

Objet : Décrire le diagnostic, la prise en charge curative et prophylactique des infections par le virus VZV (Varicelle-Zona-Virus) chez les patients immunodéprimés.

Inclus la prise en charge du cas contact.

Inclus la prise en charge des patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Table des matières :

1. Définitions
2. Diagnostic : tableau clinique et critères de gravité
3. Traitement curatif
4. Traitement prophylactique dont prise en charge d'un contage
5. Traitements disponibles : aciclovir, valaciclovir, Varitect®.

1. Définitions :

Varicelle : primo-infection au virus VZV.

Dans tous les cas, le statut sérologique VZV, du patient, sera vérifié au diagnostic de la pathologie onco-hématologique. En effet, risque de sérologie faussement positive si réalisée après transfusion ou immunoglobulines.

Zona : réactivation du virus chez un patient ayant déjà eu la varicelle (confirmé par la sérologie VZV positive au diagnostic de la pathologie onco-hématologique initiale).

Contagiosité du VZV : un individu est contagieux 2 jours avant l'apparition des lésions par voie respiratoire (gouttelettes de Pflüge) puis par l'intermédiaire des lésions cutanées de varicelle ou de zona.

L'incubation est d'en moyenne 14 jours (jusqu'à 21 jours).

Les patients immunodéprimés peuvent être contagieux plus longtemps et sont contagieux en cas de zona.

Fin de la contagion : lorsque toutes les lésions cutanées sont à la phase crouteuse.

Définition contage : au moins 5 min passées en contact très rapproché (moins de 1 m) ou 1h dans la même pièce qu'un individu atteint ou déclarant la varicelle ou un zona étendu, dans les 2 jours précédents la 1^{ère} éruption ou dans les 5 jours suivant la dernière éruption (aspect crouteux).

Cas des rashes observés post-vaccin varicelleux : pendant les rashes et jusqu'à 48h après.

2. Diagnostic

Il est essentiellement clinique.

Il peut être confirmé en cas de doute par une PCR après écouvillonnage d'une vésicule.

2.1 Formes cliniques particulières notamment chez l'immunodéprimé

- Forme cutanée atypique : rapidement extensive, hémorragique, pseudo-purpurique voire nécrotique
- Zona avec forme cutanée généralisée
- Chez les patients séronégatifs risque de varicelle maligne avec atteinte viscérale (méningo-encéphalite, rétinite, pneumopathie, hépatite, diarrhée). Rares cas possibles chez les patients séropositifs (nouvelle infection)
- => Formes atypiques/ viscérales sans éruption : penser à faire une PCR sanguine, crachat, LCR...
- Y penser en cas de douleur pseudo-pancréatique chez patient allogreffé.
- Durée de l'infection souvent plus prolongée chez l'immunodéprimé.

2.2 Eléments de gravité à rechercher

* Terrain :

- âge < 1 an ou adulte
- hémopathie en cours de traitement, déficit immunitaire
- corticothérapie prolongée
- taux de lymphocytes < 1000/mm³, *a fortiori* < 500/mm³
- post-allogreffe de CSH : dans les 6 mois post-greffe ou si CD4+ < 400/mm³, GVH chronique extensive ou sous traitement immunosuppresseur.

*Clinique :

- éléments surinfectés ou nécrotiques
- signes respiratoires : toux, polypnée, signe de lutte respiratoire
- signes digestifs : douleur abdominale parfois pseudo-pancréatique, ictère
- signes neurologiques : céphalées, syndrome cérébelleux, confusion
- atteinte oculaire ou péri-oculaire (inclus zona)

*Paraclinique :

- cytolyse hépatique
- radiographie thoracique sur signe respiratoire : pneumopathie interstitielle

3. Prise en charge CURATIVE

	VARICELLE	ZONA
Traitement spécifique en urgence : antiviral à dose curative		
Si hospitalisation	Aciclovir IV : 500 mg/m ² ou 20 mg/kg IVL 1h toutes les 8h Possible relai per os après 24h d'apyrexie, et arrêt d'apparition de nouvelle lésion	
Si traitement ambulatoire	NON	*Aciclovir 20 mg/kg x 4 /j per os (2-12 ans), max 800 mg *Valaciclovir per os (à partir de 6 ans) 500 mg x 3/jour (ou 30mg/kg x3 /j) si 6 à 12 ans et < 40 kg 1 g x 3/jour si plus de 12 ans ou > 40 kg
Durée	10 jours	
Traitements et mesures associées		
Hospitalisation	OUI	NON systématique sauf si : - forme cutanée généralisée ou rapidement extensive - localisation ophtalmique - post-greffe déjà sous aciclovir préventif ou si évolutivité malgré le traitement oral : extension des lésions, fièvre...
Bilan	Si hospitalisation : NFS plaquettes, TP TCA fibrinogène, fonction rénale et hépatique Radiographie pulmonaire sur signe	
Traitements associés	* ATB non systématique, à discuter si élément surinfecté En l'absence d'allergie : Amoxicilline/Acide Clavulanique 80 mg/kg (Amox)/j IV par 8h ou per os (si en externe). Si allergie, discuter autre antibiotique. * Anti-prurit	
		* Antalgique prévention des douleurs post-zostériennes
Mesures associées	A ne pas négliger, permet de limiter le risque de surinfection : - douche quotidienne au savon doux (et non bain) - antiseptique sur les lésions x 1/jour après la douche - lutte contre le prurit : ongles coupés courts - spray ou lotion asséchant, cicatrisant type CYTELIUM®	
Chimiothérapie	STOP	STOP
Critères de reprise de la chimiothérapie	Fonction de la gravité de la pathologie et du stade du traitement Le plus souvent après J15 ou ensemble des lésions crouteuses ou cicatrisées avec des lymphocytes ascendants	
Prévention entourage	Concernant les enfants de plus de 12 ans ou les adultes sans antécédent de varicelle et non vaccinés : vaccination dans les 3 jours (et après test de grossesse pour les femmes en âge de procréer)	

4. Prise en charge prophylactique

	VARICELLE	ZONA
Prophylaxie PRIMAIRE : éducation sur risque d'infection / cas contact		
Vaccin	Vaccin vivant contre indiqué chez l'immunodéprimé Vaccination de l'entourage ⁽¹⁾	
Antiviral		
Hors allogreffe	NON	NON
Allogreffe à risque ⁽²⁾	Aciclovir 250 mg/m ² /12h en IV à partir de J0. Relai oral par aciclovir 2 x 20 mg/kg /j ou 2 x 800 mg/J si adolescent, valaciclovir 500 mg x2 /j si adolescent	
Si contage uniquement	Chez patient non immunisé (sérologie VZV négative au diagnostic)	Chez patient immunisé
Hors allogreffe	<u>Dans les 4 jours (96h) :</u> - Si possible Immunoglobulines (Ig) spécifiques (Varitect®) en IV - En l'absence d'Ig spécifiques, discuter Ig polyvalentes 0,5 g/kg 1 fois <u>En l'absence d'Ig spécifiques ou après 4 jours :</u> traitement curatif per os ⁽³⁾ jusqu'à 21 jours	Risque de réinfection très faible : pas de traitement préventif, information des parents sur les éléments de surveillance
Allogreffé à risque ⁽²⁾	Si possible Ig spécifique (Varitect®) dans les 96h <u>Systematiquement :</u> traitement dose «curative» per os ⁽³⁾ jusqu'à 28 jours ⁽⁴⁾	Risque de réinfection : traitement curatif 21 jours
Surveillance post contage	Surveillance attentive pendant 4 semaines. Traitement curatif à mettre en place au moindre signe clinique (IV si déjà traité per os)	
Prophylaxie SECONDAIRE		
Indication	S/O	OUI tant que immunodéprimé Rq : chez les patients allogreffés : fréquent « rebond » avec zona à l'arrêt de la prophylaxie secondaire
Dose antivirale en prophylaxie 2^{aire}	S/O	Aciclovir 2x 20 mg/kg/j ou 2x 800 mg/j si adolescent Valaciclovir 2x 500 mg/j si adolescent

(1) Vaccination de l'entourage (Selon recommandation HAS 2016) « vaccination de toute personne sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter le contact avec les personnes immunodéprimés pendant 10 jours ».

Pour la fratrie, favoriser la période de l'hospitalisation initiale ou d'hospitalisation de la greffe.

Rash post-vaccin : concerne 10 % des adultes et 5 % des enfants. Mesures d'éviction du patient ou mise sous ZOVIRAX® préventif.

(2) Patient allogreffé à risque = Post-allogreffe de CSH si receveur et/ou donneur VZV (+) : au moins 6 mois, tant que CD4+ < 400mm³, si GVH chronique ou traitement immunosuppresseur

(3) Traitement curatif per os :

- Aciclovir 20 mg/kg x 4 /j per os, max 800 mg
- Valaciclovir per os : 500 mg x 3/jour (ou 30mg/kg x3 /j) si 6-12 ans et < 40 kg,
1g x 3/jour si > 12 ans ou > 40 kg

(4) L'injection d'Ig spécifique prolonge le délai d'incubation d'où un traitement plus long.

5. Traitements disponibles

ACICLOVIR : forme IV et orale

Détail formes orales :

- cp 200mg : AMM à partir 6 ans
- suspension buvable (200mg/5ml) ou (800mg/10ml) : AMM à partir de 2 ans

Attention forme IV : IVL 1h stricte. Médicament irritant (phlébite voire nécrose si extravasation)

VALACICLOVIR : forme orale uniquement. Cp 500mg

Majore la biodisponibilité de l'aciclovir. AMM à partir de 12 ans. Efficacité dès 5 ans dans les publications. Selon les références 500mg x3 /j de 6 à 12 ans ou moins de 40 kg ou 30 mg/kg/ 8h per os

Immunoglobuline humaine VZV (VARITECT®) (1 ml = 25 UI) en intra veineux

Disponible en ACC (Autorisation d'Accès Compassionnel). Commande sur e-saturne. Note ANSM cf. en fin de document.

Posologie : 25 UI/kg, 1 dose

Mode d'administration : IVL débit initial 0.1 ml/kg/h sur 10 min, puis augmentation progressive jusqu'à un débit maximal de 1 ml/kg/h, surveillance 1h après.

En cas d'insuffisance rénale, on privilégiera une posologie de 5 à 10 UI/kg (recommandations adultes).

Références :

- *Modalités pratiques de prise en charge en cours de traitement d'entretien des LAL pédiatriques : recommandations du comité leucémie de la SFCE. Saultier et al. Bull Cancer 2022*
- *Prophylaxie antivirale pour le CMV, HSV/VZV et le VHG après allogreffe de CSH chez l'adulte : recommandations de la SFGM-TC. Brissot et al, Bull Cancer 2020 ;107 :S1-S6*
- *Pilly 2020*
- *PEP post exposure prophylaxis : RIFHOP recommandations*

Extrait du site de l'ANSM **Varitect CP**

PUBLIÉ LE 10/09/2018 - MIS À JOUR LE 30/06/2022

Spécialité(s) pharmaceutique(s) **Varitect CP 25 UI/ml, solution injectable**

Substance active : Immunoglobuline humaine VZV

Laboratoire : Biotest Pharma GmbH

Statut(s) : AAC en cours

Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)

Critères d'octroi :

- Prévention de la varicelle après un contact avec des malades, de préférence dans les 96 heures et dans un délai maximal de 10 jours après l'exposition, chez :
 - les femmes enceintes séronégatives ou de statut sérologique inconnu,
 - ou les sujets immunodéprimésIl est attendu une considération particulière sur le degré d'immunodépression justifiant du recours aux immunoglobulines.
 - ou les prématurés et nouveau-nés âgés de moins d'un mois dont la mère est séronégative ou de statut sérologique inconnu,
 - ou les nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle dans les 5 jours qui ont précédé leur naissance ou dans les 2 jours après leur naissance.
- ou traitement curatif des formes sévères de varicelle ou de zona chez les sujets immunodéprimés après échec de l'aciclovir IV seul.

Autres informations :

- Administration plus efficace si l'administration est réalisée dans les 96h après le contage
- Concernant l'utilisation en pédiatrie :

Des cas d'entérococolite nécrosante ont été rapportés chez des nouveau-nés prématurés, la causalité de Varitect® ne peut à ce jour être exclue.

Ces cas incitent à la vigilance lors de l'administration de ce produit à des nouveau-nés présentant des facteurs de risque d'entérococolite (tels que la prématurité, la souffrance fœtale, la détresse respiratoire, l'anémie, la déshydratation et/ou une infection ou colonisation gastro-intestinale).

Comme pour toute immunoglobuline intraveineuse, il convient de respecter les recommandations d'administration telles que mentionnées dans le RCP de Varitect®, notamment en termes de réduction de la vitesse de perfusion et d'hydratation du patient.
- Recommandation du HCSP - Site HCSPRCP Suisse - Site Compendium. RCP Suisse - Site Compendium

Faire une demande d'AAC :

Se connecter à e-Saturne pour faire une demande d'AAC

En cas d'indisponibilité d'e-Saturne : merci de contacter la cellule AAC : aac@ansm.sante.fr