



20^e Journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire

CONTAGE VARICELLE EN PÉRIODE NÉONATALE

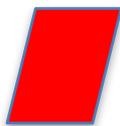
Marie-Aliette Dommergues
Emmanuel Grimprel

Le papa d'un petit patient de **18 mois gardé en crèche**, vous l'amène, en consultation pour **une varicelle** dont **les premiers éléments sont apparus la veille**.

Ils vous apprend que **la maman** sans antécédent connu de varicelle a accouché il y a 2 jours d'une petite fille à terme.



Que faites-vous ?



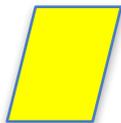
Sérologie varicelle chez la maman



Traitement par anti-viral PO avant ou dès la sortie de l'éruption pour la mère



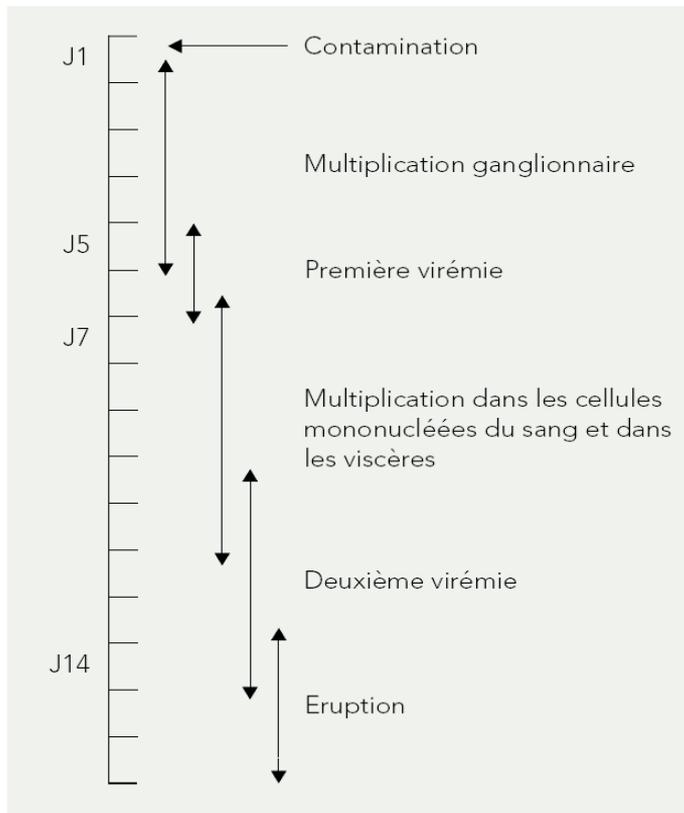
Traitement anti-viral immédiat par voie IV pour l'enfant



Vaccination de la mère

Back to the basis

Retour aux fondamentaux



Contage varicelleux

- Taux d'attaque chez les contacts familiaux réceptifs = 65 % à 87 %
- Cas secondaires familiaux + sévères que cas index
- Complications + fréquentes chez
 - les **nouveau-nés**, les jeunes nourrissons (< 1 an)
 - les adolescents, les **adultes**,
 - les **femmes enceintes** et les sujets **immunodéprimés**
- Séroprévalence de la varicelle des femmes enceintes:
 - 98,8% dans le Rhône
 - 80% chez femmes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Europe de l'Est et Centrale



PROPHYLAXIE?

La question est : la mère est-elle immune pour le VZV ?

- Elle est protégée → pas de traitement
- Et son bébé aussi → pas de traitement
 - Soit il ne fera pas la maladie
 - Soit forme mineure → **risque de zona augmenté** dans les premières années de vie



La sérologie de la mère vous revient en 24 heures et elle est négative.
Que faites-vous pour elle ?



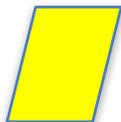
Vaccination



Immunoglobulines spécifiques anti-VZV



Traitement prophylactique par anti-viral PO



Traitement curatif anti-viral PO dès l'éruption

La mère n'est pas immune pour le VZV

- **Risque de forme sévère pour elle**

- C'est une adulte
- Contage intra-familial

- **Que lui proposer?**

- Vaccination? dans les 3 j ou 5 j après début contage?
- Ig spécifiques ou polyvalentes?
- Valacyclovir (Zelitrex®)?
 - Phase de virémie supposée (J7 post contage → 7 j)?
 - Ou dès les premiers symptômes?

Prophylaxie vaccinale post-exposition

- Phase d'incubation:
 - 1ère virémie J4-J7
 - 2ème virémie J10-14
- Base théorique de la prophylaxie vaccinale post-expo : capacité des vaccins varicelleux d'induire une réponse immunitaire en 5 à 7 jours
- **Efficacité vaccination post-exposition**
 - dans les 3 jours après contagé
 - Formes modérées \approx 95%
 - Formes sévères = 100%
 - dans les 5 jours après contagé
 - \approx 70%
 - = 100%

Arbeter AM, et al. *Pediatrics*. 1986;78:748–756. Watson B. *Pediatrics* 2000; 105:84-88. Ferson MJ. *Commun Dis Intell* 2001; 25(1):13-15. Marin M. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-4):1-40. Brotons M. *PIDJ* 2010. Macartney K. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 23;6:CD001833

Vaccination varicelle en post-partum



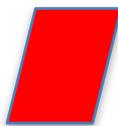
- Transmission à partir du virus vaccinal décrite seulement si éruption cutanée post-vaccinale (1-3%)
 - Couvrir vésicules si éruption cutanée
- **Les femmes qui allaitent leur bébé peuvent être vaccinées:** pas de passage du virus vaccinal dans le lait¹
- **Les femmes ayant reçu des Ig anti-Rh (D) peuvent être vaccinées** mais:
 - RCP Rhophylac: pas de vaccination vivants pendant 3 mois
 - Guide canadien d'immunisation: attendre 3 mois si possible. Sinon vacciner et sérologie à M3 si 1 seule dose +/- revaccination

¹ Bohlke K. *Obstet Gynecol* 2003;102:970-7

Et s'il est trop tard pour vacciner la mère?

- Discuter tt 7 jours par acyclovir oral (20 mg/kg x4/j, max 3200 mg/j) OU valacyclovir (20 mg/kg x3/j, max 3000 mg/j) à débiter 7 à 10j après contage (Red Book)
- Mais : aucune AMM, ni recommandation pour l'utilisation des antiviraux en prophylaxie
- Et données limitées sur l'efficacité d'une prophylaxie post-exposition par acyclovir (chez l'enfant)
 - traitement court (5-7 jours) centré sur la 2ème virémie (J8-J14 après contage)
 - varicelle minime ou sérologique habituelle

**La sérologie de la mère vous revient en 24 heures et elle est négative.
Que faites-vous pour le bébé ?**



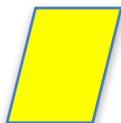
Immunoglobulines spécifiques anti-VZV



Traitement anti-viral IV sans attendre



Traitement anti-viral IV dès la sortie de l'éruption



Traitement anti-viral PO dès la sortie de l'éruption

La mère n'est pas immunisée...

Et le bébé?

- Risque de forme sévère spontanée ?
- **Indication Ig spécifiques anti-VZV ?**
 - N-né:
 - varicelle chez la mère de **J-5 à J+2** / accouchement (5% décès¹)
 - préma > 28 SA si mère non immune
 - préma < 28SA quel que soit le statut de la mère
 - Femmes enceintes, sujets immunodéprimés
- **Indication des antiviraux?**
 - Acyclovir per os: couvrant la virémie ? dès les 1ers symptômes ?
 - Acyclovir IV: forme sévère uniquement?



¹ Meyers JD. *J infect Dis* 1974

D'où vient le J-5/J+2 ?

- Risque de varicelle périnatale sévère si contamination maternelle en toute fin de grossesse
 - **Infection du nouveau-né :**
 - **17%** (4/24) **si éruption maternelle 0-4 jours avant la naissance**²
 - 31% (7/19) si éruption maternelle ≥ 5 jours avant la naissance²
 - **Mortalité :**
 - **30%** (7/23) si **éruption maternelle dans les 4 derniers jours de grossesse**^{1,2},
 - vs. 0% (0/27) si éruption maternelle > 5 jours après la naissance de l'enfant^{1,2}
 - **Mortalité :**
 - **23%** (11/47) **si éruption nouveau-né 5-10 jours post-naissance**³
 - vs. 3% (1/35) si éruption nouveau-né 0-4 jours post-naissance³

¹ Gershon 1975 ; ² Meyers 1974 ; ³ Sauerbrei 2001

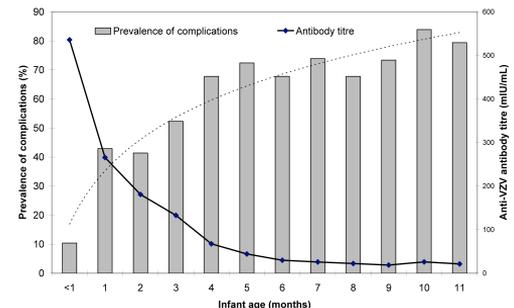
OK pour les VZIG, mais est-ce suffisant ?

- Varicelle néonatale malgré l'administration de VZIG chez les nouveau-nés à haut risque (contamination trans-placentaire maternelle).
 - Éruption jusqu'à 60% (*Miller E. Lancet 1989*)
 - Formes bénignes surtout (90%) mais parfois plus sévères (*Hanngren K. Scand J inf Dis 1985; Huang YC. Eur J Pediatr 2001 ; Bakshi SS. PIDJ 1986 ; Holland P. Lancet 1986; King SM. PIDJ 1986 ; Bose B. Lancet 1986*)
 - Certaines létales mais : doses VZIG faibles, tardives, ACV curatif faible dose (*Holland P. Lancet 1986*)
 - Acyclovir en curatif efficace à forte dose (*Haddad J. Lancet 1986*)
- TT préventif par acyclovir chez le nouveau-né ? (*Huang YC. Eur J Pediatr 2001 ; Haddad J. Lancet 1987*)

Faibles effectifs et surestimation
Autres facteurs ?

Et le nouveau-né contaminé en post-natal ?

- Observatoire de la varicelle (GPIP/ACTIV)
- Peu de complications dans le 1er mois de vie :
 - < 10% des causes d'hospitalisation¹
 - 18 cas en 30 mois (âge méd 19,5 j)
 - Mais **contamination post-natale non maternelle et Aciclovir...**
 - 1 seule forme sévère : jumeau prématuré et varicelle maternelle J-2, non traité VZIG
- Protection par les AC maternels à taux élevés²
- Mais toujours la littérature³...
 - Nné à terme, contage post natal (frère), mère non immune, éruption J15, aggravation J19, réa + acyclovir IV, survie sans séquelles à 12 mois.



¹ Lécuyer A. *Eur J Pediatr* 2010 ; ² Pinquier D. *Human Vaccines* 2011 ; ³ Rubin L. *PIDJ* 1986

Pharmacocinétique Acyclovir / Valacyclovir

- Biodisponibilité orale faible 15-30% (diminue avec l'augmentation de la posologie)
 - **ID50 VZV x 10 (5-20) par rapport à HSV : = 0,84 µg/mL (0,17-3,98)**
- PK ACV nouveau-né et nourrisson :
 - 10 mg/kg IV : Pic = $13,9 \pm 4,2$ µg/mL¹ ; 18,6 µg/mL⁴
 - 250 mg/m² IV: Pic 4-18 µg/mL Conc moyenne 10,3 µg/mL \pm 4,0 µg/mL²
 - 500 mg/m² IV : Pic 14-30 µg/mL Conc moyenne 20,7 µg/mL \pm 5,0 µg/mL²
 - **20 mg/kg PO : Pic généralement < 2 mg/mL ; T₂₄> 1 mg/mL(h) = 100%**³
- Demi vie sérique : diminue de 10 h à 2,5 h pendant le 1^{er} mois
- Excrétion rénale, traverse le placenta
- **Valacyclovir** : prodrug, biodisponibilité 50%, **dose PO 25 mg/kg => Pic = 7,0 mg/mL**⁴

¹ Hintz M. Am J Med 1982 ; ² Blum MR. Am J Med 1982 ; ³ Tod M. Antimicrobiol Agents Chemotherapy 2001;

⁴ Kimberlin DW. Clin Infect Dis 2010

Acyclovir et varicelle néonatale ?

Propositions

- **Contage maternel fin de grossesse (J-5/J+2) : VZIG**
 - Éruption nouveau-né malgré VZIG : ACV par voie IV en urgence
 - Posologie IV = 10 mg/kg/8h
 - Discutable en prophylaxie chez le nouveau-né
- **Contage post-natal et éruption nouveau-né**
 - Maman immune: pas d'ACV
 - Maman non immune : contage mère ou fratrie
 - ACV par voie IV si forme sévère, bien sûr
 - ACV par voie IV dès l'éruption et relais PO rapide si forme bénigne? Valacyclovir ?
 - ACV PO d'emblée si forme bénigne ? Dose = 20 mg/kg/6h ; Valacyclovir ?
- **Contage post-natal avant éruption :**
 - Maman immune : pas d'ACV préventif
 - Maman non immune : ACV discutable en préventif