

# Immunisation post exposition

Thomas Hanslik

Service de médecine interne, Hôpital Ambroise Paré  
UFR Médicale Paris Île-de-France Ouest  
Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Réseau Sentinelles, Inserm UMR-S 1136

# Objectif

- Savoir établir la démarche guidant la décision d'immunisation post exposition d'une maladie à prévention vaccinale
- Illustration : varicelle

# Conflits d'intérêt

- Membre du CTV
- DPI consultable sur le site du HCSP

# Contexte

- Pas de vaccination généralisée contre la varicelle des enfants en France. Mais recommandation particulière :
  - 2004 : adultes exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie étant facultatif), **dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption** (selon un schéma à deux doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé)
  - 2014 : recommandation étendue aux adolescents  $\geq 12$  ans
- Outre la vaccination :
  - il est aussi possible d'utiliser des immunoglobulines (Ig) pour prévenir l'infection par le virus varicelle-zona (VZV) chez une personne ayant été exposée

# Fonder la décision chez un patient exposé

1. Immunité du patient vis à vis du VZV ?
2. Risque d'infection selon la nature du contact ?
3. Risque de complication plus élevé que celui de la population générale ?
4. Efficacité et tolérance de l'immunisation post-exposition ?

# Boite à outil

- Epidémiologie
- Histoire naturelle
- Statut immunitaire vis-à-vis du VZV
- Définition d'une exposition
- Efficacité et tolérance de l'immunisation post exposition (immunoglobulines et vaccin)

# Epidémiologie

- Infection par le virus Varicelle Zona (VZV) : acquisition au cours de la vie "quasi obligatoire« en France
- Force d'infection (incidence chez les personnes non immunes) : maximale à l'âge de 5 ans, avec un deuxième pic à 30 ans
- Deux facteurs de risques de varicelle grave :
  - Immunodépression
  - Age :
    - A partir de l'âge de 15 ans :
      - 8,3 % de l'ensemble des cas de varicelle survenant chaque année en France
      - 26 % des hospitalisations
      - 69 % des décès par varicelle
      - Donc : risque d'hospitalisation 7 fois plus élevé et de décès 30 fois plus élevé que chez les enfants âgés de 1 à 4 ans

# Histoire naturelle

- Transmission de personne à personne, par voie muqueuse respiratoire et conjonctivale, au contact des virus contenus dans l'aérosol émis à partir du fluide des vésicules ou des sécrétions respiratoires des personnes infectées
- Multiplication dans les ganglions lymphatiques pendant plusieurs jours : première virémie de faible amplitude vers J4-J5
  - Permet au virus de gagner les viscères
- Puis multiplication virale beaucoup plus marquée : **seconde virémie vers J9-J10**
  - Virémie détectable dans les cellules mononuclées circulantes entre cinq jours avant et deux jours après l'apparition de l'éruption.
- Incubation : 14 à 16 jours
  - Peut atteindre trois semaines voire plus (après immunisation passive ou chez les personnes immunodéprimées par exemple)
- Transmission du VZV
  - Varicelle :
    - Commence un à deux jours avant l'apparition de l'éruption
    - Se poursuit jusqu'à l'assèchement des lésions (les croûtes ne sont pas contagieuses), environ 5 jours après le début de l'éruption
  - Zona : période de contagiosité moins bien documentée, environ une semaine après l'apparition de l'éruption
- Syndrome de varicelle congénitale :
  - Hypoplasie des membres, atteinte du système nerveux central et de l'œil notamment
  - 0,4 % à 2 % chez les femmes enceintes ayant présenté une varicelle avant la 20ème semaine de grossesse ++
- Varicelle néonatale
  - Succède à une varicelle maternelle survenue dans les trois semaines précédant l'accouchement
    - Risque de transmission au nouveau-né se situe entre 20 et 50%
    - La varicelle néonatale survient dans les dix premiers jours de vie
  - Gravité maximale quand la varicelle de la mère est survenue entre 5 jours avant et 2 jours après la naissance
    - Période de virémie importante chez la mère, en l'absence d'anticorps maternels (transmis 5 à 6 jours après le début de l'éruption)
    - Formes graves : 17 % à 30 % des nourrissons, avec une létalité entre 20 % et 30 % (?)
  - Pas de danger en cas de zona maternel : les anticorps maternels sont présents



# Déterminer le statut immunitaire d'un patient vis à vis du VZV

- Antécédent de varicelle rapporté par un patient :
  - VPP proche de 100 % pour la séropositivité vis à vis du VZV (en d'autres termes, la probabilité d'avoir déjà eu la varicelle chez une personne qui déclare l'avoir déjà eu est proche de 100 %)
  - En l'absence d'immunodépression connue, on considère que l'immunité est acquise (aucune mesure complémentaire de protection n'est nécessaire en cas d'exposition)
- Antécédent documenté de vaccination contre la varicelle (deux doses)
  - En l'absence d'immunodépression connue, on considère que l'immunité est acquise
- Absence d'antécédent connu de varicelle
  - Immunité contre le VZV retrouvée chez la majorité des adultes (de l'ordre de 65 %)
  - Proportion encore plus importante chez les personnes ayant une histoire douteuse
  - Une importante proportion de patients recevront inutilement une immunisation préventive
    - Pratique immédiate d'une sérologie en urgence souhaitable chez l'immunocompétent
    - Si le résultat ne peut être obtenu en urgence, la connaissance de sa positivité permettra d'éviter l'administration de la seconde dose de vaccin
- Sérologie : des faux positifs ont pu être observés
  - Notamment avec les tests d'agglutination au latex ou chez des patients immunodéprimés
  - En pratique : les personnes immunodéprimées seront toujours considérées comme non protégées vis à vis des infections à VZV, même en cas de sérologie VZV précédemment positive

# Définir un contact à risque de transmission du VZV

- Varicelle
  - Taux d'attaque secondaire
    - 85 % (65 à 100 %) en cas d'exposition familiale
    - 20 % (10 à 35 %) en cas d'exposition extra-familiale
  - Lors d'un contact, le risque d'infection apparaîtrait en cas de rencontre face à face et d'une durée de cinq minutes au moins
    - Croiser le patient dans une même pièce ne suffirait pas
    - Prudence : pas de définition trop restrictive d'un contact infectant, notamment pour des personnes à très haut risque de complication (immunodéprimés ou nouveau-nés notamment).
- Zona
  - Risque inférieur à celui associé à la varicelle
  - Toutefois : taux d'attaque secondaire similaire à celui de la varicelle ?

# Immunisation passive (immunoglobulines)

- *Chez des personnes à risque de varicelle grave, enfants et adultes, des données observationnelles montrent que les immunoglobulines (spécifiques et, à défaut, polyvalentes) permettraient de prévenir un certain nombre de cas de varicelle succédant à une exposition récente, et surtout limiterait la gravité de ces varicelles*
- But d'une immunisation passive post-exposition par l'administration d'Ig chez la femme enceinte
  - Ne prévient pas la virémie, le syndrome de varicelle congénitale ou la varicelle néonatale (mais pourrait réduire le risque de formes graves ?)
  - Limiter simplement le risque de complications de la varicelle, potentiellement grave chez l'adulte.
- Deux formes disponibles :
  - Varitect® : préparation d'Ig spécifique disponible en France (ATU)
  - Ig polyvalentes : 200 mg/kg.
- Taux sérique d'anticorps anti-VZV devant être atteint et maintenu pour prévenir ou atténuer une varicelle ? : inconnu
- Délai durant lequel il reste utile d'administrer les Ig après l'identification du contact ?
  - 96 heures, porté à 10 jours aux USA en 2012
- Durée de protection conférée par les Ig spécifiques ? : inconnue
  - Une demi-vie, soit trois semaines ?
- Si le patient doit être vacciné après l'administration des Ig
  - Délai de plusieurs mois avant l'administration des vaccins vivants
  - Après l'administration du Varitect® :
    - Pour le vaccin contre la varicelle : 3 mois (5 mois aux USA)
    - Pour le vaccin contre la rougeole : jusqu'à 12 mois ? (RCP du Varitect®)
  - Après l'utilisation d'Ig polyvalente :
    - Pour le vaccin contre la rougeole : au moins 9 mois (HCSP)
    - Pour le vaccin contre la Varicelle : 9 mois, par analogie
- Personnes immunodéprimées recevant une substitution mensuelle d'Ig polyvalentes à une dose d'au moins 400 mg/kg ?
  - Probablement protégées
- Attention : risque d'allongement jusqu'à plus de quatre semaines la durée d'incubation
  - Surveillance de l'apparition des signes de varicelle : doit se poursuivre pendant au moins 28 jours après l'exposition

# Vaccination

- *Les données disponibles suggèrent que les vaccins dérivés de la souche Oka, administrés dans les 72 heures qui suivent l'exposition à un cas de varicelle, sont à même de réduire le risque de varicelle et surtout sa gravité*
  - Etudes d'un faible niveau de preuve, menées sur de petits effectifs, essentiellement chez des enfants exposés à des cas de varicelle
  - Les données d'efficacité manquent chez les adultes et/ou chez les personnes exposées à un cas de zona et/ou chez les personnes vaccinées au-delà de trois jours après l'exposition.
  - Analyse des données Cochrane (2014)
    - 23 % des enfants exposés ayant été vaccinés ont développé une varicelle, contre 78 % des non-vaccinés
    - Parmi les vaccinés, les cas de varicelle étaient sans gravité
    - Trop peu de personnes ont été vaccinées au 4<sup>ème</sup> et au 5<sup>ème</sup> jour suivant l'exposition au VZV pour être en mesure d'estimer l'efficacité de la vaccination post exposition au-delà de trois jours
    - Absence de données, dans ces études, sur les effets indésirables succédant à la vaccination.
- **Base théorique :**
  - capacité du vaccin d'induire une réponse immunitaire à médiation cellulaire et une réponse anticorps en cinq à sept jours,
  - alors que l'incubation de la varicelle varie de 10 à 21 jours (14 jours en moyenne)
  - et que la seconde virémie apparaît vers le 9<sup>ème</sup>-10<sup>ème</sup> jour après l'infection
- **Impact de la recommandation de vaccination post exposition des adultes contre la varicelle en France**
  - Si la vaccination post exposition était effectivement mise en œuvre en France...
  - 13 cas de varicelle évités parmi les 52 cas pour 100 000 adultes attendus chaque année
    - réduction de plus d'un quart des cas de varicelle de l'adulte chaque année (6500 cas parmi les 25 700 cas de varicelle touchant chaque année des adultes pourraient être évités).
  - Diminution de 31 % des hospitalisations (0,2 hospitalisations évitées pour 100 000 adultes par an).

# Tolérance, données de pharmacovigilance

- Pas de signal
- Toutes les préparations d'Ig peuvent entraîner
  - des manifestations d'hypersensibilité
  - des manifestations anaphylactiques (traces d'IgA) chez les patients ayant un déficit en IgA
- Vaccination contre la varicelle contre-indiquée pendant la grossesse et chez les personnes immunodéprimées
- Informer les sujets vaccinés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours

# Propositions de recommandation

- **Qui est concerné ?**
  - Contexte exposant au risque de varicelle grave
    - âge adulte – y compris les femmes enceintes et adolescent à partir de l'âge de 12 ans ;
    - immunodépression (selon une définition très large, incluant les immunodépressions constitutionnelles et acquises) ;
    - nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle 5 jours (jusqu'à 7 jours) avant à 2 jours après l'accouchement ;
    - nouveau-nés prématurés hospitalisés.
  - Décision d'immuniser (activement ou passivement) basée sur des données d'interrogatoire uniquement :
    - Absence d'antécédent de varicelle (ou histoire douteuse) ou absence de vaccination contre la varicelle.
    - Confirmation d'un contact :
      - face à face pendant au moins 5 minutes (cette définition n'est pas restrictive, notamment pour des personnes à très haut risque de complication) ;
      - avec un patient atteint de varicelle ou de zona.
    - Contact récent :
      - depuis moins de 3 jours quand on envisage la vaccination post-exposition (le praticien peut toutefois décider au cas par cas d'étendre ce délai à 5 jours) ;
      - depuis moins de 4 jours quand on envisage l'administration d'Ig
  - La sérologie peut être demandée avant l'administration du vaccin
    - Chez les immunocompétents uniquement
    - Son résultat obtenu dans un deuxième temps permettra, s'il s'avère positif, de se passer de la deuxième dose de vaccin.
- **Immunoglobulines ou vaccin ?**
  - **Vaccination**
    - Adolescents à partir de l'âge de 12 ans et adultes **immunocompétents**.
  - **Immunoglobulines :**
    - Personnes immunodéprimées quels que soient ses antécédents
    - Femmes enceintes non immunisées quel que soit le terme de la grossesse
    - Nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle périnatale
    - Nouveau-nés prématurés hospitalisés :
      - prématurés nés à 28 semaines d'aménorrhée et plus, dont la mère n'est pas immunisée contre la varicelle ;
      - prématurés nés à moins de 28 semaines d'aménorrhée ou pesant 1 kg ou moins, quelle que soit l'immunité de la mère vis à vis de la varicelle (dans ce cas absence de passage transplacentaire des anticorps maternels).
- **Mode d'administration**
  - **Vaccination**
    - Une dose de vaccin par voie sous-cutanée (il ne faudra pas oublier la deuxième dose, 4 à 8 semaines ou à 6 à 10 semaines plus tard, selon le vaccin utilisé).
  - **Immunoglobulines**
    - Varitect® : 0,2 à 1 ml (soit 5 à 25 IU. d'anticorps anti VZV) par kg de poids corporel, par voie intra-veineuse. Les doses les plus élevées sont recommandées pour les personnes ayant été les plus lourdement exposées (contact au sein du foyer par exemple).
    - A défaut : immunoglobulines intraveineuses polyvalentes, 200 mg/kg.

# Pour en savoir plus

- Publication prochaine du rapport du HCSP sur la prophylaxie post-exposition
- Avec toutes les références utiles...

**Merci !**