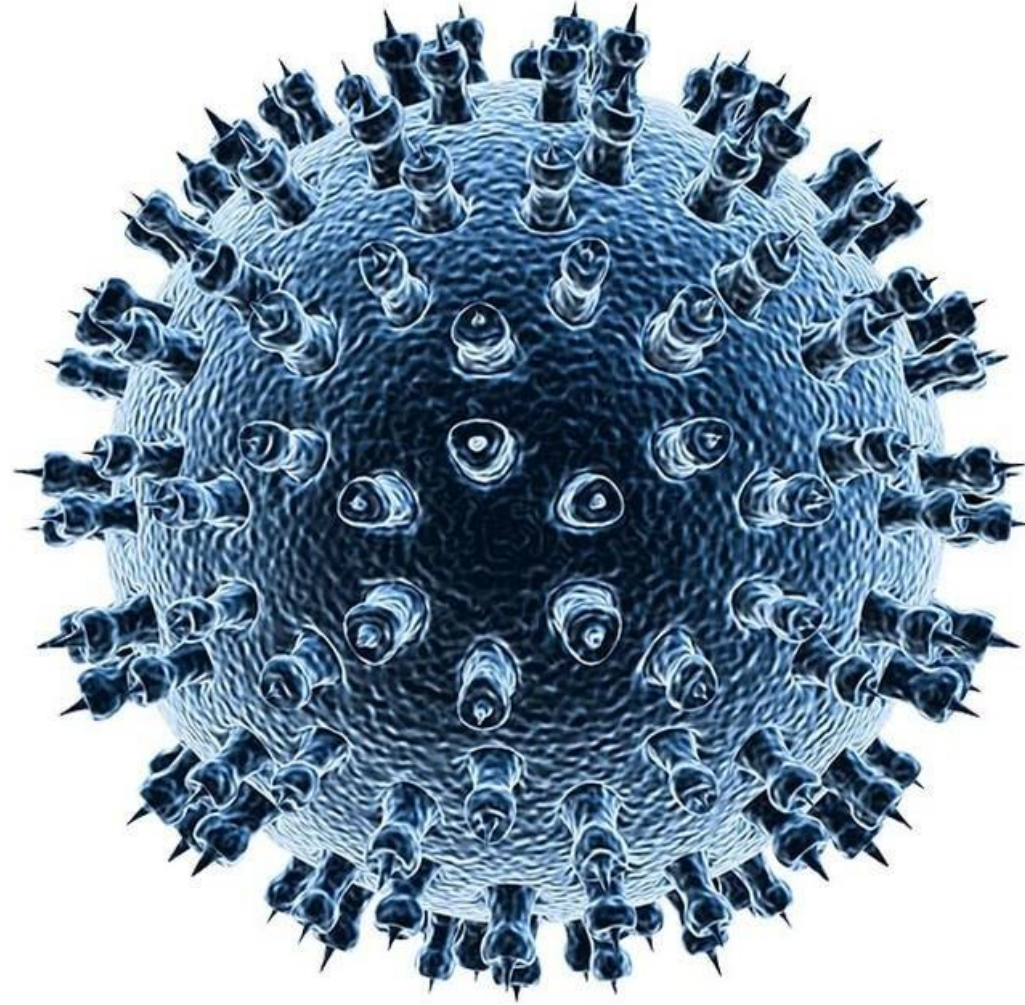
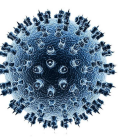


Université de Lille

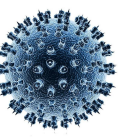
HSV



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

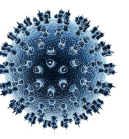
Pas d'incidence saisonnière

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^{ère} cause d'ulcération génitale

Sérologie corrélée à âge des premiers rapports sexuels

Facteurs de Risque :

Âge

Femmes

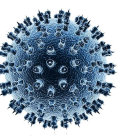
Milieus défavorisés

Bas niveau d'éducation

ATCD d'IST

Multiples partenaires sexuels

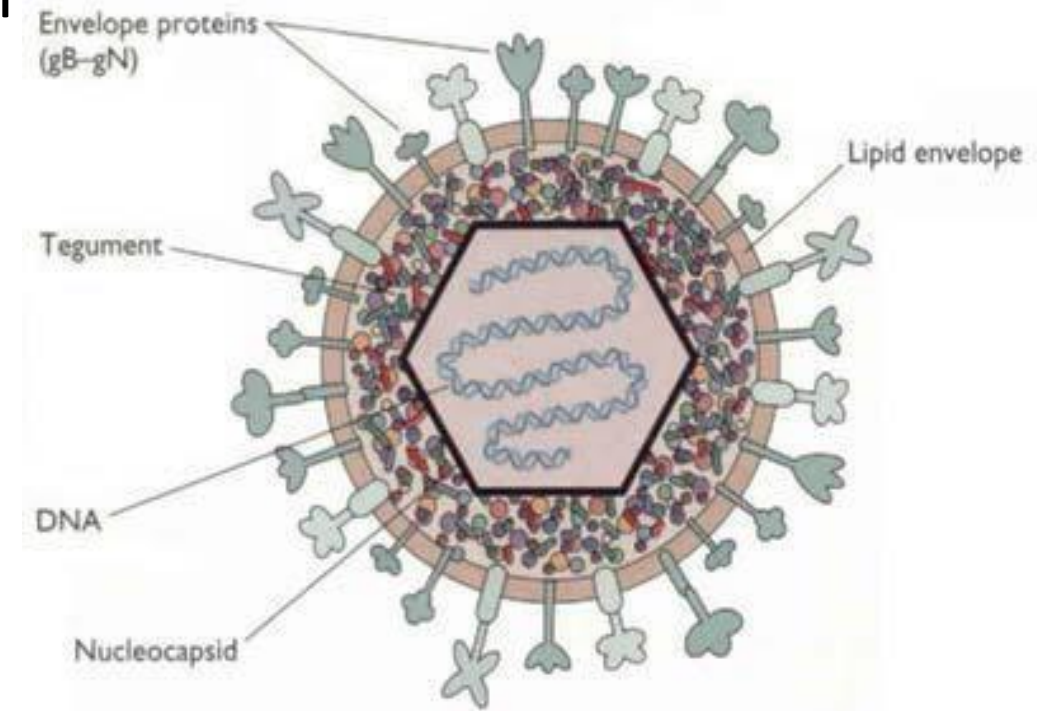




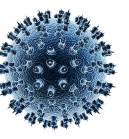
Virologie –

>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

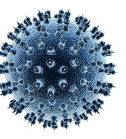
Par **contacts directs et étroits** via :

⇒ 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

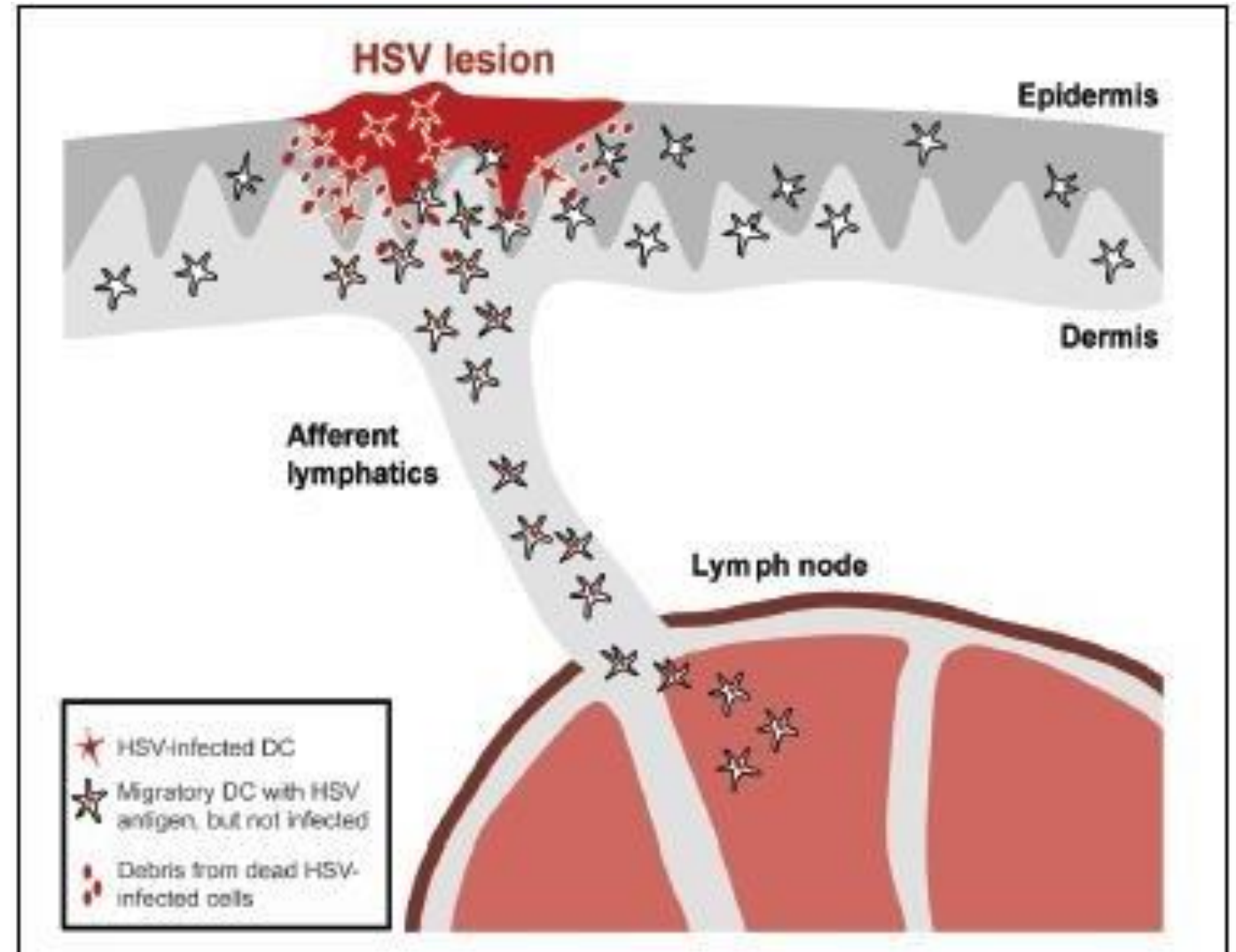
⇒PI: multiplication locale

Réponse innée non spé

⇒Contrôle réplication virale localement

⇒Infection des terminaisons nerveuses
des neurones sensitifs

⇒Acheminement des nucléocapsides
virales au corps cellulaires neuronaux

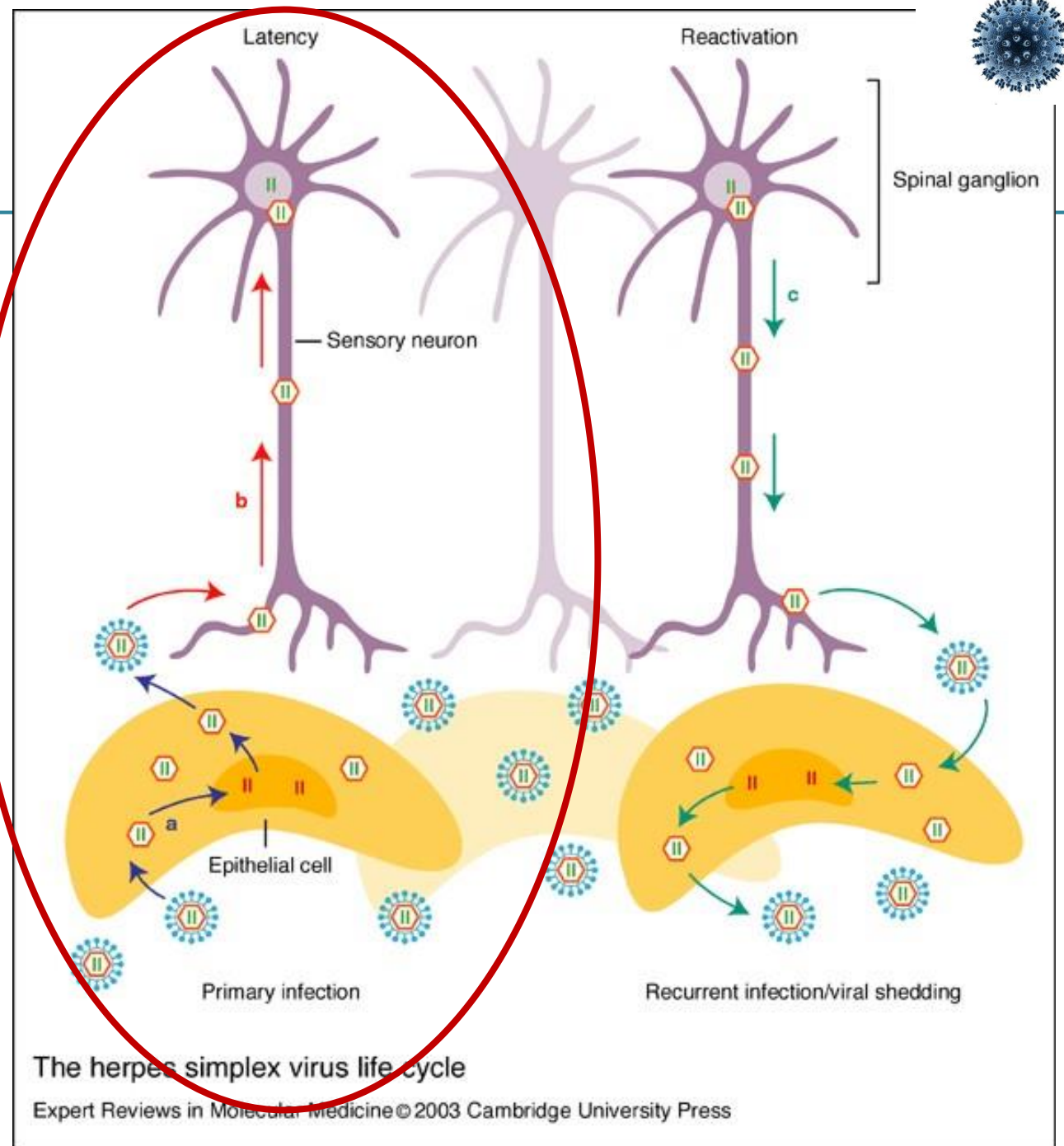


Physiopathologie - Latence

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

⇒ Pas de production de virion

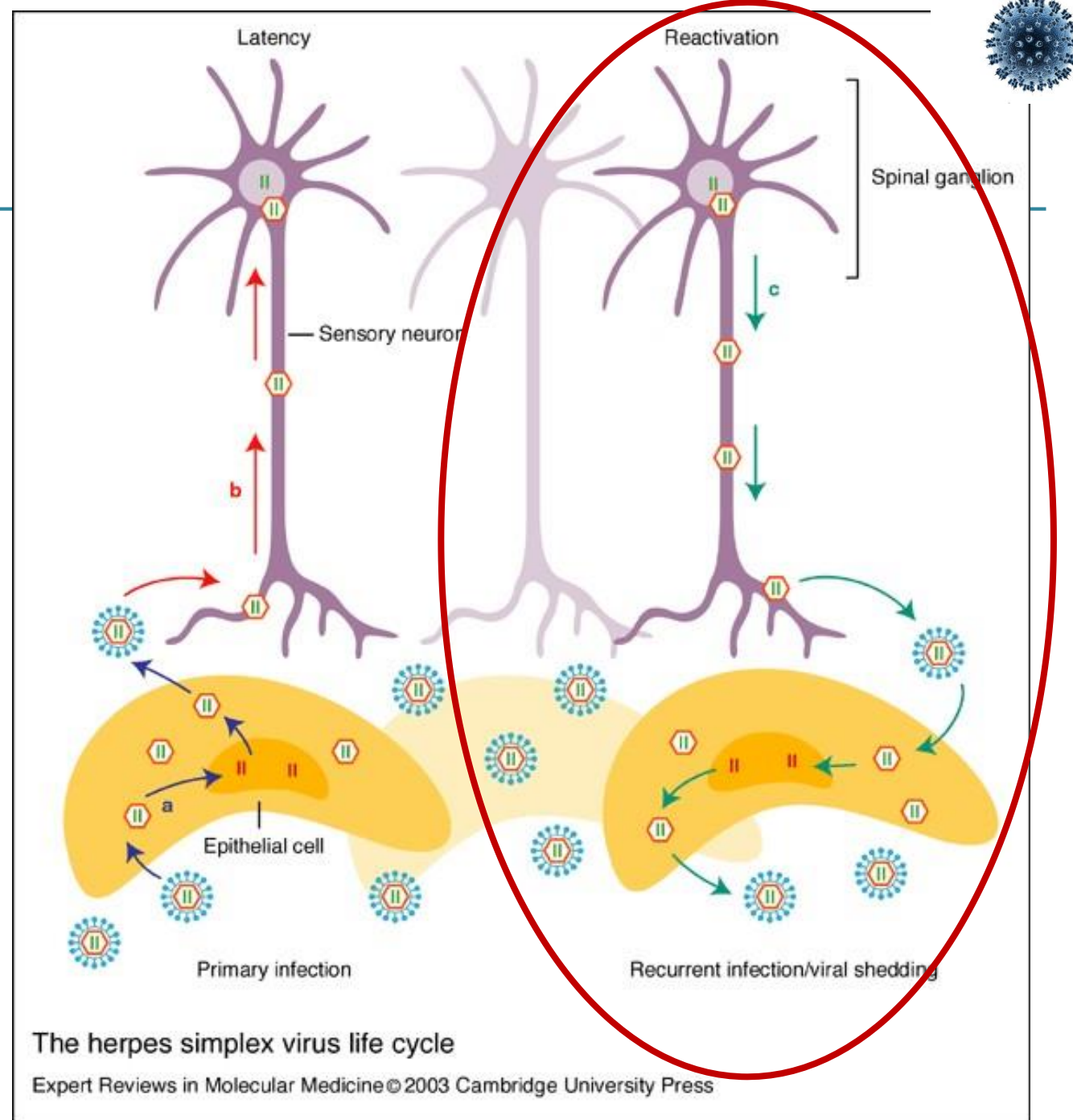
⇒ **Échappement** au système immunitaire

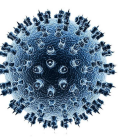


Physiopathologie - Réactivation

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

⇒ Transport virus vers territoire
cutanéomuqueux correspondant



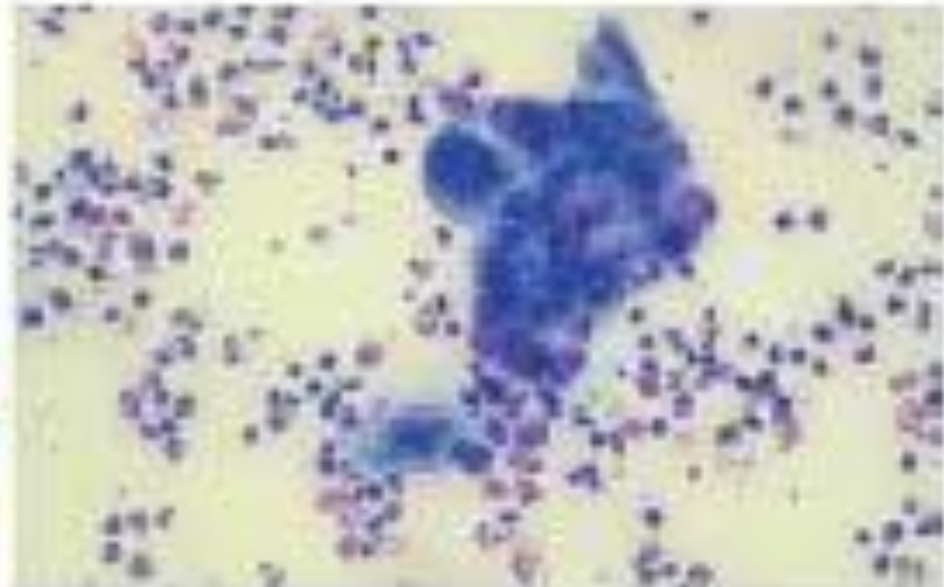
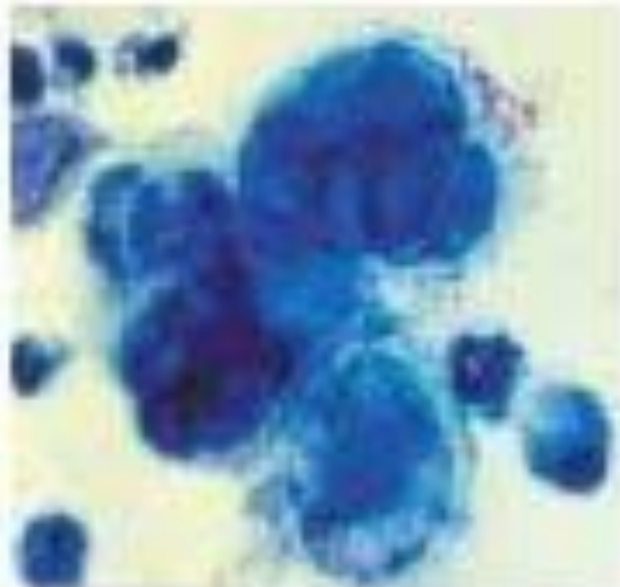


Méthodes diagnostiques

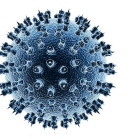
Cytodiagnostic de Tzanck : détection antigénique

Antigen detection

Tzanck smear



Multinucleated giant cells



Culture

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

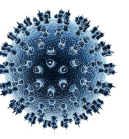
Une culture négative n'élimine pas une infection herpétique (ou VZV)

Sensibilité diminue avec :

Lésions anciennes

Crouteuses

Récurrence+++



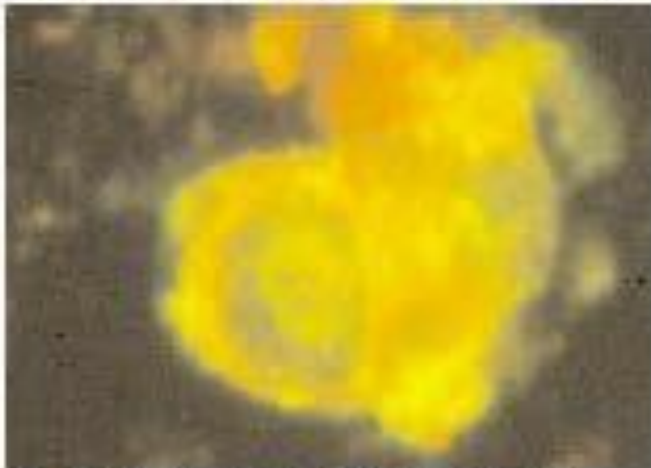
Immunofluorescence

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

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

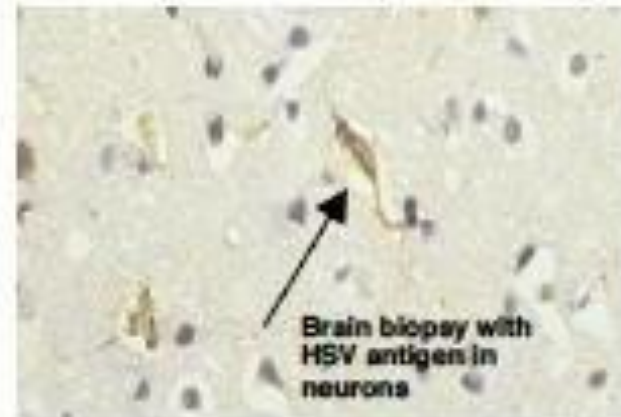
⇒ Rapide, peu coûteux, spécifique

Direct fluorescent antibody (DFA) stain

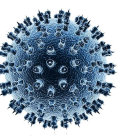


Multinucleated giant cell staining positive with FITC anti-HSV antibody

Immunohistochemistry – immunoperoxidase stain



Brain biopsy with HSV antigen in neurons



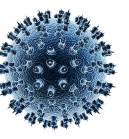
PCR

« nouveau Gold standard »

Détection de l'ADN d'HSV + Typage

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

LCR : Méningoencéphalite herpétique

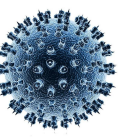


Sérologie

⇒ 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



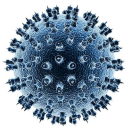
Source : Fatahzadeh J Am Acad Dermatol 2007

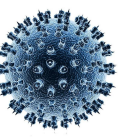


Source : Traité de Virologie Médicale, JM Huraux et al. - Editions ESTEM 2003



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

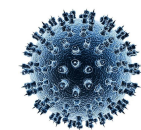
Clinique

- moins sévère
- plus localisée
- plus courte

Prodromes

Vésicule en bouquet

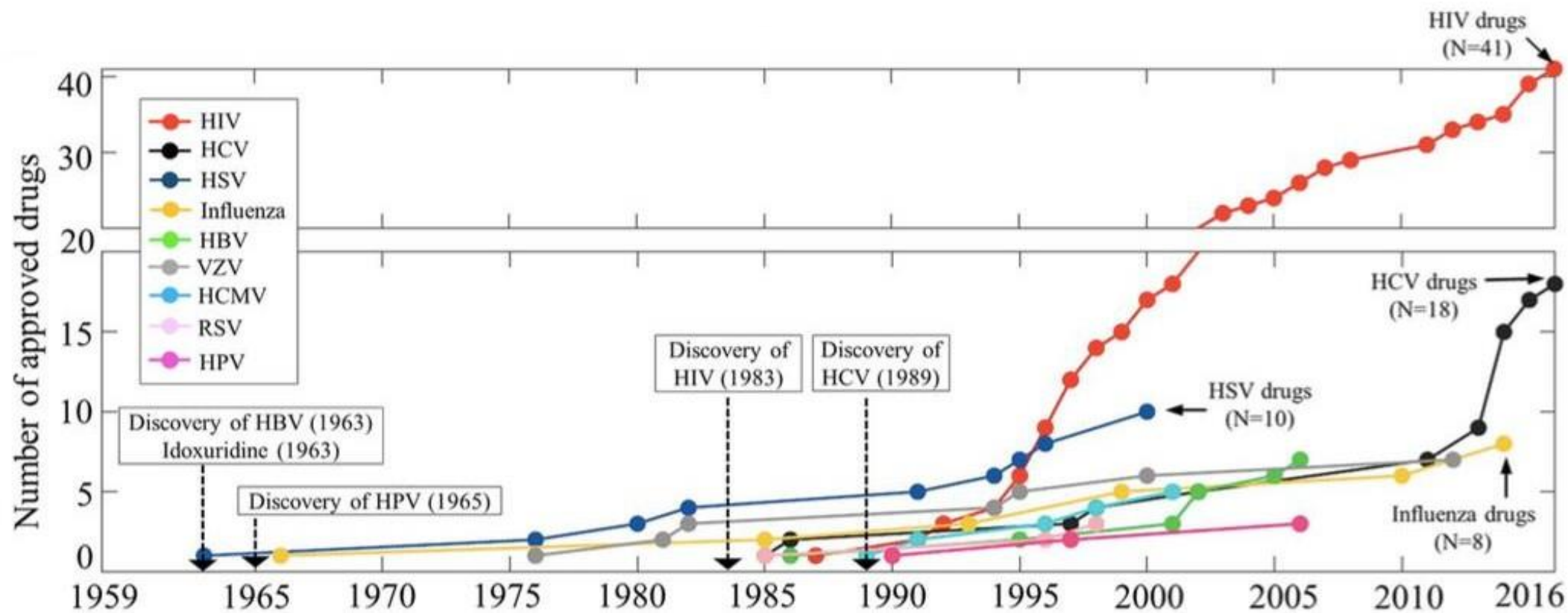
Guérison <2 semaines



Traitements

Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years

Erik De Clercq,^a Guangdi Li^{a,b}



Traitements

Aciclovir

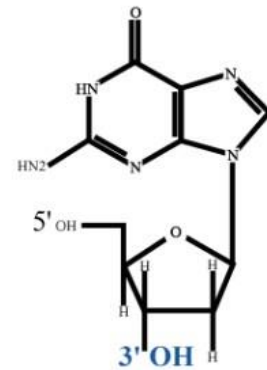
- Actions sur HSV, VZV, (EBV)
- Transformé par la thymidine kinase virale
- Élimination rénale

Valaciclovir

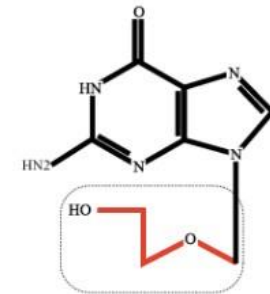
- Ester ACV + L-valine : prodrogue
- Meilleure biodisponibilité de 55% vs 15-20% pour ACV

ACICLOVIR (ACV) : structure chimique

Analogue acyclique de la désoxyguanosine



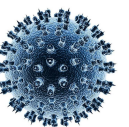
Guanosine
nucléoside naturel

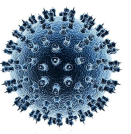


Pas de 3' OH
AcycloGuanosine
nucléoside acyclique
ou **Aciclovir (ACV)**

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

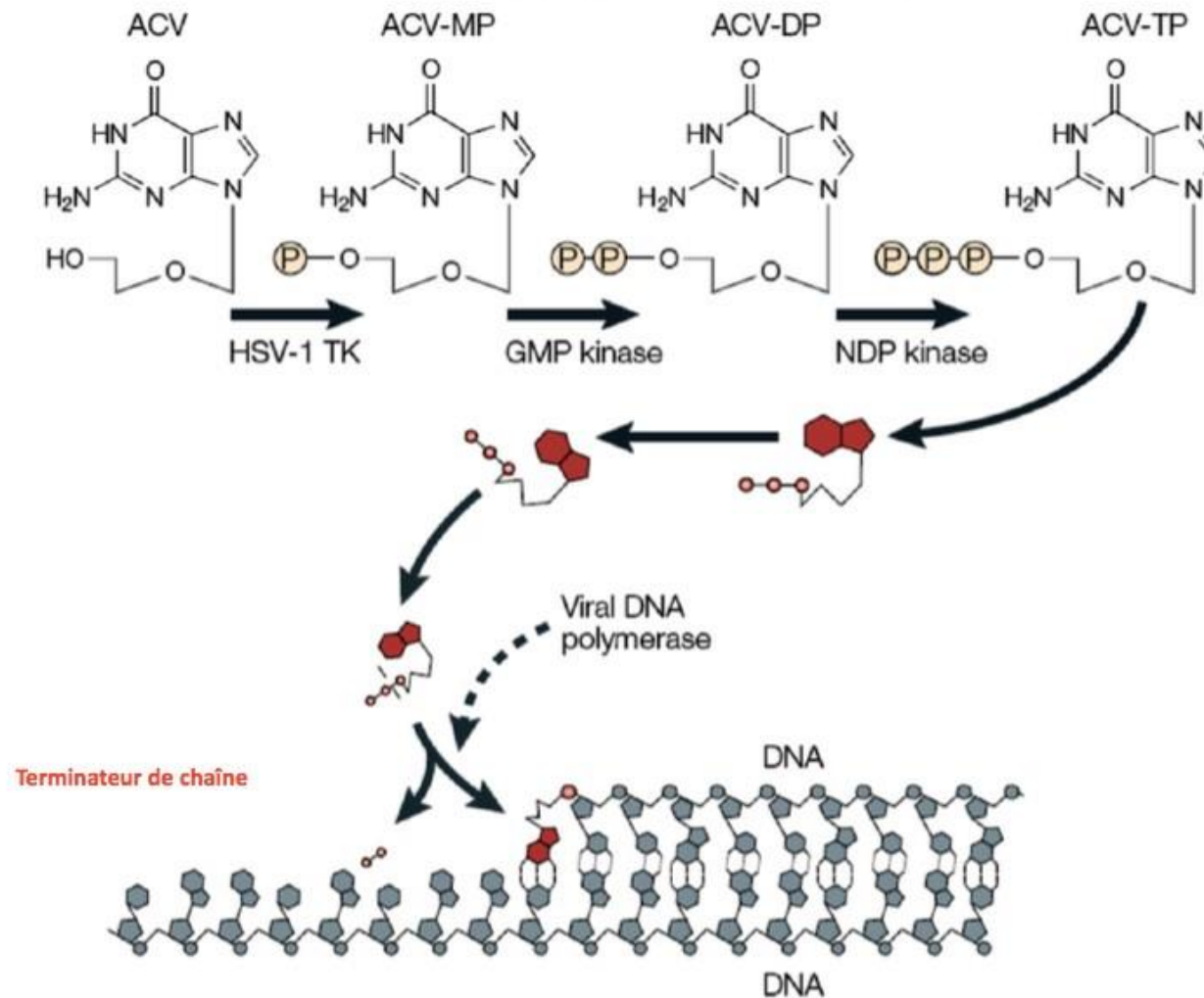
Spectre d'activité :
Virus herpes simplex (HSV-1 et HSV-2)
Virus de la Varicelle et du Zona (VZV)

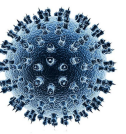




Mécanisme action-Aciclovir

ACICLOVIR (ACV) : mode d'action





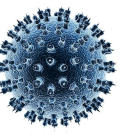
Aciclovir

- **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

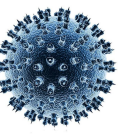
- **Résistance acquise :**

- <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**

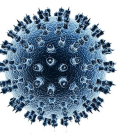
- Probénécide
- Théophylline

- **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 :

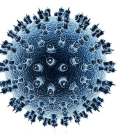
⇒ Prophylaxie des infections et maladies à CMV

⇒ après transplantation d'organe

⇒ à doses élevées

⇒ si CI valganciclovir

2 g x 4/24h PO, 90 jours



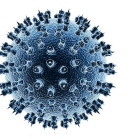
Valaciclovir

- **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 :

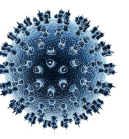
Gingivostomatite / forme génitale

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 :

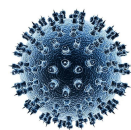
Herpes génital :
V-ACV 1000mg*2/j 7-10j (A1)

Si sévère
ACV IV 5mg/kg/8h

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

Encéphalite
ACV 10mg/kg/8h
21j

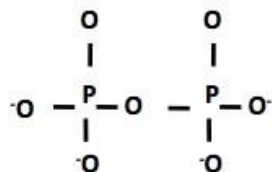
Résistance à ACV
⇒ **FOSCARNET 90mg/kg*2/j**
⇒ Atteinte cutanée :10J
⇒ Viscérale : 14j



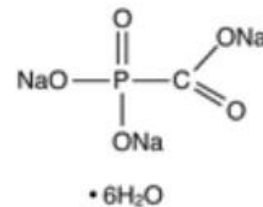
Foscavir

FOSCARNET (FOS) : structure chimique

Sel trisodé d'acide phosphonoformique

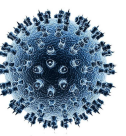


Pyrophosphate naturel



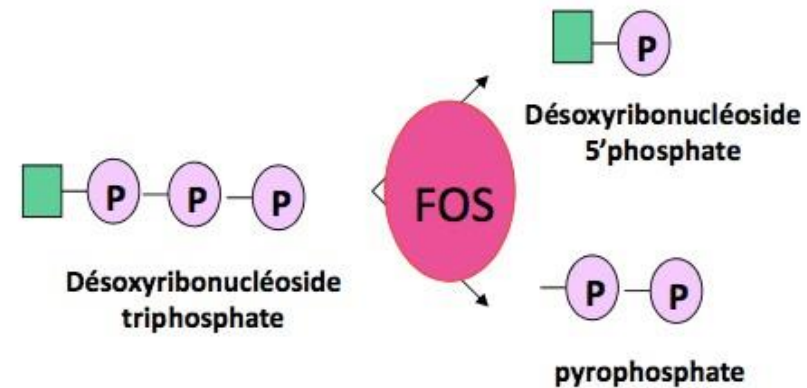
Foscarnet

Spectre d'activité :
Herpèsvirus

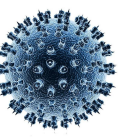


Foscavir

FOSCARNET (FOS) : mode d'action

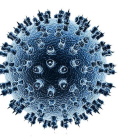


Fixation compétitive et sélective sur le site de liaison du résidu pyrophosphate présent sur l'ADN polymérase virale



Foscavir - indications

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

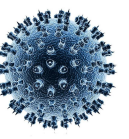


Foscavir -posologie

- 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)

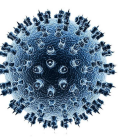
✓ Céphalées, Paresthésies des extrémités, Troubles du comportement (agitation, anxiété, confusion, nervosité), Vertiges, Convulsions, Mouvements anormaux

✓ **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

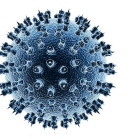
Diminution des complications : kératite herpétique et cécité+++

Diminution de l'excrétion virale = de la contagiosité

Eviction des facteurs déclenchant :



Traitement prophylactique avant un facteur déclenchant?

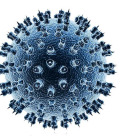


Encéphalite herpétique- épidémiologie

Adulte

Pic : 40-50 ans

HSV1 = étiologie la plus fréquente de encéphalites infectieuses en France



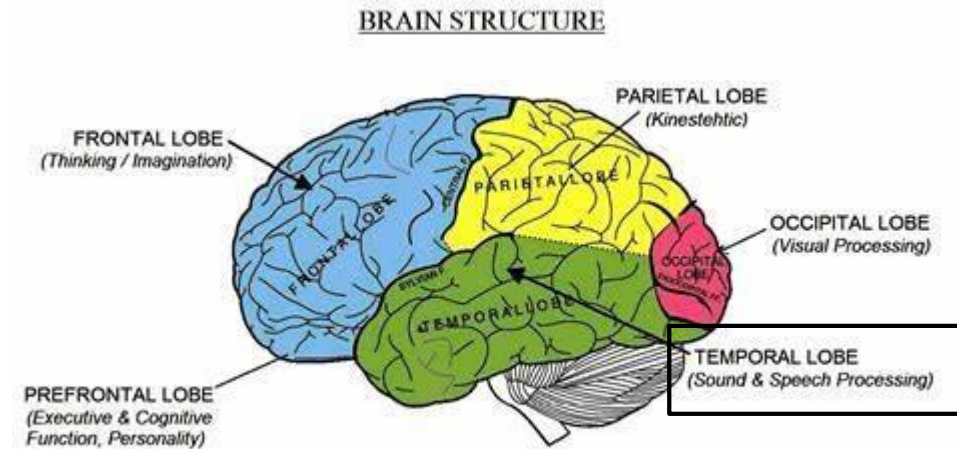
Encéphalite herpétique - localisation

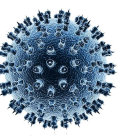
Multiplication intracérébrale du virus

Lobe temporal

Foyer de **nécrose hémorragique**

=> Encéphalite aiguë nécrosante herpétique





Encéphalite herpétique- clinique

➤ Brutal

➤ Fièvre



➤ Puis signes neurologiques progressifs :

➤ Céphalées

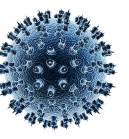
➤ Troubles du comportement

➤ Aphasie

➤ Paralysies

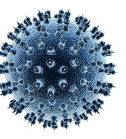
➤ Crises convulsives

➤ 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

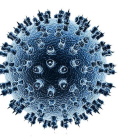
Durée

14 jours chez l'IC

21 jours chez l'ID

Contrôle PL

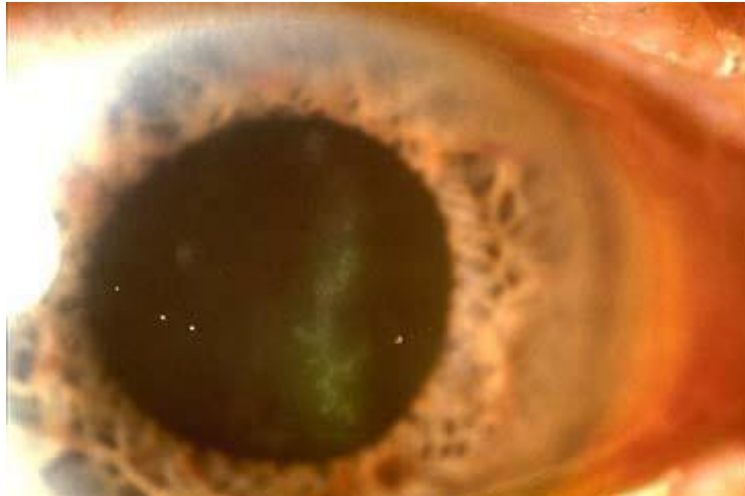
- NON si évolution FAVORABLE
- A 14 jours si défavorable
 - PCR sur LCR
 - Si positive => TTT 21jours
 - AC sur LCR
 - +- dosage/ recherche de R



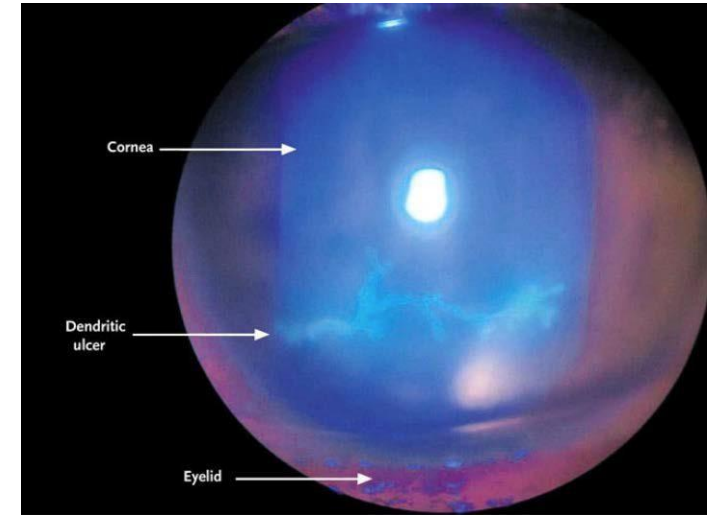
Kératite herpétique



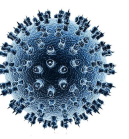
Stanzel Ophthalmic Epidemiol 2014; Teng N Eng J Med 2008



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

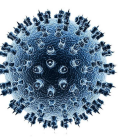


Teng N Eng J Med 2008



Kératite herpétique - traitement

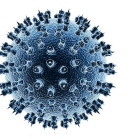
- Topique : Trifluorothymidine 1%, gel acyclovir 3%, ganciclovir
- Peu sévère :
V-ACV po
- Si kératite profonde, uvéite, rétinite :
ACV IV+++
- Si cécité
greffe cornéenne...



Herpes néonatal

3/100000 en France

HSV2 : 2/3



Herpes néonatal

3/100000 en France

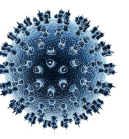
HSV2 : 2/3

⇒ 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) /
transmembranaire

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

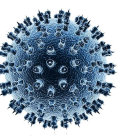
⇒**Post natale** : entourage avec atteinte orofaciale

⇒Formes clinique

⇒Cutanéomuqueuse

⇒Neurologique

⇒systémique



Herpes néonatal

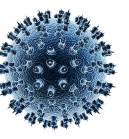
Prévention

⇒ Education sexuelle : 3^{ème} trimestre ++

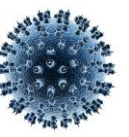
⇒ Locale : désinfection de la filière génitale au moment du travail

⇒ Césarienne

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



VZV

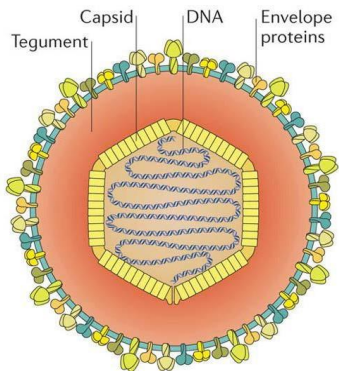


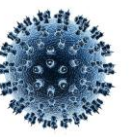
Physiopathologie

Famille des *Herpès virus*

ADN bicaténaire, enveloppé

Virus **dermo-neurotrophe**





Physiopathologie

Famille des *Herpès virus*

ADN bicaténaire, enveloppé

Virus **dermo-neurotrophe**

Primo Inf°

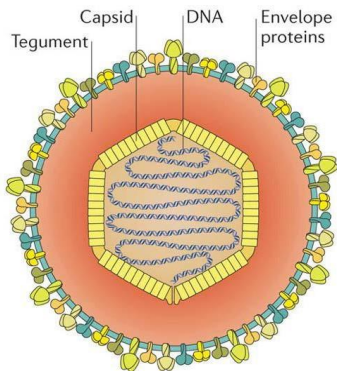
- Varicelle

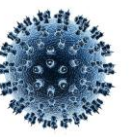
Latence

- Gg°
sensitif

Récurrence

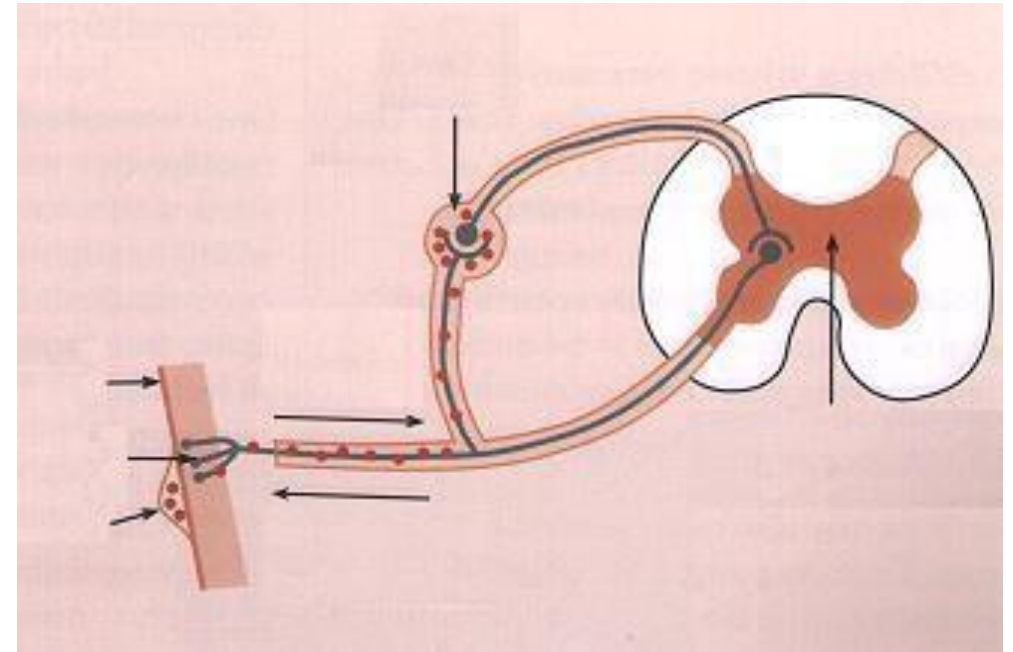
- Zona
- Souvent 1 fois

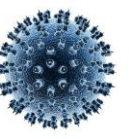




Physiopathologie

- 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:**

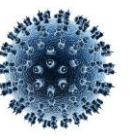
- Blocage de la pénétration des virions dans la cellule
- destruction des cellules infectées par le virus

- **Immunité cellulaire :**

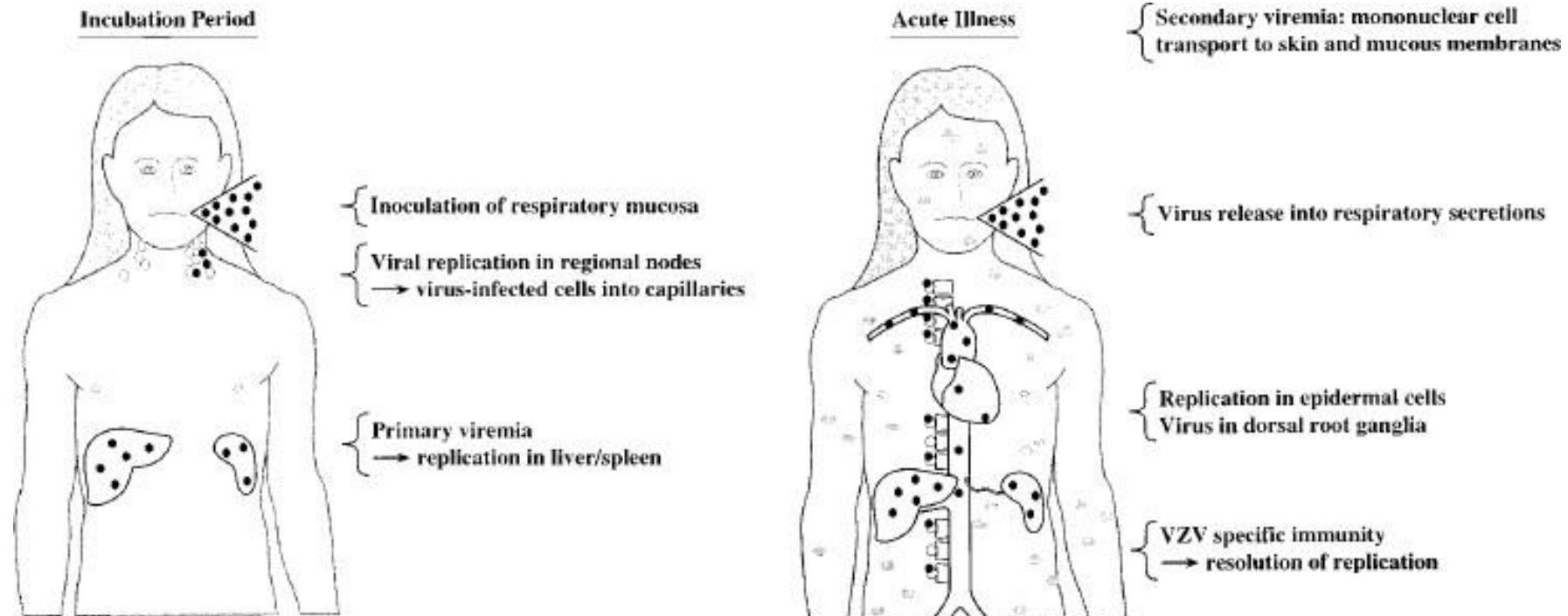
- limiter l'infection,
- contrôler les réactivations endogènes
- prévenir le zona

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

LT cytotoxiques



Histoire naturelle



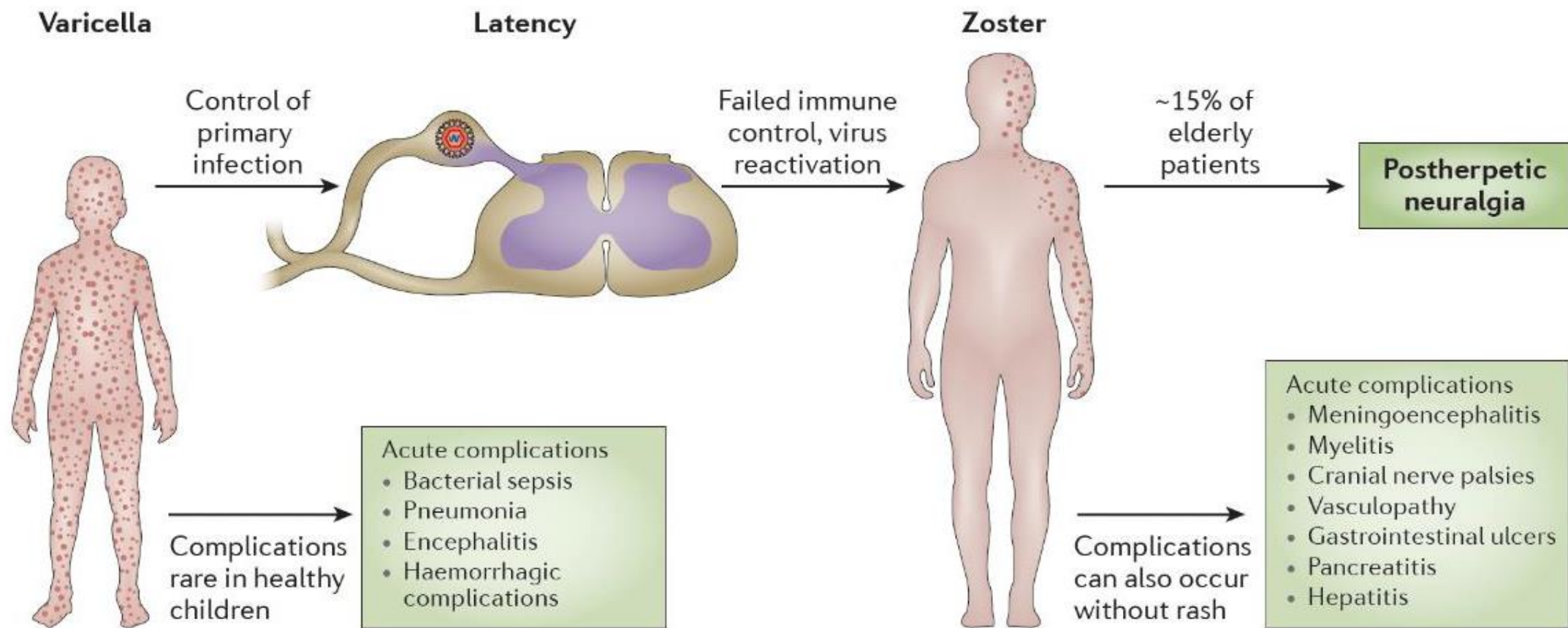
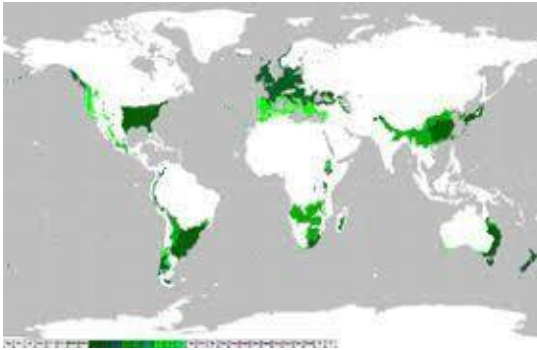


Figure 1 | **Different phases of varicella zoster virus infection.** Primary infection with varicella zoster virus (VZV) in susceptible individuals causes varicella, which usually is harmless in healthy children whose immune system controls the infection. VZV establishes latency in ganglionic neurons, and reactivation of viral replication and spread of the virus to the skin innervated by these neurons causes zoster. Increasing age and compromised immune function are risk factors for complications of VZV infections. However, some of these complications, such as postherpetic neuralgia, can also occur without these predisposing factors.

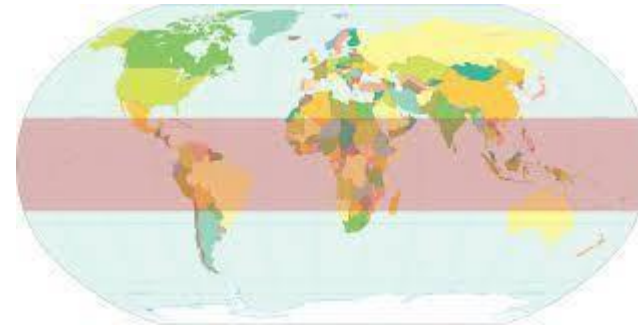
Epidémiologie - VZV

Distribution virale mondiale MAIS \neq incidence



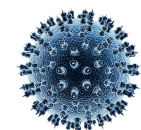
=> Pays tempérés

- 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

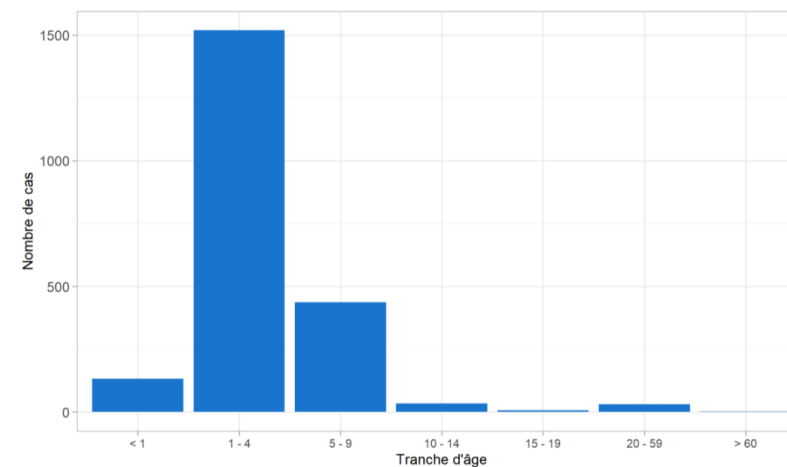


Figure 12.4 : Distribution des cas de varicelle déclarés par les médecins généralistes Sentinelles selon l'âge en 2021

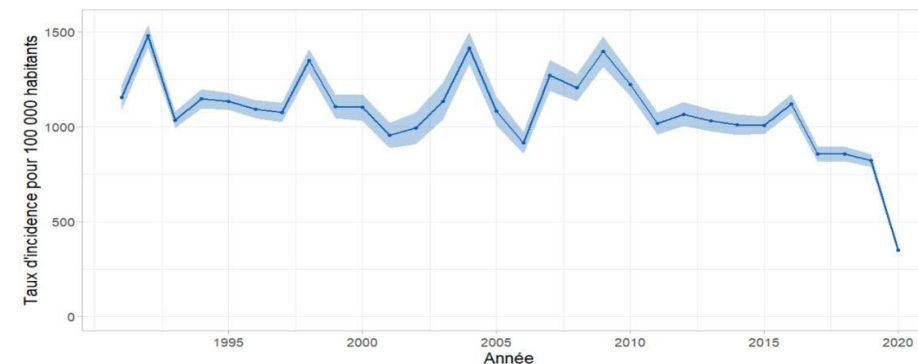


Figure 12.2 : Évolution du taux d'incidence annuelle des cas de varicelle vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine de 1991 à 2020 (intervalle de confiance à 95%)

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

2022 : taux incidence annuels les + hauts à partir de 50 ans :
>500cas / 100000 habitants
Age médian de 65ans
69% des cas âgés de 50 à 69ans

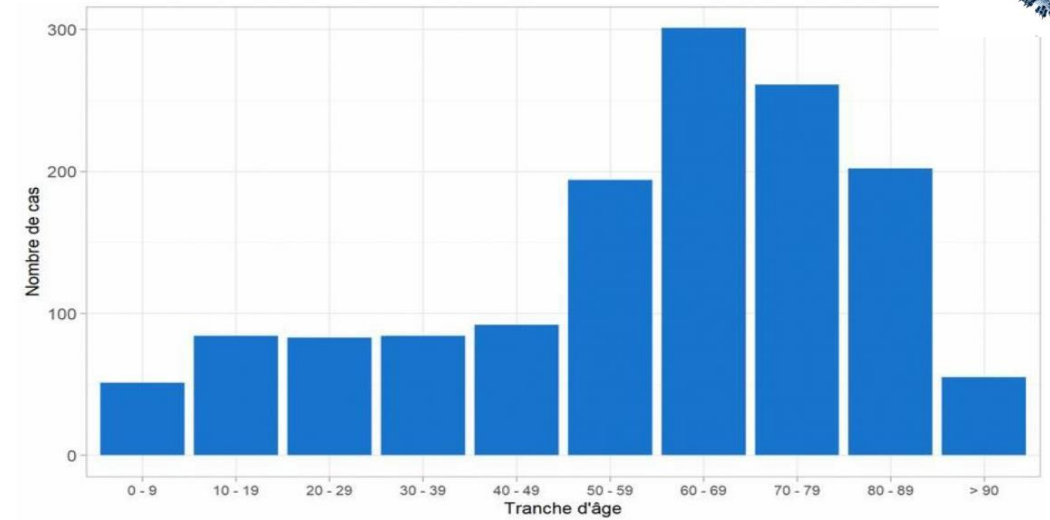
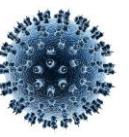
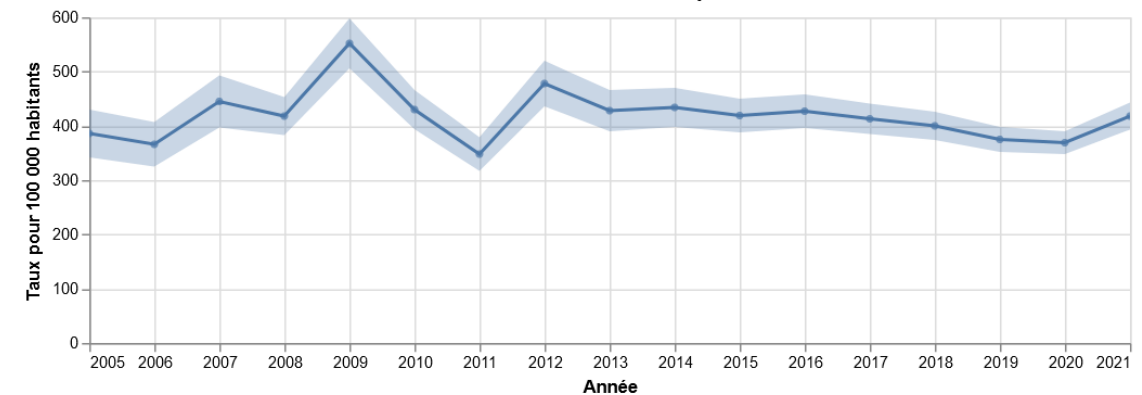


Figure 13.3 : Distribution des cas de zona déclarés par les médecins généralistes Sentinelles selon l'âge en 2020

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

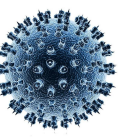


Année vue d'ensemble de la période de surveillance (zone sélectionnable)

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?

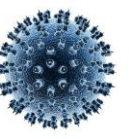
- Douleurs post zoosteriennes
 - **10-20% des cas de zona**
 - Risque augmente avec l'âge



Clinique - Varicelle

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



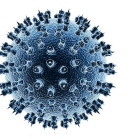


Diagnostic

- Clinique +++



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



Complications de la varicelle – pour qui?

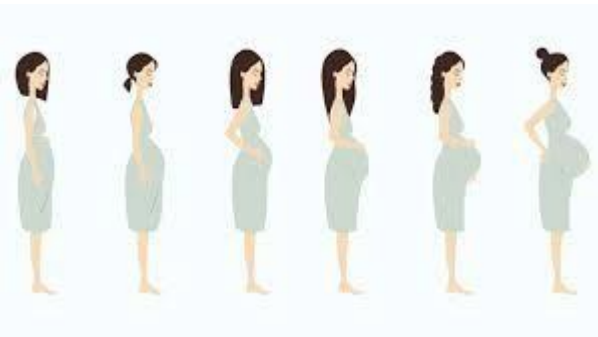


<6mois



Adultes

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

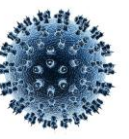


Femmes enceintes



Immunodépression

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

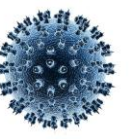


Complications de la varicelle

Surinfections bactériennes

Staph. aureus, Strepto. pyogenes

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



Complications de la varicelle

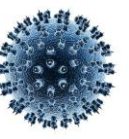
Surinfections bactériennes

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

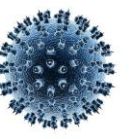
Atteintes pulmonaires

(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

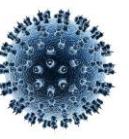
Hépatiques

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

Neurologiques

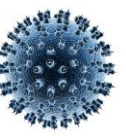
+ fréquent si < 5 ans ou > 20 ans

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

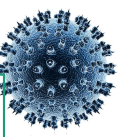
- Antipyrétique
- Prurit : antiH1 sédatifs
- Douche (>bains) eau tiède-savon dermatologique
- Prévention surinfection : chlorhexidine, hexomédine
- PAS d'AUTRES TOPIQUES (crèmes, ATB, talc...)



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 :

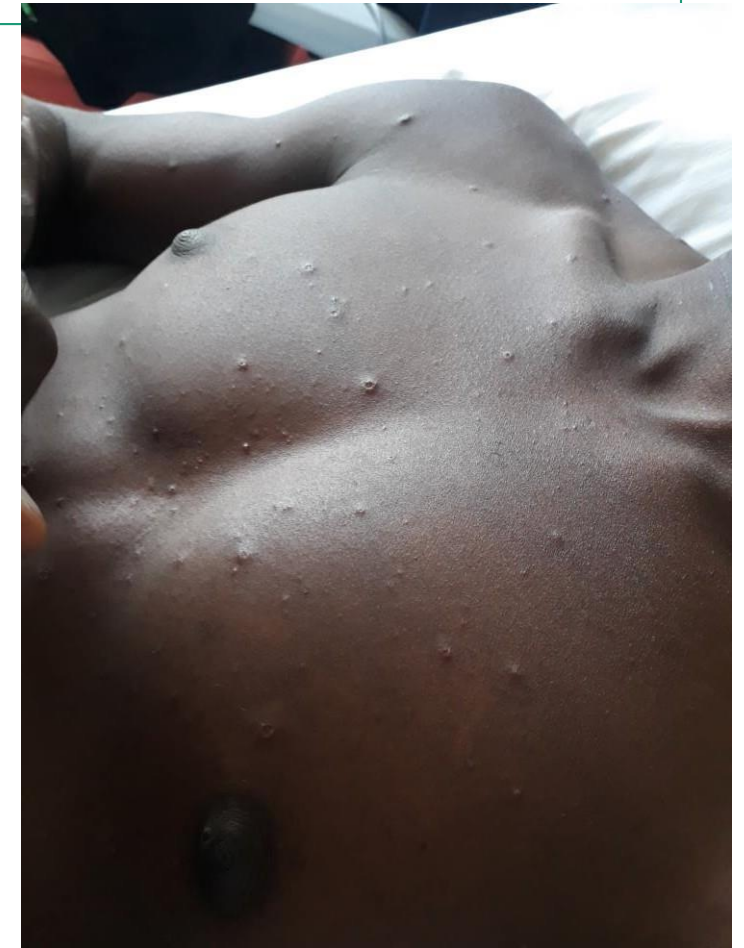
Valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours

Atteinte viscérale / forte ID° (CD4<200/mm³)

Aciclovir 10mg/kg/8h

Encéphalite

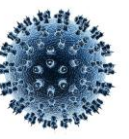
Aciclovir IV 15mg/kg/8h





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 :

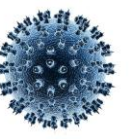
⇒Ado de 12 à 18 ans

⇒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

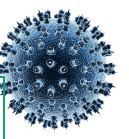
⇒ID

⇒Gynéco-obstétrique

⇒Néonatalogie

⇒Pédiatrie

⇒Maladies infectieuses ...



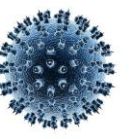
Traitement préventif –vaccin varicelle

Schéma vaccinal : 2 doses

vaccin vivant atténué

Protection de 95%

Nom commercial*	Maladies concernées	Type de vaccin	Pour qui ?	Remboursement
Varilrix® Varivax®	<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^{ème} 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)

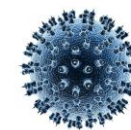
- Zona maternel => AC maternels

=> pas de danger pour le foetus

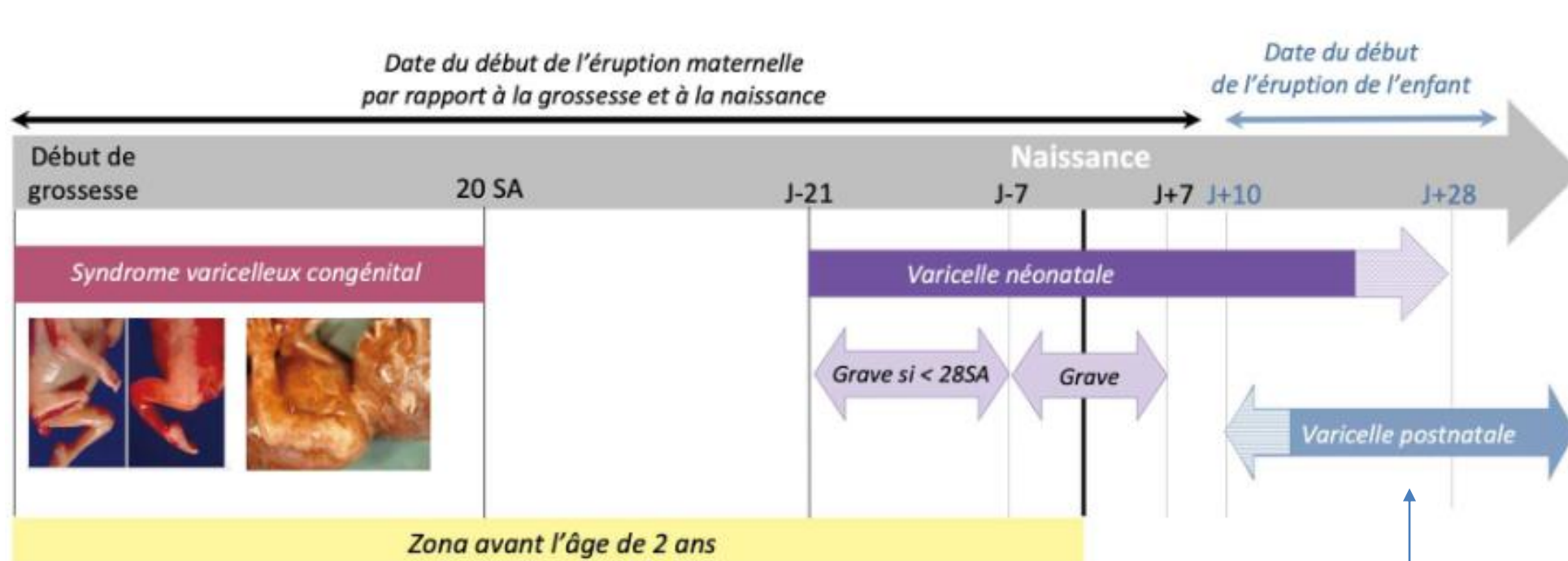
Enders et al, 1994

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



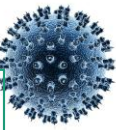
Exposition au VZV et grossesse

- 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

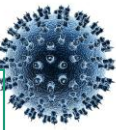
- Histoire clinique de varicelle ou de zona
- OU Vaccination complète (2 doses) tracée dans le carnet de santé
- OU Antécédent de sérologie [IgG anti-VZV] positive

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

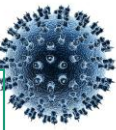
- Histoire clinique de varicelle ou de zona
- OU Vaccination complète (2 doses) tracée dans le carnet de santé
- OU Antécédent de sérologie [IgG anti-VZV] positive

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

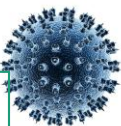
- Histoire clinique de varicelle ou de zona
- OU Vaccination complète (2 doses) tracée dans le carnet de santé
- OU Antécédent de sérologie [IgG anti-VZV] positive

OUI

Pas de prophylaxie

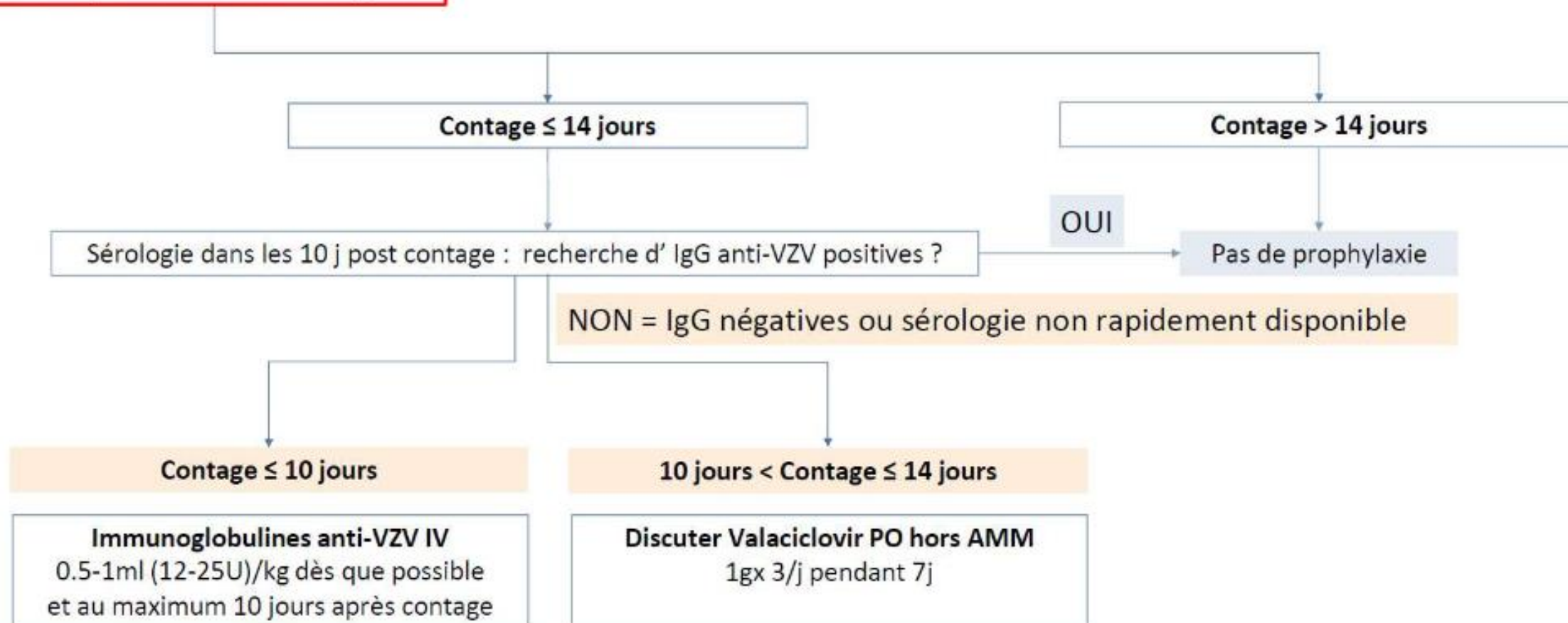
NON

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



Exposition au VZV et grossesse

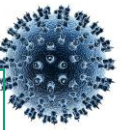
3. De quand date le contage ?





Exposition au VZV et grossesse

Ig anti VZV uniquement
Pas d'IG polyvalentes



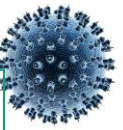
Exposition au VZV et grossesse

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

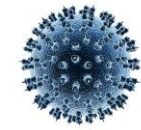
Consulter en urgence +++

⇒ Si Fièvre

⇒ Si éruption

Vaccination
POST PARTUM

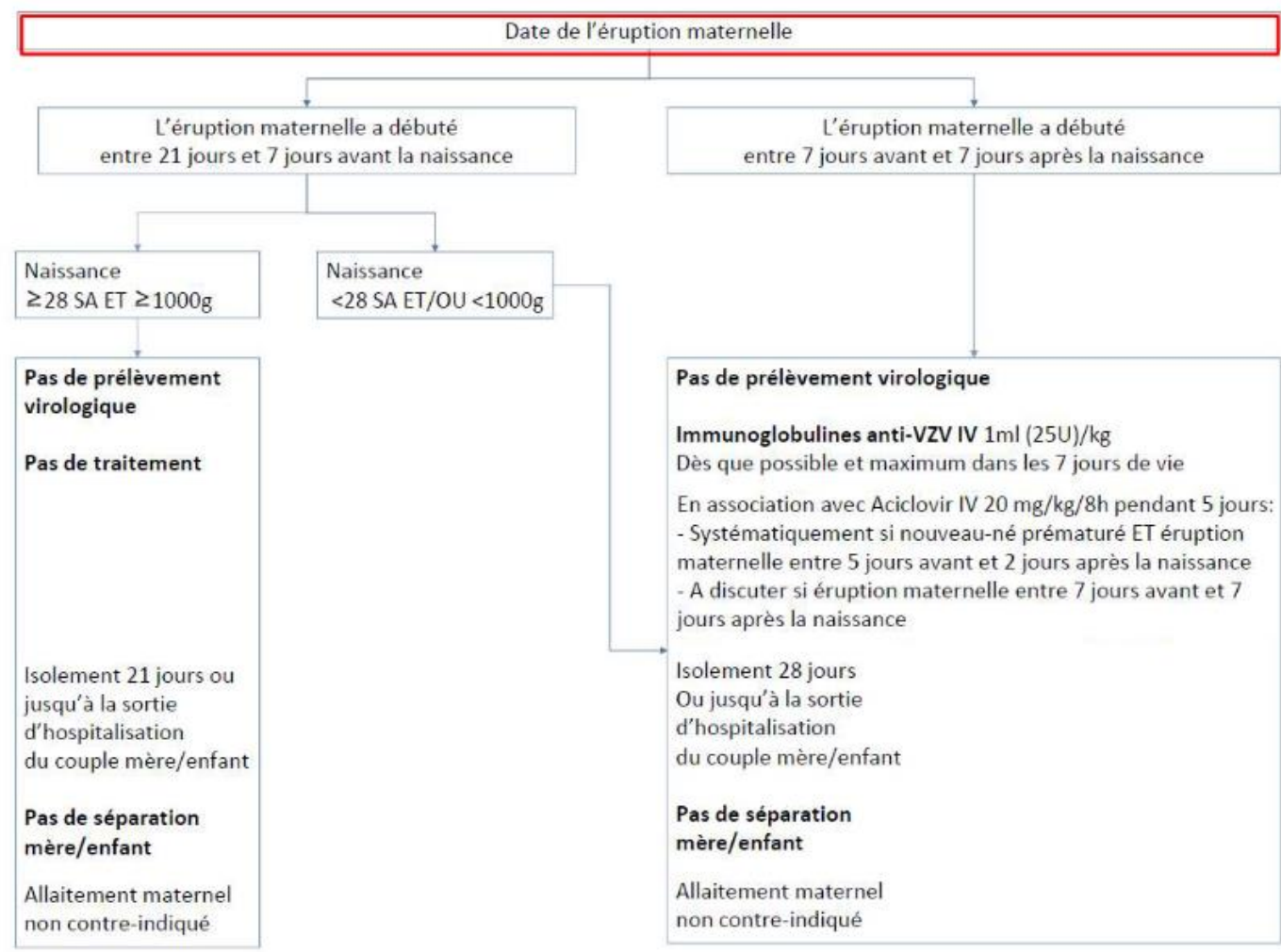
+++++



Varicelle néonatale -

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

Nné
asymptomatique



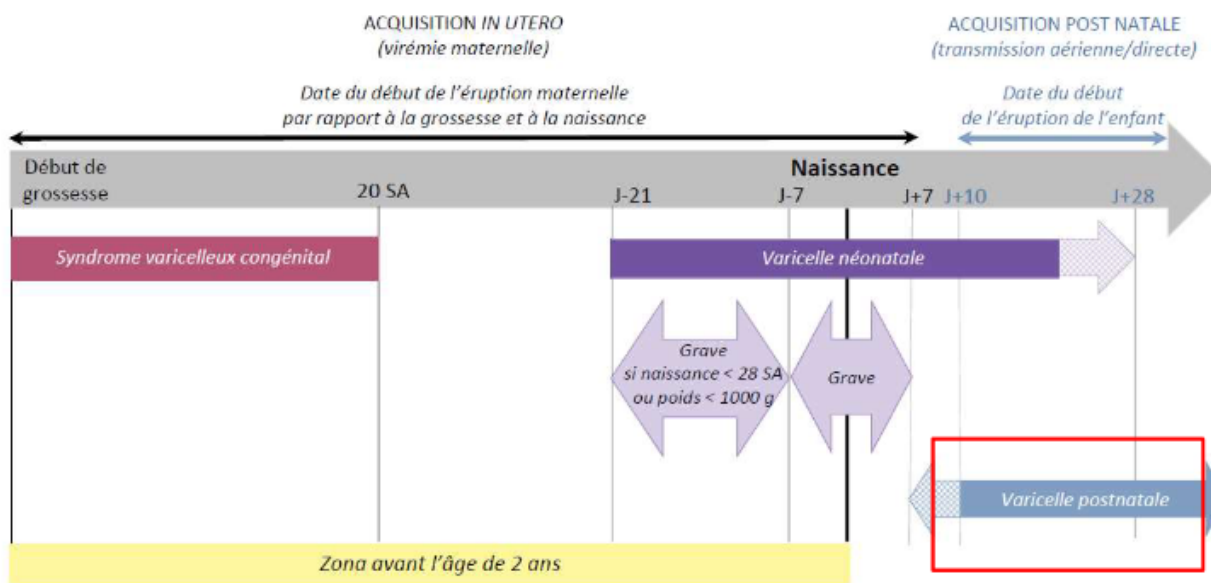


Varicelle post natale

Nouveau-né à risque de varicelle postnatale grave

= Nouveau-né ENCORE HOSPITALISE :

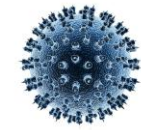
- Né avant 28 SA ET/OU pesant moins de 1000 g quelque soit le statut maternel
- OU Né de mère non immunisée



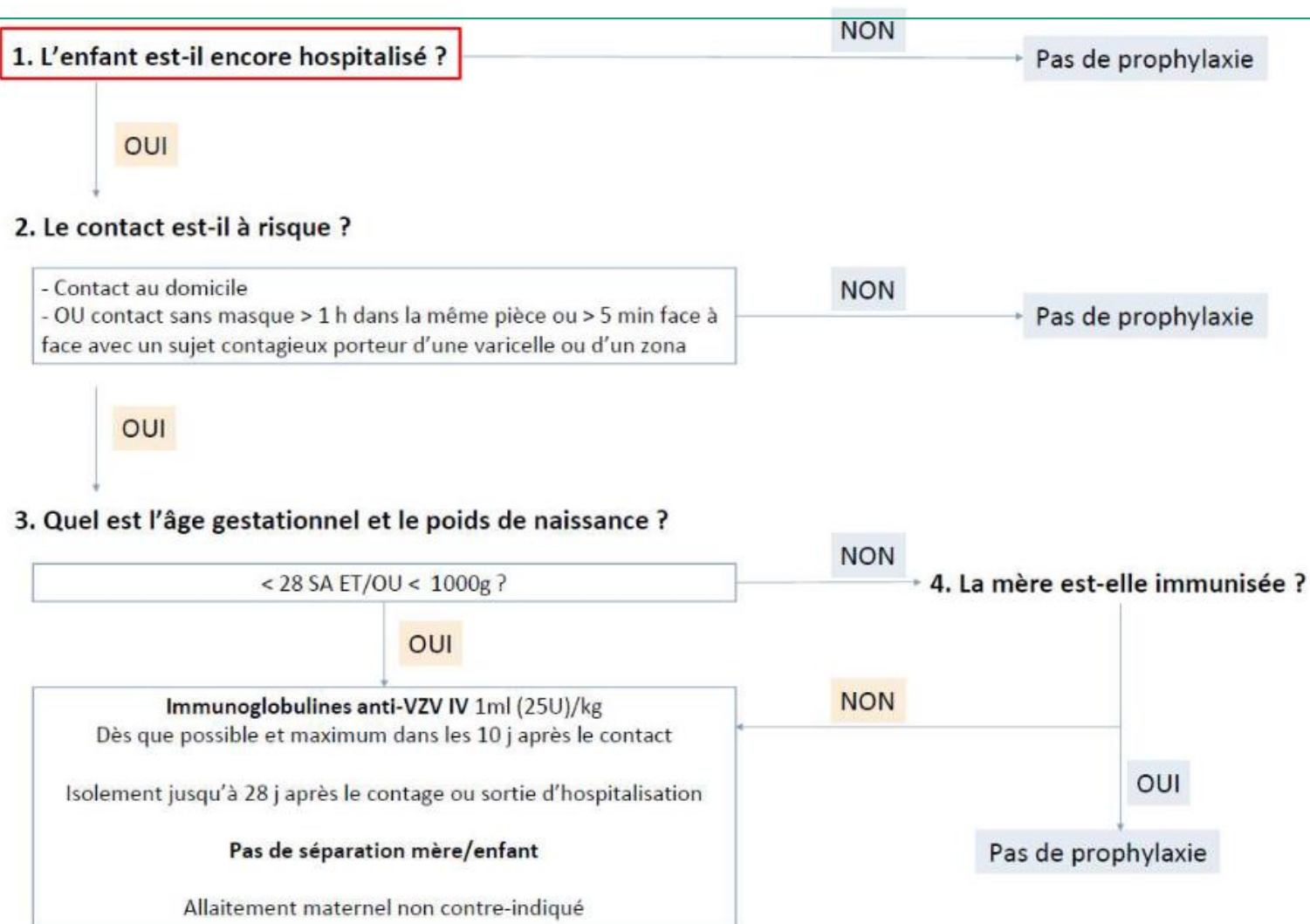
Exposition aérienne ou cutanée directe au VZV :

- après 7 jours de vie en cas d'exposition au VZV maternel

- entre la naissance et le 28^{ème} jour de vie en cas d'exposition non maternelle

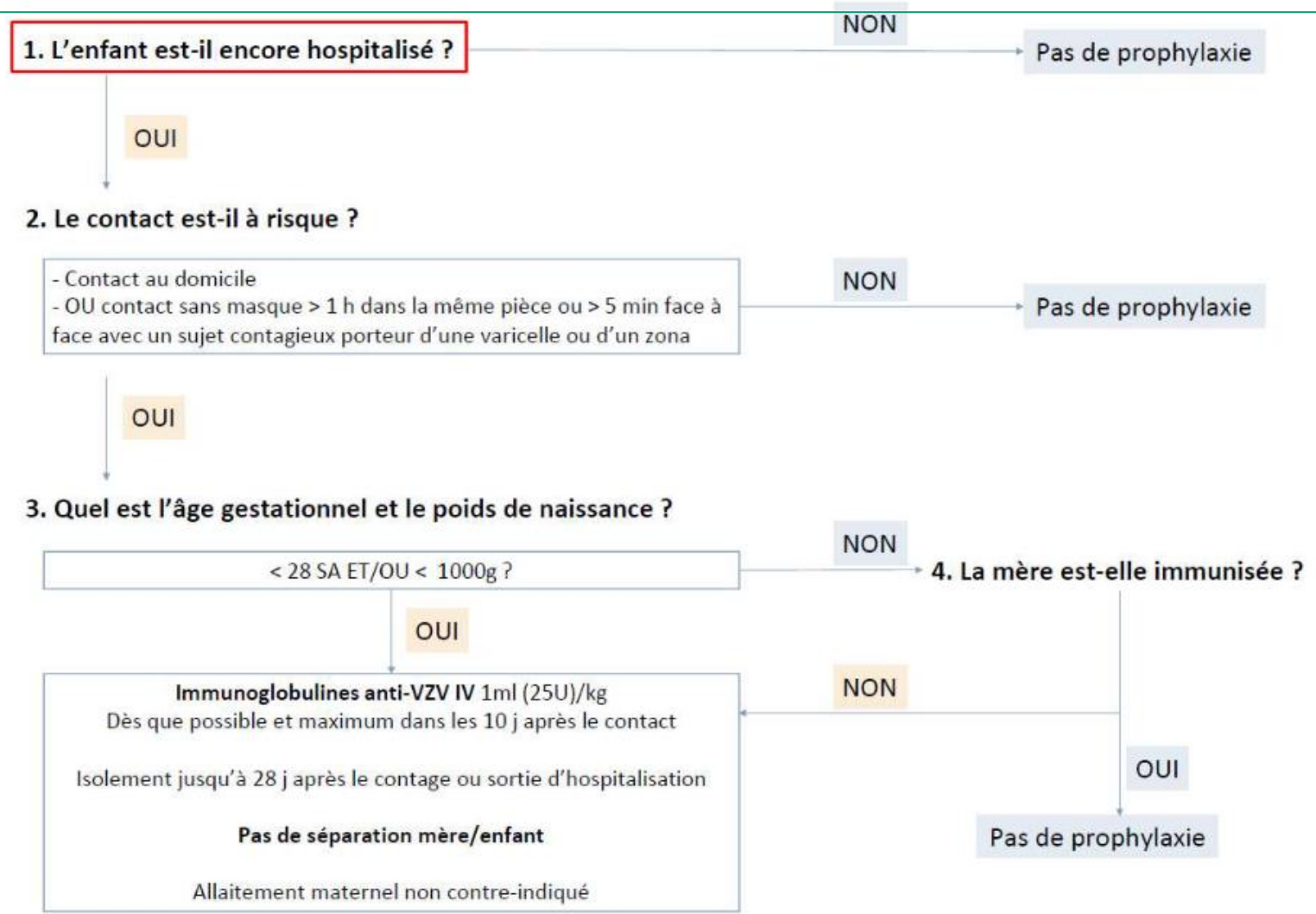


Contage post natal



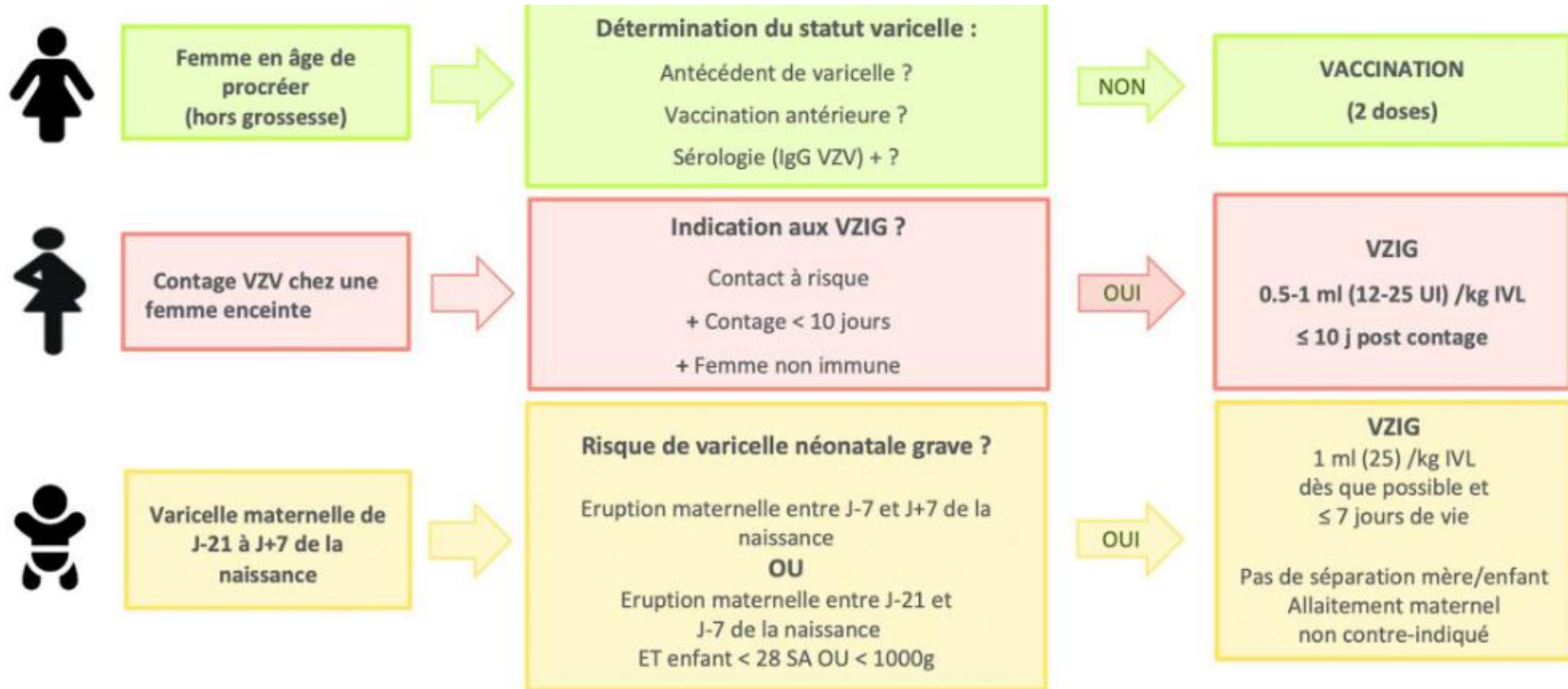


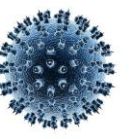
Contage post natal





VZV et grossesse – up to date de toutes les situations

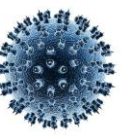




Zona – clinique de l'immunocompétent

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

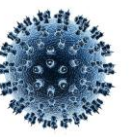




Zona de l'immunodéprimé

Incidence plus élevée quand déficit de l'immunité cellulaire:

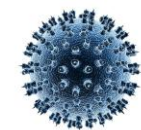
- patients d'onco-hématologie :
 - 25-50% des patients dans la 1ere année après greffe de moelle,
 - 27% au cours du Hodgkin
- patients transplantés d'organe solide :
 - risque de 5%-17% majoritairement dans la première année
- patients infectés par le VIH (en particulier si CD4 bas)
- traitements immunosuppresseur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



Zona – clinique de l'immunodéprimé

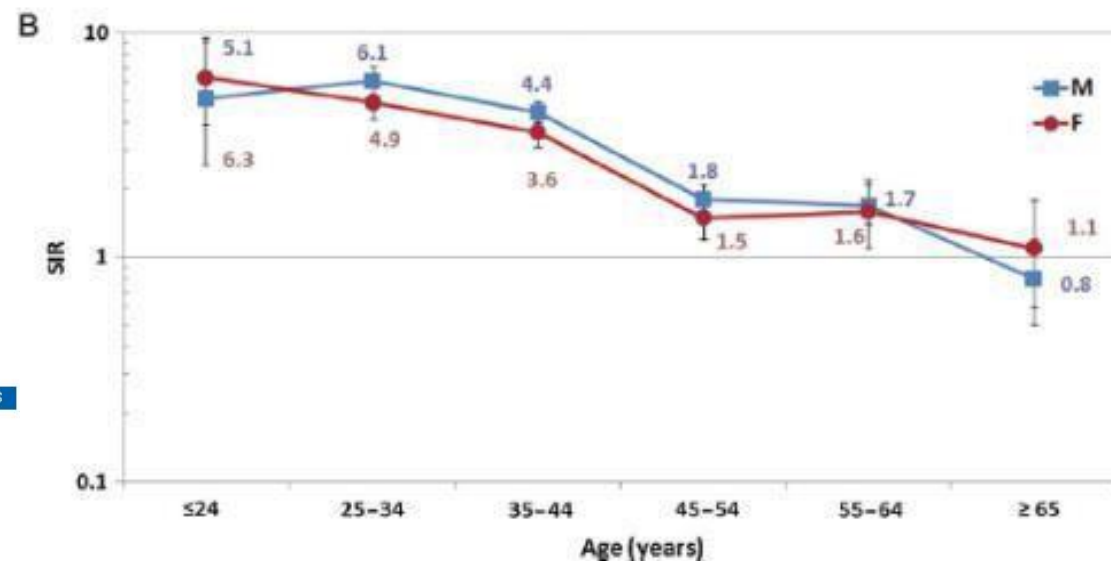
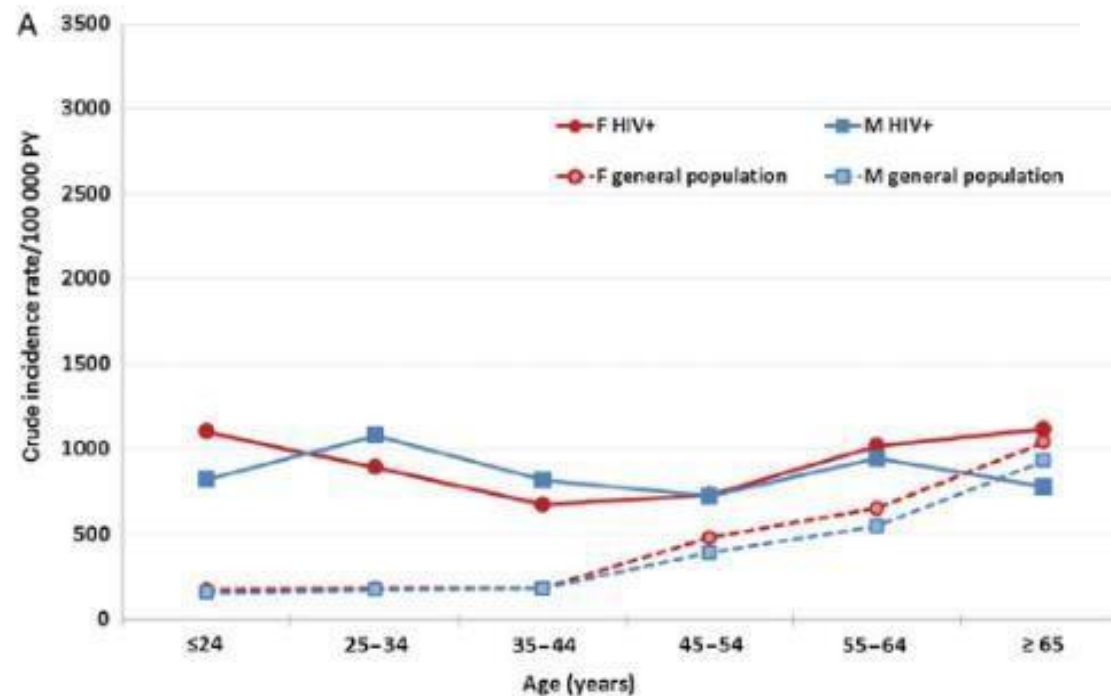
- Rash + extensif, plusieurs dermatomes
- Durée + longue
- Atteintes pulmonaires, hépatiques, SNC
- Atteintes d'organe SANS atteinte cutanée
- Atteinte cutanées persistantes, virémie prolongée
- Rétinites





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,^{1,2,3,4} Pierre Tattevin,⁵ Hana Selinger-Lenoir,^{1,2} Arnaud de La Blanchardiere,⁶ Pierre de Truchis,⁷ Christian Rabreau,⁸ David Rey,⁹ Vincent Daneluzzi,¹⁰ Samuel Ferret,¹¹ Anne-Sophie Lascoux,¹² Thomas Hanslik,¹³ Dominique Costagliola,^{1,2} and Odile Launay¹⁴; for the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4 Cohort)*



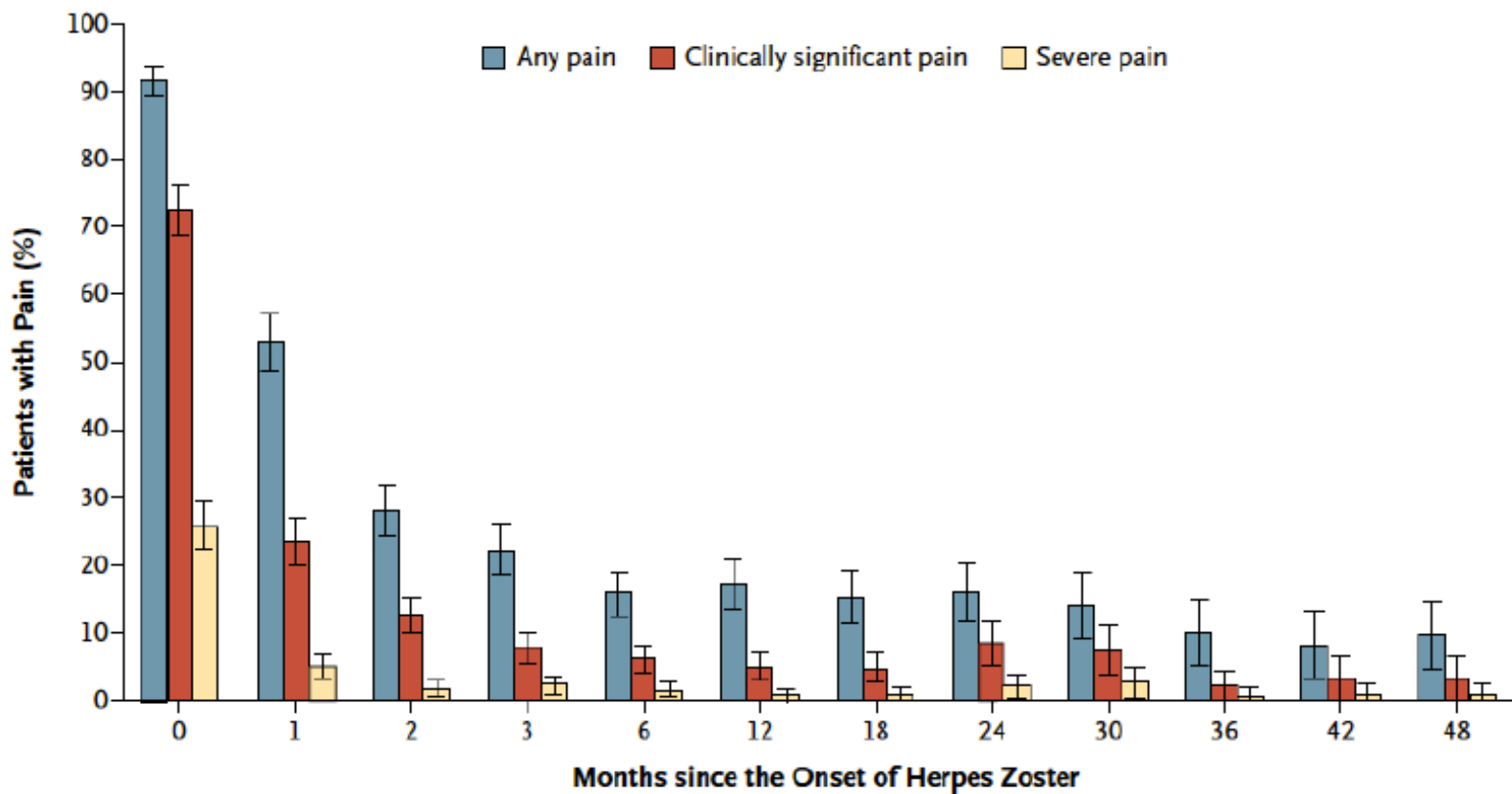
Complications du zona

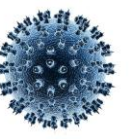
- Douleur neuropathiques persistante : 5 à 10% des patients Risque augmente avec âge et IS : 50 à 60% chez les + de 60 ans
- Zona ophtalmique : si zona V1 +++
- Nécrose rétinienne
- Paralysie faciale (Sd de Ramsay Hunt)
- Myélite, encéphalite, vascularite cérébrale...





Douleurs post zostériennes





Traitement zona chez l'immunocompétent

1. >50 ans

2. <50ans et FR de douleurs PZ

Douleur sévère

Gravité éruption

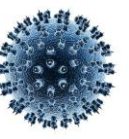
Prodromes algiques avant phase éruptive

3. Zona ophtalmique

-Douleurs PZ fréquentes

-50% complications OPH

Vs 20-30 % si ttt



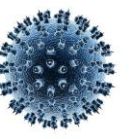
TTT - immunocompétent

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

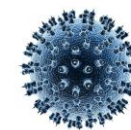
V-ACV 1000x3
-7 jours min :

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

ACV IV 10-15mg/kg/8h
>14 jours:

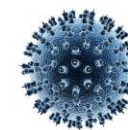
Atteinte neurologique
Uvéite
Rétinite nécrosante

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)†	Side Effects	Precautions
Topical treatments						
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) ²⁰	Local erythema	
Capsaicin cream	0.075%; 4 applications/day	NA		3.3 (2.3–5.8) ²⁰	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) ²²	Pain on application, local erythema, rash; systemic adverse events in <5% of study participants‡	
Oral treatments						
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) ²⁰	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) ^{20,23}	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) ²⁰	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) ²⁰ ; oxycodone, 2.5 (1.7–4.4) ²⁰	Nausea, vomiting, constipation, drowsiness, dizziness, mood change, disorientation	There is risk of abuse and uncertainty over long-term effectiveness and safety§
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) ²⁰	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

Adultes Immunodéprimés

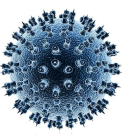
Une dose puis 2^e dose à 8 semaines

Délai de un an après zona / zostavax

The screenshot shows the HAS (Haute Autorité de Santé) website. At the top, there is a navigation menu with links for 'Médicament', 'Vaccination', 'Dispositif', 'Évaluation économique', 'Moyens d'information', and 'Agenda'. Below the menu is a search bar with the text 'Ex : diabète, antalgique, alzheimer, prothèse de hanche, ...' and a dropdown menu set to 'Dans tout le site'. A search button labeled 'RECHERCHE AVANCÉE' is also visible. The main content area displays the breadcrumb 'Industriels > Vaccination > Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin Shingrix'. A red box highlights the 'Date de validation : février 2024' and 'Documents : 2' information. A button labeled 'TÉLÉCHARGER LA SYNTHÈSE' is present. The title of the page is 'Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin Shingrix' and the date 'RECOMMANDATION VACCINALE - Mis en ligne le 07 mars 2024' is shown at the bottom right.

Avec un objectif de simplification du calendrier vaccinal et de communication auprès du grand public afin d'améliorer la couverture vaccinale, après son évaluation, **la HAS préconise la vaccination contre le zona des adultes immunocompétents de 65 ans et plus, préférentiellement avec le vaccin Shingrix.**

La HAS recommande également la vaccination contre le zona avec le vaccin Shingrix des personnes de 18 ans et plus dont le système immunitaire est défaillant, en raison des pathologies innées (par exemple, un déficit immunitaire primitif) ou acquises (par exemple, immunodépression liée à l'infection par le VIH) ou d'un traitement (par exemple, la corticothérapie au long cours ou les traitements immunosuppresseurs). La vaccination des immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques.



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

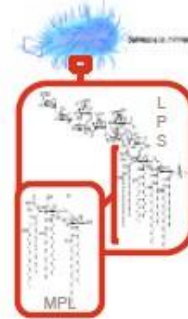
Réponse immunitaire
spécifique



Système Adjuvant
AS01_B

Améliore la réponse
immunitaire de l'antigène

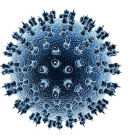
MPL + Liposome + Saponine QS21



Vaccin inactivé
=> OK ID°

- 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† % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
Modified vaccinated cohort									
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)
Total vaccinated cohort									
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

