuvanté - HZ/su**

Population cible : sujets de 50 ans et plus

Protéine recombinante  
**Glycoprotéine E (gE)**  
du VZV 50 micrograms

**Système Adjuvant AS01<sub>B</sub>**

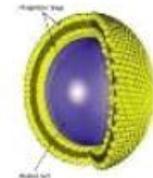
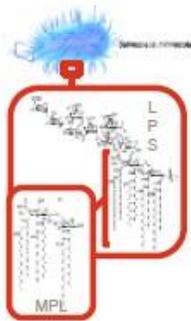
Réponse immunitaire spécifique

Améliore la réponse immunitaire de l'antigène

Vaccin inactivé  
=> OK ID°



MPL + Liposome + Saponine QS21



- Glycoprotéine E : la plus abondante du VZV
- Cible des réponses humorale et cellulaire
- Importante pour l'entrée du virus dans les cellules, la réplication virale et la propagation de cellule à cellule

- induit une forte réponse cellulaire (T CD4+ )
- Et humorale



Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine  
in Older Adults

**Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.\***

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy <sup>†</sup> % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period <sup>‡</sup> person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period <sup>‡</sup> person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
<b>Modified vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
<b>Total vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

