

CAT en cas d'exposition varicelle et rougeole en oncologie pédiatrique

**C Thomas,
Service d'onco-Hémato-Immunologie pédiatrique,
CHU de Nantes**

Varicelle chez l'immunodéprimé

- Sévérité chez les enfants ayant un cancer ou LAL (20% de complications sévères), 7 à 10 % de mortalité en l'absence de TTT anti viral.
- Risque particulièrement élevé si la chimiothérapie et des CRD sont donnés pdt la phase d'incubation
- Cause des décès: septicémie, pneumopathie, SDRA, myocardite, toxic-shock syndrome, encéphalite, atteinte digestive
- Séquelles possibles: ataxie, atteinte rénale glomérulaire
- Les signes généraux peuvent précéder l'atteinte cutanée +++

Feldman et col, Pediatrics, 1975
Hill et col, Pediatrics, 2005

Varicelle et LAL+++

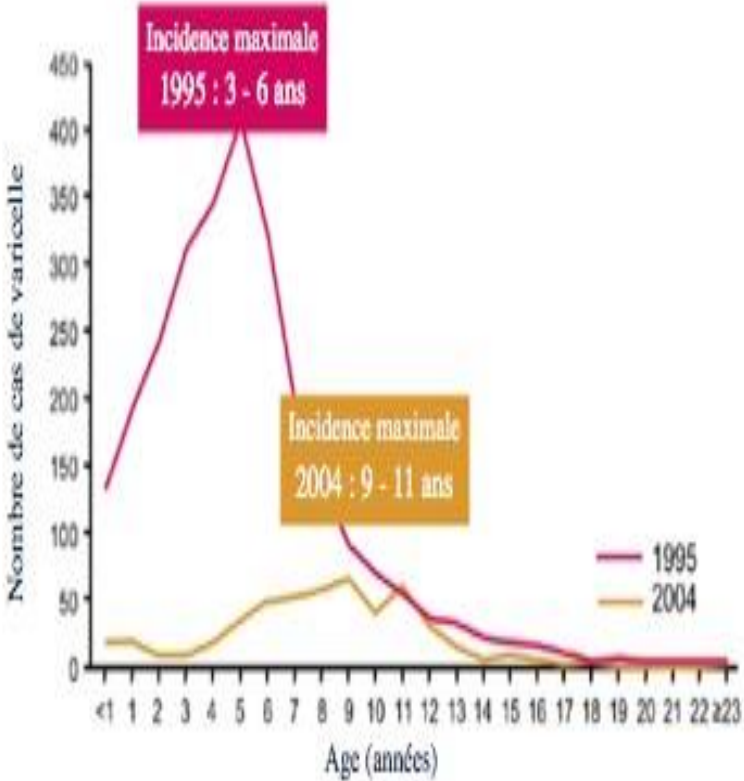
Table 2 Underlying diagnosis in children with cancer who received varicella zoster immune globulin prophylaxis via HPA laboratories in England and Wales, April 2006 to March 2009

Unknown		34	
Haematological	Leukaemia	Acute lymphoblastic leukaemia	138
		Acute myeloid leukaemia	10
		Not specified	35
	Lymphoma	7	
	Histiocytosis	3	
	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	2	
Non-haematological	Brain tumours	19	
	Neuroblastoma	10	
	Other solid tumours	27	
Total		285	

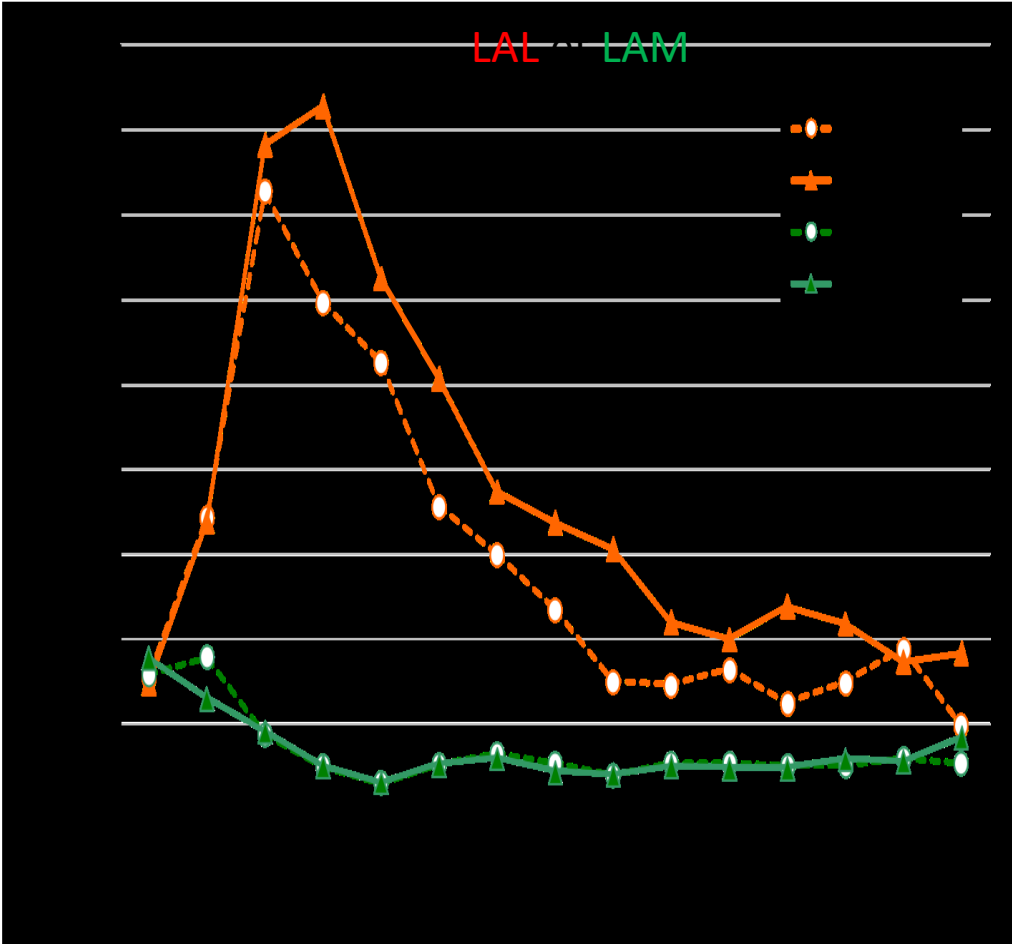
- 1° cause des cancers pédiatriques
- TT prolongé
- Age de survenue

Epidémiologie de la varicelle et des LAL

Influence d'un programme de vaccination sur les cas de varicelle.

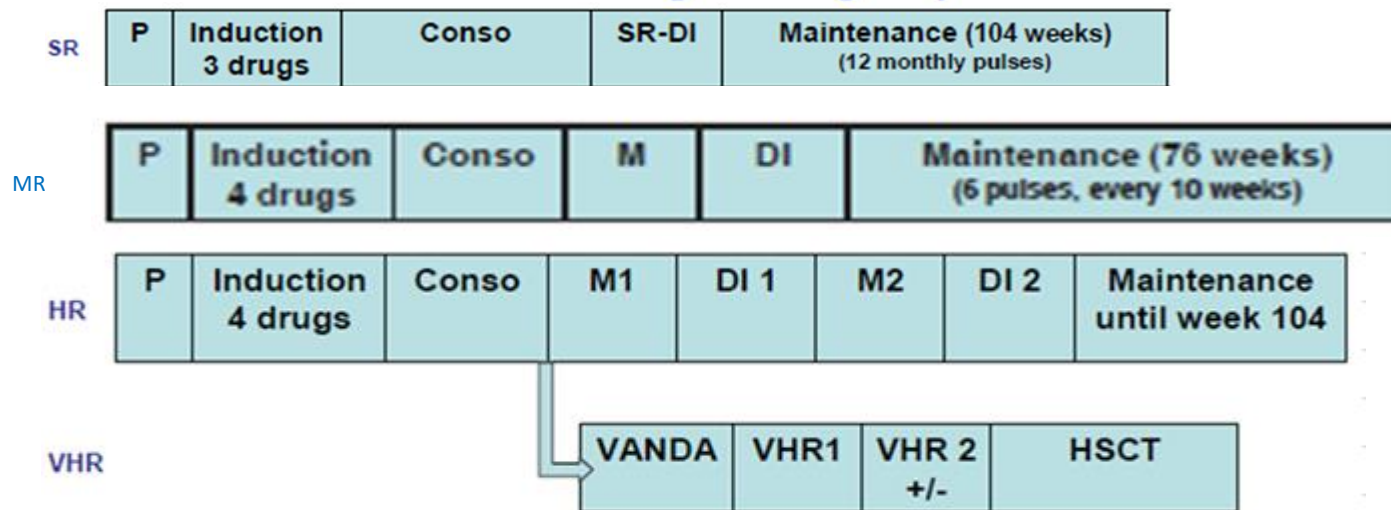


Chavis et al. 2007



Traitement des LAL: protocole CAALL

CAALL-F01: B-lineage ALL groups



- 24 décès toxiques /1810 patients traités de septembre 2016 à juin 2021
- Infections: 17 (71%) dont 2 varicelles fatales (soit 0,11% de l'ensemble de la cohorte), 9 infections bactériennes et 8 infections fongiques

Varicelle et LAL: étude de la mortalité

- Etude internationale: 15 pays (Europe, Asie, Amérique du Nord)
- Etude sur mortalité liée à la varicelle de 1984 à 2008 chez 35128 enfants
- Age médian au moment du décès: 5 ans, 18 décès au total
 - 7 décès au diagnostic ou induction } Majorité durant les 3 premiers mois de TTT
 - 5 décès en cours de consolidation }
 - 4 décès durant le TTT de maintenance
 - 1 décès: 6 mois après l'arrêt du TTT
 - 1 décès: 20 semaines après GMO
- Mortalité moindre en Amérique du Nord: 0,026%
 - vs Asie : 0,041%
 - vs Europe : 0,080%
- Vaccination généralisée pour tous: USA, Canada, Italie, Taiwan, Allemagne

Prophylaxie post exposition?

- Aciclovir ou immunoglobulines ?
- Place du vaccin?

Place des antiviraux: aciclovir

- En curatif: 250 à 500 mg/m² (ou 10 à 20 mg/kg) ttes les 8 h pdt 8 à 10 jours
- En préventif: TTT court (5-7 jours) centré sur la 2° virémie (J8 à J14 après le contage, à poso réduite (40 mg/kg/jour)

Shinjo et col, J Hosp Infec, 2009

Zawitkowska et col, J Med Virol, 2020

Varitect (obtention sur ATU)

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 immunodéprimés
Il 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



Varitect

Composition et présentation

1 ml Varitect contient 25 UI d'anticorps contre le virus de la varicelle et du zona (principalement IgG).

Flacon de 5 ml (125 UI) de solution prête à l'emploi.

Posologie

1 ml (25 UI) par kg de poids corporel.

Pour la post-prophylaxie en cas d'exposition, Varitect devrait être appliqué si tôt que possible et dans un délai **ne pas dépassant les 96 heures après l'exposition**, mais peut être réalisé jusque dans les 10 jours après l'exposition.

Ig Polyvalentes: composition en Ig anti VZV

Privigen® 100 mg/ml : 160 à 240 UI/g d' Ig

Tégéline® 50mg/ml : 100 UI/g d'Ig

Ig ou Aciclovir? : Prise en charge variable selon les centres et les pays

Received: 1 April 2020 | Accepted: 11 May 2020

DOI: 10.1002/jmv.26008

RESEARCH ARTICLE

JOURNAL OF
MEDICAL VIROLOGY WILEY

Varicella-zoster virus infection in the pediatric population with acute lymphoblastic leukemia in Poland

-1874 patients de 1 à 18 ans, LAL

-TTT par protocole BFM

-patients contact: Ig spécifique 24 à 96h après
Exposition, ou aciclovir: 80 mg/kg/j pdt 2 semaines à
Partir de J7 post exposition

-34 (8,4%) patients ont eu 1 infection VZV: 24 zona et 10 varicelles

-Age moyen: 6,2 ans, non vaccinés

-TTT par zovirax IV, arrêt de la CT (sauf pdt induction)

-Pas de décès

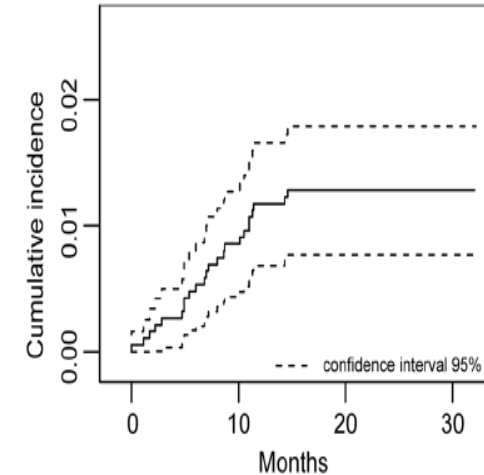


FIGURE 1 The cumulative incidence of zoster infection (analysis from the time of leukemia diagnosis to development of zoster infection)

Ig ou Aciclovir?

PEPtalk2: results of a pilot randomised controlled trial to compare VZIG and aciclovir as postexposure prophylaxis (PEP) against chickenpox in children with cancer

Jessica Bate,¹ Stephen Baker,² Judith Breuer,³ Julia C Chisholm,⁴ Juliet Gray,^{1,5} Sophie Hambleton,^{6,7} Aimee Houlton,² Mark Jit,^{8,9} Stephen Lewis,¹⁰ Guy Makin,¹¹ Catherine O'Sullivan,¹² Soonie R Patel,¹³ Robert Phillips,¹⁴ Neil Ransinghe,¹⁵ Mary Elizabeth Ramsay,¹⁶ Roderick Skinner,¹⁷ Keith Wheatley,² Paul T Heath¹²

Bate J, et al. *Arch Dis Child* 2018;0:1–5. doi:10.1136/archdischild-2017-314212

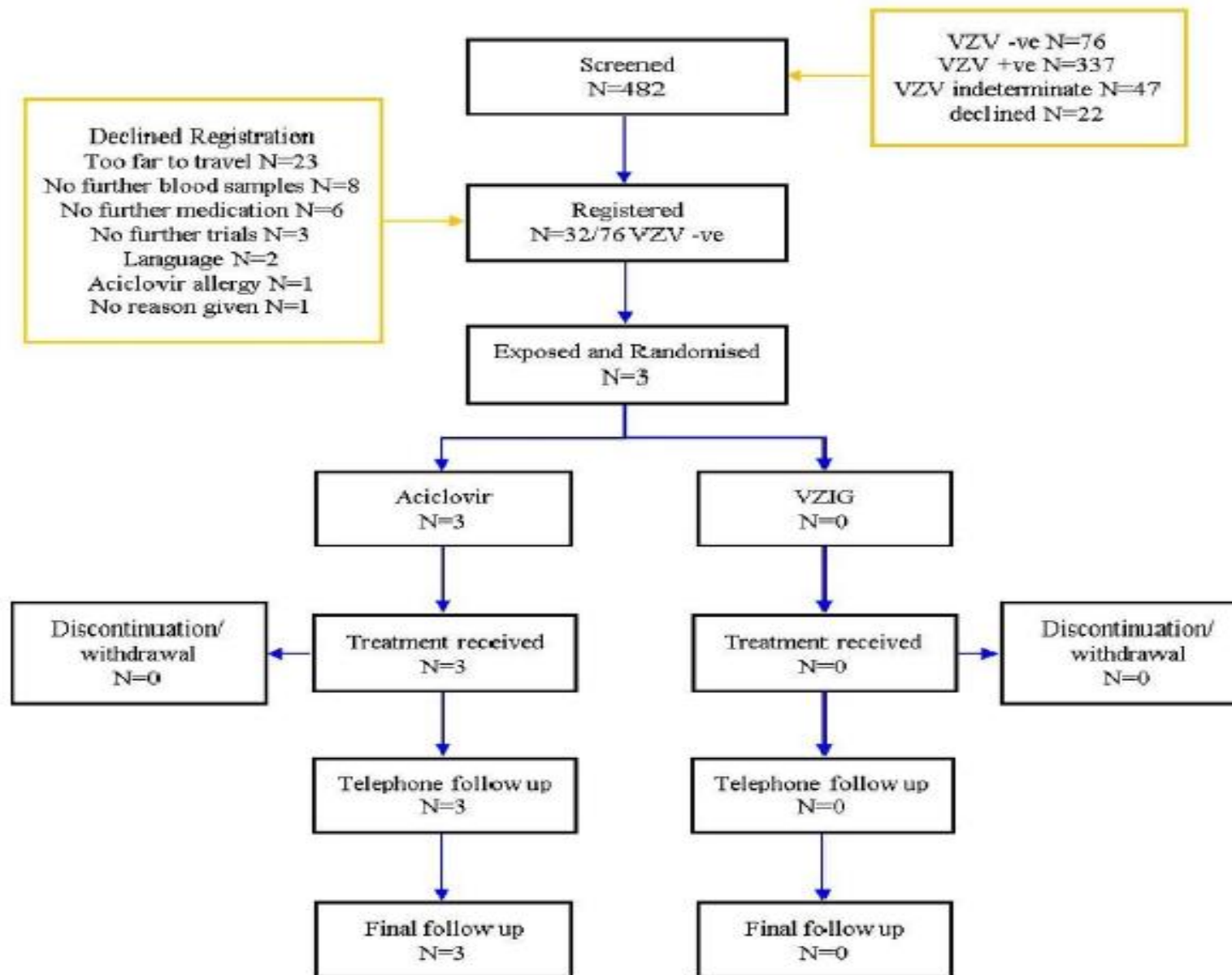
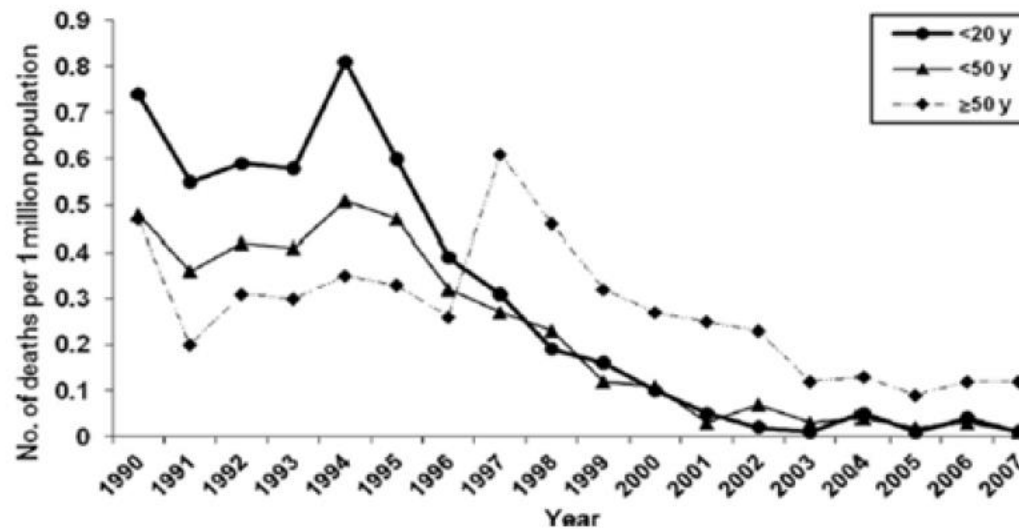


Figure 1 Consort diagram. VZV, varicella zoster virus; VZIG, varicella zoster immunoglobulin.

Et le vaccin?

Nom commercial*	Maladies concernées	Type de vaccin	Pour qui ?	Remboursement
<u>Varilrix®</u> <u>Varivax®</u>	<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**



USA: depuis 1995:
diminution de la
mortalité de 88%

Fig. 6. Annual age-specific mortality rates for varicella listed as the underlying cause of death, United States, 1990-2007 (from Marin et al, Pediatrics, 2011)

Vaccin: indications en France

Vaccination contre la varicelle

Recommandation générale

La vaccination généralisée contre la varicelle n'est pas recommandée.

Recommandations particulières

- La vaccination contre la varicelle est recommandée à partir de l'âge de 12 mois en 2 doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines, selon le vaccin utilisé :
 - Pour les adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse.
 - Pour les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle.
 - Pour les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse.
 - Pour 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 les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours.
 - Pour les personnes en attente de greffe, dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative (en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe).
- La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

Recommandations autour d'un cas de varicelle

- La vaccination est recommandée dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient présentant une éruption de varicelle ou de zona, pour toute personne immunocompétente de plus de 12 ans (à l'exclusion des femmes enceintes), sans antécédents de varicelle et sans antécédent de vaccination contre la varicelle. La vaccination comprend 2 injections séparées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines en fonction du vaccin utilisé.
- Les personnes à risque de varicelle grave ayant une contre-indication à la vaccination (sujets immunodéprimés, femmes enceintes) doivent bénéficier d'une prophylaxie par l'administration d'immunoglobulines spécifiques.

Vaccination pdt les traitements?

*Eur J Haematol 2004; 72: 353-357
Printed in UK. All rights reserved*

*Copyright © Blackwell Munksgaard 2004
EUROPEAN
JOURNAL OF HAEMATOLOGY*

Immunogenicity of a two-dose regime of varicella vaccine in children with cancers

- Etude chinoise
- 17 enfants dont 13 LAL
- 2 doses de vaccin
- Arrêt transitoire de la chimio
- Efficace
- 1 varicelle secondaire

VACCINE REPORTS

Varicella Vaccination of Children With Leukemia Without Interruption of Maintenance Therapy

A Danish Experience

Lotte Møller Smedegaard, MD, Anja Poulsen, MD, PhD,* Ines Ackerl Kristensen, FcPaeds (Onc), PhD,†
Susanne Rosthøj, MSc, PhD,‡ Kjeld Schmiegelow, MD, Dr. Med. Sci,*§ and Ulrikka Nygaard, MD, PhD**

- 73 enfants vaccinés
- pdt TTT de maintenance LAL
- 78% considérés comme protégés

Lancet 2007; 369: 1232
Department of Pediatrics,
University Hospital Schleswig-
Holstein, Campus Kiel, Kiel,
Germany (A. Schrauder MD,
G. Cario MD, A. Moericke MD,
M. Schrappe MD); and
Department of Virology
(C. Henke-Gendo MD,
Heim MD) and Department of
Pediatric Cardiology
(K. Seidemann MD, M. Sasse MD,
A. Wessl MD), Hannover
Medical School, Carl-Neuberg-
Str. 1, 30625 Hannover,
Germany
Correspondence to:
Dr Cornelia Henke-Gendo
Henke-Gendo.Cornelia@mh-
hannover.de

Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia

André Schrauder, Cornelia Henke-Gendo, Kathrin Seidemann, Michael Sasse, Gunnar Cario, Anja Moericke, Martin Schrappe, Albert Heim, Armin Wessl

- Enfant de 4 ans, LAL, en cours de TTT ½ intensif
- Hospitalisée pour convulsions généralisées, hépatite biologique
- Aggravation en 24 heures avec I respiratoire, pétéchies, lésions cutanées
- Décès
- Vaccination anti VZV 32 jours auparavant
- Analyse du génome viral: virus vaccinal atténué

Conclusions:

- Pas de vaccination anti VZV chez les enfants en cours de TTT pour LAL
- Attendre 9 mois après TTT de maintenance pour la vaccination (Lympho>1500/mm³)

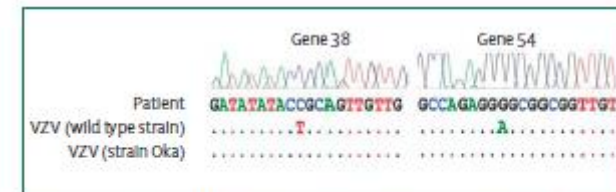


Figure: Comparison of VZV sequences isolated from the patient with several fully sequenced VZV database entries including two VZV OKA vaccine strains. Two genes (orf38 and orf54) were sequenced and aligned to VZV sequences (accession numbers: DQ008354 and X04370) by use of the ClustalW-algorithm. Dots indicate homology to the patient's sequence.



The Controversy of Varicella Vaccination in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Miguela A. Caniza, M.D.^{1,3,4}, Stephen P. Hunger, M.D.⁵, Andre Schrauder, M.D.⁶, Maria Grazia Valsecchi, Ph.D.⁷, Ching-Hon Pui, M.D.^{2,3,4}, Giuseppe Masera, M.D.⁷, and members of the International Study Group of Childhood ALL (the “Ponte di Legno Working Group”)⁸

- Etude internationale: 15 pays (Europe, Asie, Amérique du Nord)
- Etude sur mortalité liée à la varicelle de 1984 à 2008 chez 35128 enfants
- Age médian au moment du décès: 5 ans (18 décès)
 - 7 décès au diagnostic ou induction
 - 5 décès en cours de consolidation
 - 4 décès durant le TTT de maintenance
 - 1 décès: 6 mois après l'arrêt du TTT
 - 1 décès: 20 semaines après GMO
- 1 enfant est décédé après vaccination (cas publié)

Résultats

Number of deaths due to varicella infection among 35,128 children with acute lymphoblastic leukemia

Group	Protocol	Country	Period	No. Patients	No. Deaths
1	AIEOP	Italy	1991–2008	4934	3
2	SJCRH	USA	1984–2007	1512	1
3	INS	Israel	1989–2007	628	3
4	Czech Rep	Czech Republic	1996–2007	690	0
5	COALL	Germany	1992–2003	1188	0
6	BFM	Germany	2000–2008	3500	7
7	JACLS	Japan	1997–2006	1612	1
8	TCCSG	Japan	1992–2003	1698	0
9	KYCCSG	Japan	2002–2007	165	1
10	DCOG	The Netherlands	1991–2008	1656	2
11	POG	North America	1990–2005	8746	2
12	NOPHO	Nordic Countries	1992–2006	2668	0
13	FRALLE	France	1993–2008	3424	0
14	TPOG	Taiwan	1997–2008	1407	0
15	DFCI	North America	1996–2008	1300	0
TOTAL				35,128	20

Abbreviations: AIEOP, Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica; SJCRH, St. Jude Children's Research Hospital; INS, Israel National Studies; COALL, Cooperative Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster Group; JACLS, Japan Association of Childhood Leukemia Study; TCCSG, Tokyo Children's Cancer Study Group; KYCCSG, Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group; DCOG, Dutch Childhood Oncology group; POG, Pediatric Oncology group; NOPHO, Nordic Society for Paediatric Haematology-Oncology; FRALLE, French Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group; TPOG, Taiwan Pediatric Oncology Group; DFCI, Dana-Farber Cancer Institute.

-Mortalité moindre en Amérique du Nord: 0,026%

vs Asie : 0,041%

vs Europe : 0,080%

-Vaccination généralisée pour tous: USA, Canada, Italie, Taiwan, Allemagne

Characteristics of 20 children with acute lymphoblastic leukemia who died of varicella infection

Patient	Age at death (y)	Varicella vaccination	ALL protocol	Treatment phase	ALL status at time of death	Time from diagnosis of ALL to diagnosis of varicella	Days from varicella onset to death	Cause of death
1	9	No	JACLS-97	Induction	AD	27 days	13	Multiple organ failure
2	18	No	INS-89	6 months off therapy	CR	2.5 years	6	Massive hepatic failure and acute respiratory insufficiency
3	5	No	INS 2003	Induction	AD	10 days	5	Pneumonia, hepatitis, disseminated intravascular coagulation, multiple organ failure.
4	4	No	INS 2003	Maintenance	CR	18 months	33	Acute myocarditis
5	13	No	DCOG-9	20 weeks after transplantation	NK	NK	15	Pneumonia
6	6	No	DCOG-10	Maintenance	CR	18 months	38	Pneumonia
7	6	No	KYCCSG 02	Re-induction	CR	5 months	2	Disseminated intravascular coagulation
8	4	NK*	ALL-BFM 2000	Prephase of induction	Before treatment	2 days	3	Pneumonia, pulmonary leukostasis syndrome
9	4	Yes ²¹	ALL-BFM 2000	Re-induction	CR	5 months	13	Hepatitis, encephalitis, multiple organ failure.*
10	3	NK	ALL-BFM 2000	Induction	AD	45 days	22	Hepatitis, encephalitis
11	5	No	ALL-BFM 2000	Maintenance	CR	18 months	6	Pneumonitis, cardio-respiratory failure
12	5	No	ALL-BFM 2000	Re-induction	CR	6 months	3	Hepatitis
13	5	No	ALL-BFM 2000	Induction	AD	15 days	13	Hepatitis, encephalitis, multiple organ failure.
14	4	No	ALL-BFM 2000	Re-induction	CR	6 months	9	Hepatitis, pancreatitis, nephritis, encephalitis
15	4	No	AIEOP ALL2000	At diagnosis of leukemia	Before treatment	0 days	1	Interstitial pneumonia
16	16	No	SJCRH Total XI	Maintenance	CR	7 months	4	Hepatitis, renal failure, pneumonia, DIC
17	2	No	AIEOP ALL91	Induction	AD	26 days	5	Myocarditis, multiple organ failure
18	6	No	AIEOP ALL91	Consolidation	CR	75 days	4	Multiple organ failure, encephalitis, meningitis
19	NK	NK	POG	NK	NK	17 months	NK	NK
20	NK	NK	POG	NK	NK	17 months	NK	NK

NK: not known; CR: Complete remission; NA: not applicable; AD: active disease

-11 varicelles fatales sur 20 sont survenues pdt la 1^o année de TTT de la LAL

-1 varicelle fatale post vaccinale (cas publié)

The Controversy of Varicella Vaccination in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Conclusions: Vaccination anti VZV non recommandée pdt le TTT des LAL

- Accès au diagnostic et au TTT dans les pays riches
- La mortalité est précoce dans le TTT des LAL (14/20 pdt 1° année de TTT)
- Le risque de Varicelle grave est réduit dans les pays où le vaccin est généralisé
- Le bénéfice de réaliser une vaccination pdt le TTT est négligeable

Conclusions—The negligible rate of fatal varicella infection in children with ALL, the risk that accompanies vaccination, and the necessity of withholding chemotherapy for vaccination appear to outweigh the potential benefit of varicella vaccination for children during treatment of ALL.

Vaccination des frères et sœurs?

La transmission du virus vaccinal peut survenir dans de rares cas entre les sujets sains vaccinés développant ou non une éruption de type varicelle et des sujets contacts tels que sujets sains "réceptifs", femmes enceintes et immunodéprimés (voir rubrique "Effets indésirables").

Ainsi, les sujets vaccinés doivent éviter, dans la mesure du possible, d'avoir des contacts proches avec des sujets "réceptifs" à haut risque, pendant au moins 6 semaines suivant la vaccination.

En pratique, dans le service à Nantes

- Sérologie VZV: systématique au moment du diagnostic
- Pas de prophylaxie par aciclovir (sauf chez patients en cours d'allogreffe de MO)
- Pas de vaccination anti VZV pdt ou après le TTT

Contage varicelleux chez un patient immunodéprimé :

Si VZV + au diagnostic : RAS = pas d'éviction scolaire, pas d'Ig spécifiques

Si VZV – au diagnostic :

- et contage < 72 heures : indication d'Ig anti VZV spécifiques = VARITECT 15 UI/kg IV (ATU)

SAUF enfants substitués en Ig polyvalentes : pas de VARITECT, car Ig polyvalentes riches en Ig anti VZV

- et contage > 72 heures : surveillance ++, incubation =14 jours. Discuter Zovirax de J7 à J14: 40 mg/kg/jour

Dans tous les cas, si varicelle avérée : hospitalisation (si possible hors du service) pour ZOVIRAX IV.

Et la rougeole?



Guide pour l'immunisation en post-exposition Vaccination et immunoglobulines

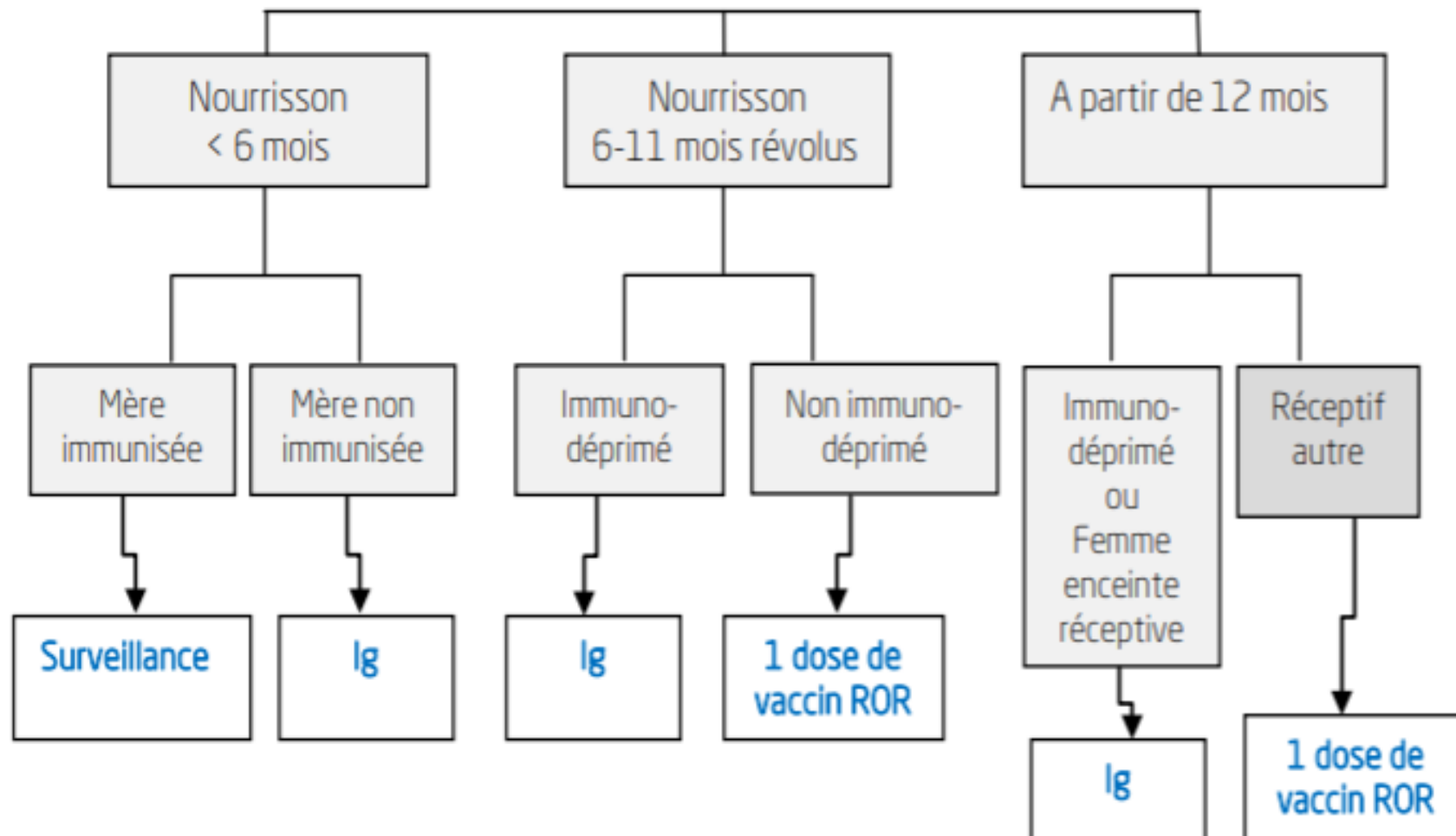
19/02/2016

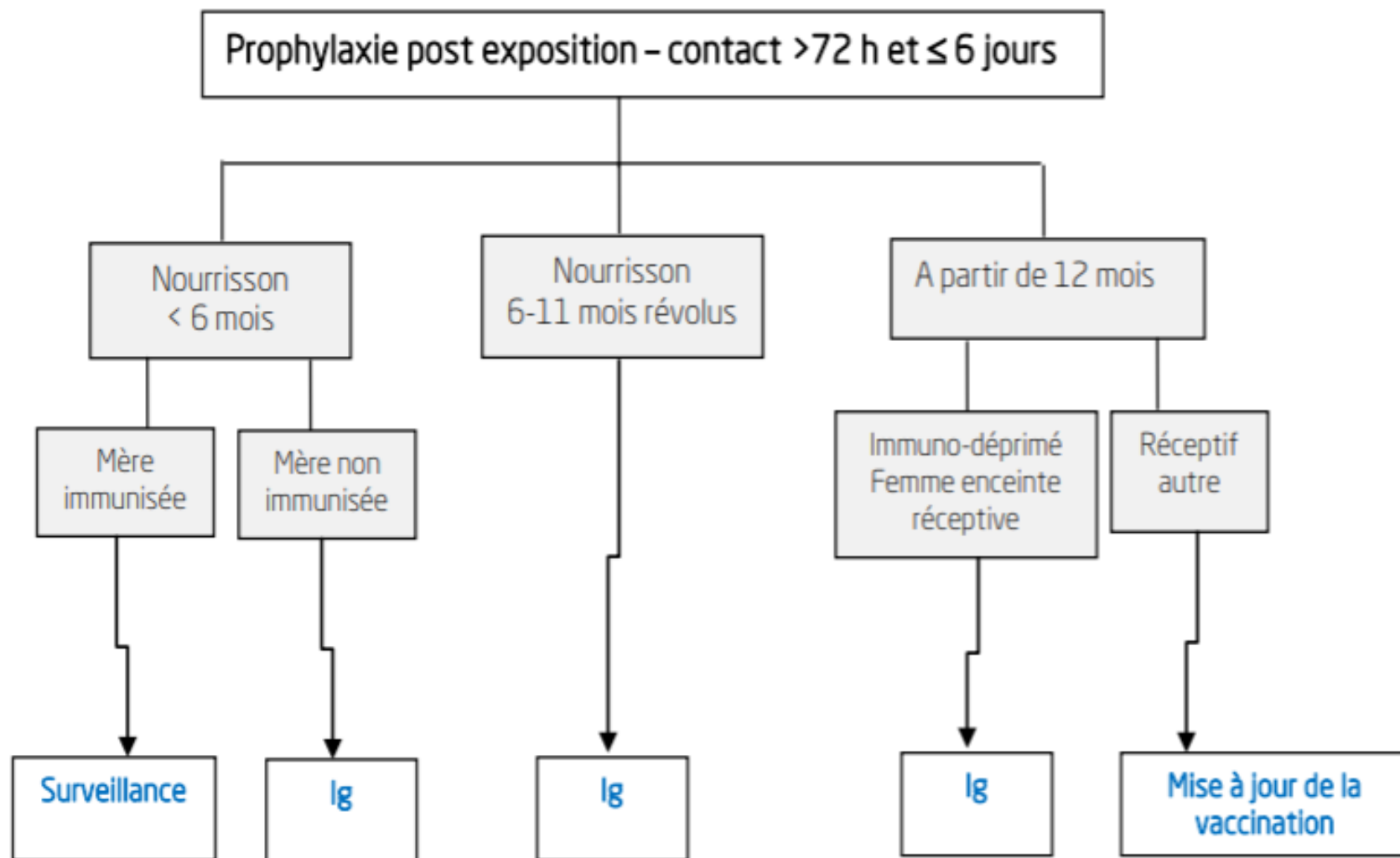
AVIS

-Administration IV, dans les six jours suivant un contact avec un patient atteint de rougeole confirmée, d'une dose de 100 à 400mg/kg d'immunoglobulines polyvalentes pour des personnes non immunisées, à risque de rougeole grave

-Délai à respecter entre l'administration d'une dose de 200 mg à 400 mg/kg d'immunoglobulines en prophylaxie post-exposition de la rougeole et l'administration d'un vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons : au moins 9 mois

Prophylaxie post exposition - contact ≤ 72 h





- Immunisé : vaccination à 2 doses ou antécédents documentés de rougeole
- Réceptif : non vacciné ou vacciné une dose ou aucun antécédent de rougeole