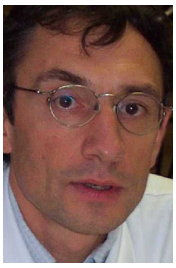
LA LETTRE

Lettre de liaison des centres de vaccination et d'information aux voyageurs

ÉDITORIAL



DR

Encore peu connus et diffusés en France, les tests de diagnostic rapide se sont multipliés ces dernières années, notamment dans le diagnostique des maladies infectieuses, avec une couverture très large. Leurs performances sont devenues très acceptables, voire équivalentes aux diagnostics biologiques de référence. Ainsi, les TDR-paludisme offrent maintenant une fiabilité comparable à celle du frottis sanguin, en discriminant *Plasmodium falciparum* des autres espèces et, dans un avenir proche, la possibilité d'avoir un résultat semi-quantitatif.

Faut-il se réjouir de cette évolution ? Les TDR vont-ils simplifier et accélérer nos diagnostics en les permettant « au lit du malade » (concept du « *point of care* »), voire être utilisés par les patients eux-mêmes ? Comme toujours, il y a du pour et du contre et il serait naïf de penser que le glas de la biologie spécialisée en laboratoire a sonné et que, désormais, plaquettes et bandelettes vont tenir le haut du pavé.

Le « pour » est évidemment la simplicité et la rapidité du diagnostic : une goutte de sang dans la lucarne, une manipulation de réactifs réduite et le résultat apparaît en quelques minutes. Un autre aspect positif, même s'il représente *per se* aussi un talon d'Achille, est le fait que les TDR s'affranchissent de la compétence et de l'expérience d'un biologiste. Ceux d'entre vous présents à la Journée d'automne, à Toulouse, ont pu voir l'expérience d'un « *point of care* » embarqué sur un cargo géré par un marin ! Ainsi, un TDR-paludisme va pouvoir être fait par un clinicien ou une infirmière dans le box de consultation et déclencher le début du traitement plus précocement que par la voie classique. De même, en milieu isolé au cours d'un séjour exposé, un soignant ou un membre d'un groupe, voire la personne fébrile va pouvoir confirmer ou infirmer (?) un paludisme. En laboratoire en France, dans les régions où le paludisme d'importation est très rare ou pendant les gardes de nuit ou de week end polyvalentes, on peut même se demander s'il n'est pas plus fiable qu'un biologiste qui n'a pas d'expérience utilise un test rapide plutôt que la technique classique mal maîtrisée et d'interprétation parfois ardue. Ainsi, la révision de la conférence de consensus sur le paludisme de 2007, qui a maintenu le frottis-goutte épaisse comme *gold standard*, aurait peut-être pu être plus nuancée par rapport aux TDR dans certaines conditions.

Côté « contre » : au-delà de leur sensibilité/spécificité, les TDR ont leur propres limites (persistance d'Ag résiduels plusieurs semaines donnant un faux positif chez un patient traité et guéri, par exemple). La réalisation technique n'est pas toujours aussi simple qu'il y paraît quand on est novice (faire monter le sang dans le tube capillaire ou même piquer le doigt à la lancette) et la lecture de la bande de résultat peut être source de confusion avec la bande témoin. Les études tentant de valider les auto-tests paludisme par les voyageurs eux-mêmes ont ainsi été décevantes. Par ailleurs, la généralisation des TDR entrainera mécaniquement une perte de compétence des biologistes (et leur nombre ?), qui ne sauront plus trancher, ni transmettre leur savoir, dans les situations complexes ou atypiques.

Si les TDR apportent un plus aux cliniciens donc, aux patients, ne leur demandons pas ce qu'ils ne peuvent donner. N'opposons pas TDR et biologie classique : rendons les complémentaires et synergiques et n'oublions pas que c'est de la complémentarité entre cliniciens et biologistes que naît la lumière, donc le salut du patient dans les situations complexes.

Olivier Bouchaud, président

SOMMAIRE

ÉDITORIAL
Tests de diagnostic rapide et médecine des voyages : la panacée ? 1

ÉCHO DES CONGRÈS
Tests de diagnostic rapide en infectiologie tropicale : besoins, disponibilités et bonnes pratiques 2

MISE AU POINT
Voyage et VIH 5
Quelle chimioprophylaxie antipaludique chez les voyageurs vivant avec le VIH sous antiviraux ? 8

VU POUR VOUS 11

AGENDA 11

Ce colloque de la Société de Pathologie exotique, qui s'est tenu, le 28 mai 2014, à l'Institut Pasteur, à Paris, a permis de faire le point sur les différents tests de diagnostic rapide disponibles. Des TDR désormais utilisés sur le terrain dans le diagnostic de maladies infectieuses responsables d'une importante morbi-mortalité dans de nombreux pays en développement.

En introduction, le Pr Jean Delmont (Marseille) rappelle l'intérêt que présente l'utilisation de ces tests rapides sur le terrain, dans les pays à ressources limitées, en particulier dans le contexte du diagnostic d'une maladie fébrile sévère. L'apparition, il y a environ vingt-cinq ans des premiers TDR du paludisme a inauguré, depuis, une liste de tests visant de nombreux autres pathogènes. L'objectif final de ces tests étant de disposer, dans les conditions du terrain, de moyens diagnostics rapides, simples, faciles de réalisation, ne nécessitant aucune logistique particulière, dotés d'une sensibilité et spécificité suffisantes pour permettre d'orienter vers un diagnostic donc, vers un traitement, en éliminant d'autres diagnostics.

Principes des TDR et validation sur le terrain

Jean-Baptiste Ronat (MSF) rappelle que l'intérêt principal des TDR est d'être employé en dehors d'un laboratoire, avec des moyens réduits, souvent dans un contexte d'urgence/d'épidémie. Les critères OMS définissant un TDR sont en effet : un test précis, simple, peu coûteux, facile à interpréter, stable dans des conditions extrêmes, ne nécessitant pas ou très peu de traitement de l'échantillon à tester et culturellement acceptable. Ces TDR sont basés sur des méthodes immuno-chromatographiques (ICT), immuno-enzymatiques ou biochimiques. L'ICT reste la méthode la plus populaire, avec des systèmes de bandelette, dont les avantages sont de pouvoir obtenir un résultat en 10 à 30 minutes, sans matériel supplémentaire (en dehors des éventuels réactifs). Ses inconvénients sont le coût unitaire par test, l'interprétation possiblement subjective, imposant une bonne formation des utilisateurs, la présence de nombreuses marques de fiabilité variable, de contrefaçons témoignant d'un marché très mal régulé. Il est en parallèle important de mettre en place des contrôles de qualité. Dans le choix du test, il convient de privilégier la sensibilité en cas de maladie grave, de risque de transmission ou la spécificité si des explorations complémentaires à risque sont nécessaires.

Anne-Laure Page (Epicentre) insiste sur les différences très régulièrement constatées entre les évaluations de laboratoire et de terrain et rapporte les phases successives de l'évaluation d'un TDR : tout d'abord, la démonstration de l'intérêt de principe du test sur un petit nombre d'échantillons sélectionnés, permettant de valider la détection de la cible d'intérêt, puis la mesure de la performance analytique, en laboratoire, sur un grand nombre d'échantillons sélectionnés et, enfin, de la performance clinique, correspondant à l'évaluation de terrain. Le passage à cette phase de terrain est souvent difficile à organiser, car il nécessite d'avoir accès à des populations atteintes de la maladie ciblée en nombre suffisant et d'avoir ou de mettre en place les conditions requises pour une recherche clinique, en terme de rigueur dans les procédures et de laboratoire pour les tests de référence. Au final, il est rare que les performances annoncées en laboratoire soient aussi bonnes sur le terrain, comme les exemples des TDR choléra et paludisme le montrent bien.

Les TDR du paludisme

Sandrine Houzé (Bichat) explique au préalable l'importance de disposer de moyens alternatifs au frottis et à la goutte épaisse, les méthodes de référence, qui soient plus simples, plus rapides et qui n'exigent pas d'expertise. De multiples TDR sont disponibles, basés sur la détection de l'antigène HRP2 de *P. falciparum (Pf)*, de la LDH ou de l'aldolase, communes aux cinq espèces plasmodiales. Pour *Pf*, la meilleure sensibilité est obtenue avec l'HRP2 (Se 95 %), sauf pour les souches amazoniennes (25 à 40 % de souches non sécrétrices d'HRP2), et la meilleure spécificité avec la *Pf*LDH (Sp 98 %). Les faux positifs pour l'HRP2 se voient avec le facteur rhumatoïde, certaines infections bactériennes ou parasitaires et, surtout, dans le suivi d'un accès palustre à *Pf* traité. En dehors de *Pf* (Se 93 %) et de *P. vivax* (Se 70-100 %), la Se de la *p*LDH est médiocre, de 5-86 % pour *P. ovale* et de 21-45 % pour *P. malariae*.

Président : Olivier Bouchaud
Vice-présidente : Catherine Goujon
Secrétaire général : Ludovic de Gentile
Secrétaires gén. adj. : Christophe Hommel, Véronique Naneix-Laroche
Trésorière : Fabienne Le Goff
Trésorière adjointe : Nadine Godineau
Rédacteur en chef : Paul-Henri Consigny

Conception, réalisation : Patrick Chesnet
Rédaction : Philippe Bargain (Veille règlementaire), Nathalie Colin de Verdière (Agenda), Paul-Henri Consigny (Mise au point), Jean-Philippe Leroy (LSMV 2.0) Albane Perdrix (Paroles infirmières), Christophe Rapp (Lu & vu pour vous), Philippe Royon (Voix des commissions)
Ont collaboré à ce numéro : Sophie Abgrall, Pauline Campa, Catherine Goujon

Liste de diffusion membre-smv@medecine-voyages.fr
Correspondance SMV
Laboratoire de parasitologie-mycologie CHU,
49 933 Angers Cedex 9
Tél. : 02 41 35 60 97
E-mail : smv@chu-angers.fr
Siège social
79, rue de Tocqueville
75 017 Paris

www.medecine-voyages.fr

La Se de la *Pv*LDH est de 76-100 % pour le *P. vivax (Pv)*. Des faux positifs pour la LDH de *Pv* sont observés avec *P. knowlesi* ou en cas de parasitémie élevée à *Pf*. Dans tous les cas, le résultat, qualitatif, ne permet pas un suivi de l'efficacité thérapeutique, mais il est d'une grande utilité pour le diagnostic de paludisme au niveau communautaire. Les plus de 200 millions de tests vendus en 2012 selon l'OMS montrent bien leur généralisation et laisse espérer qu'un grand nombre de traitements antipaludiques inutiles a pu être évité.

Federico Gobbi (Vérone) revient ensuite sur une évaluation de l'utilisation des TDR du paludisme au Burkina Faso : une étude randomisée y a été menée en 2006 pour évaluer l'impact sur le devenir du patient de l'utilisation du TDR (HPR2) en cas de fièvre *versus* le traitement présomptif antipaludique. La première constatation étonnante fut que l'adhérence au résultat du TDR était médiocre, particulièrement en saison humide (traitement dans 96 % des cas de TDR positifs, mais aussi dans 85 % des cas de TDR négatifs !). Ensuite, l'utilisation des TDR n'a pas forcément amélioré le devenir des patients, sauf en cas de résultat négatif chez l'adulte. L'utilisation d'HRP2 était intéressante en période de basse transmission, mais perdait cet intérêt en période/zone de haute transmission, tout particulièrement chez l'enfant de moins de 5 ans, chez qui il fallait préférer le traitement antipaludique présomptif. Qui plus est, du fait de la prévalence du « paludisme infection », il était important de ne pas uniquement se focaliser sur le paludisme en cas de fièvre avec TDR positif et de ne pas oublier les causes de fièvres non palustres.

La généralisation des tests de diagnostic rapide, à l'image de celui pour le paludisme, permet d'éviter la délivrance de traitements inutiles.

Les TDR du VIH

François Simon (Saint-Louis) rappelle que le niveau d'exigence en matière de dépistage du VIH est très élevé, avec idéalement une sensibilité et une spécificité d'au moins 99 %, en sachant qu'il persiste une faiblesse du dépistage sérologique lors de la fenêtre de primo-infection. Ceci est d'autant plus vrai avec les Trod (Tests rapides d'orientation diagnostique) VIH, dont les performances restent moindres que les méthodes Elisa classiques. Si cette moindre Se est patente en primo-infection, elle est moins nette en phase chronique, où les Trod trouvent leur place. Les essais de Trod

inutilisable seul. L'utilisation de tests combinés (AgNS1, IgM/G) augmente la sensibilité tout en permettant de différencier une dengue primaire ou secondaire. Pour le chikungunya, les TDR sont pour le moment décevants, inutilisables en pratique en raison d'une Se tout à fait insuffisante (<50 %).

TDR du choléra

Renaud Piarroux (Marseille) revient sur l'épidémie présente en Haiti depuis fin 2010 et au cours de laquelle les TDR choléra ont pu être utilisés en diagnostic en cas de diarrhée aqueuse, dans des circonstances épidémiologiques variables. Les fortes variations d'incidence observées selon le lieu/la période ont eu un impact fort sur les résultats du TDR. En 2013, les TDR faits devant des tableaux de suspicion clinique étaient le plus souvent positifs, de façon stable dans l'espace et le temps et confirmés par une culture positive à *Vibrio cholerae*. Mais, début 2014, à une période où la transmission du choléra a fortement régressé, les TDR se sont avérés bien moins souvent positifs et rarement confirmés par culture (souvent négative), indiquant une valeur prédictive positive médiocre (la spécificité étant insuffisante). Ces données indiquent que les TDR choléra actuels doivent être utilisés avec prudence en tenant bien compte du contexte épidémiologique et, en particulier, de la prévalence estimée, extrêmement variable dans le temps et dans l'espace en période de rétraction épidémique.

TDR et méningococcémie

Jean-Marc Collard (Cermes, Niamey) souligne l'intérêt de TDR méningocoque associés (bandelettes immunochromatographiques détectant les antigènes capsulaires AWY et CY dans le LCR), qui permettent une utilisation dans des conditions de terrain (en particulier une conservation à température élevée). Il existe en effet un intérêt clinique et épidémiologique à documenter les méningites à méningocoque, en particulier au plan collectif, pour adapter la réponse aux épidémies. Ces TDR permettent de se passer de l'utilisation de tests classiques d'agglutination au latex, peu compatibles avec le terrain (problèmes de coût et de conservation), et dont la sensibilité, bonne en laboratoire, s'avère insuffisante sur le terrain. Là encore, les performances de ces deux TDR en combinaison s'avèrent moins bonnes qu'en laboratoire de référence, mais leur utilisation sur le terrain semble intéressante, avec, pour le sérogroupe A, une Se de 83 % et une Sp de 95 %, et, pour le sérogroupe W, une Se de 92 % et une Sp de 95 %.

Diagnostic rapide de la mélioïdose

Yves Buisson (IFMT, Vientiane) rappelle que la mélioïdose est endémique en Asie du Sud-Est, responsable de 20 % des septicémies communautaires, et que le pronostic des formes sévères est directement lié au délai d'instauration d'un traitement antibiotique adapté. Il présente les résultats d'une méta-analyse sur toutes les méthodes de diagnostic rapide (<24 h) utilisées en comparaison à la culture. Si la confirmation repose sur la culture bactérienne (plusieurs jours), le diagnostic rapide repose sur la détection d'IgM/G par test immunochromatographique (ICT), d'antigène par immunofluorescence directe (IFD) ou agglutination au Latex, ou encore de génome bactérien par RT-PCR. L'ICT permet une réponse rapide, avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 81 %, les résultats étant cependant variables selon le type de prélèvement et les modalités de sa conservation. L'IFD présente une meilleure Sp, à 97 %, mais une Se moindre, à 66 %. Si l'on regarde les sites de prélèvement, l'analyse de pus est la plus sensible et celle de crachat, la plus spécifique.

Maladie de Chagas, leishmaniose et TDR

Luc Paris (La Pitié-Salpétrière) insiste sur le nombre de TDR existant pour le diagnostic de la maladie de Chagas et de la leishmaniose viscérale et sur leurs performances en deçà de celles revendiquées par les fabricants. Ces TDR permettent en zone d'endémie de dépister avant éventuellement de confirmer par des méthodes classiques. Pour la maladie de Chagas, les évaluations de terrain retrouvent une sensibilité satisfaisante sur sérum (en général >90 %), permettant de les utiliser en soins primaires ou pour des études épidémiologiques, et une bonne spécificité (>95 %). Pour la leishmaniose viscérale, le réactif utilisé doit tenir compte de la région considérée : la Se est bonne dans le sous-continent indien, sur une population cliniquement suspecte, mais elle chute en Afrique de l'Est ou au Brésil, avec des Se entre 35 et 87 %. Ces tests ne présentent en France métropolitaine qu'un intérêt mineur, sauf peut-être pour la maladie de Chagas en dépistage pré-greffe d'un donneur à risque.

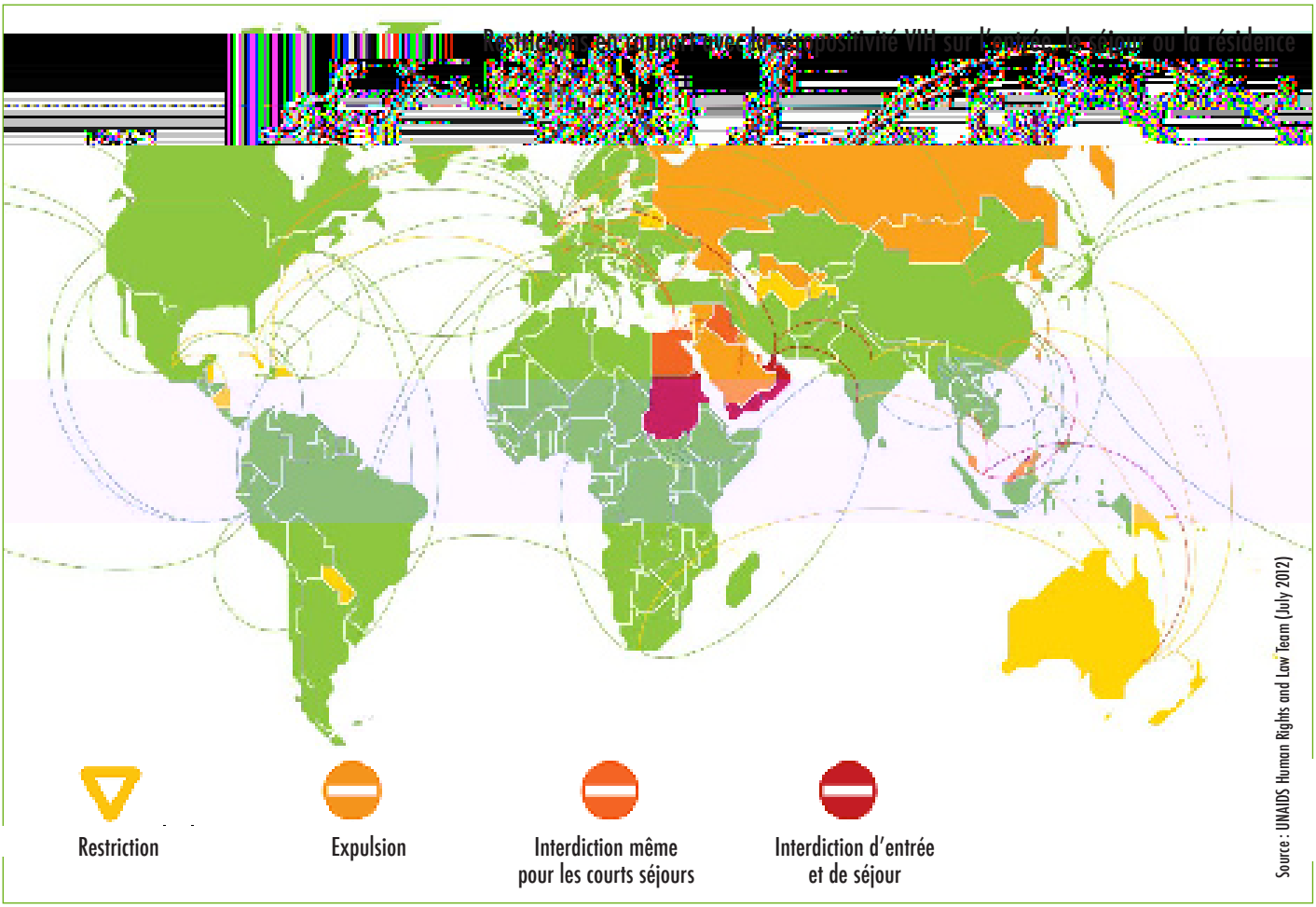
En conclusion, il est rappelé que les TDR sont utilisés en l'absence de solution alternative et qu'il ne faut pas leur demander d'être aussi performants que les tests de références de laboratoire. Si certains tests sont assez proches de cet état de fait, ce n'est pas le cas dans la plupart des situations. Il convient toujours de bien prendre en compte la situation épidémiologique du pays pour la maladie donnée et les performances du TDR dans ce contexte de terrain, toujours moindres qu'en laboratoire, avant de les intégrer dans un algorithme décisionnel.

Paul-Henri Consigny

Les tests de diagnostic rapide de la maladie de Chagas ont permis d'améliorer la détection de cette maladie dans les régions concernées, comme ici, au Mexique.

DR

Les progrès des traitements antirétroviraux permettent aux personnes séropositives pour le VIH une qualité de vie telle que les voyages internationaux sont possibles, y compris des expatriations, qui sont envisageables. Les consultations voyage à leur intention reprennent des conseils similaires aux voyageurs non VIH, mais certaines spécificités liées à l'infection VIH sont à connaître, avec les précautions qui lui sont inhérentes.



Les patients peuvent avoir un accès interdit sur certains territoires du fait même de leur séropositivité VIH. Cela dépend de la durée et du type de séjour demandé (tourisme, professionnel, étudiant...), mais 23 % des pays de l'OMS sont concernés par de telles restrictions. Il faut se connecter sur les sites www.hivtravel.org ou www.aids.about.com/od/legalissues/a/travelindex.htm pour en connaître les contraintes.

Assurance

Une assurance rapatriement devra être contractée. Le cas échéant, le voyageur devra demander une carte européenne d'assurance maladie lui permettant de disposer d'une prise en charge des frais de santé dans les pays en relevant.

Traitement antirétroviral

Il faut éviter de modifier le traitement antirétroviral dans le mois précédant le voyage pour limiter le risque de survenue d'effets indésirables dans un pays où leur gestion sera difficile, pouvant provoquer l'arrêt intempestif du traitement. On doit discuter des modalités envisagées pour poursuivre l'observance du traitement dans les conditions du voyage. Comme pour tout traitement au long cours, le patient doit partir avec une quantité de médicaments pour une durée d'au moins 2 semaines de plus que celle de son séjour prévu, afin de pallier le cas possible d'un retour retardé. Si la durée de traitement à délivrer dépasse un mois, le médecin doit spécifier sur l'ordonnance : « délivrer x mois en une seule fois pour départ à l'étranger » ; le patient doit généralement faire valider ses droits sur l'ordonnance par sa CPAM afin que le pharmacien soit couvert pour toute cette délivrance. Le traitement sera préférentiellement mis dans le bagage à mains. L'ordonnance devra être libellée en DCI.

Vaccinations

Si le vaccin vivant atténué contre le BCG est toujours contre-indiqué, ceux contre la fièvre jaune, la varicelle, le ROR sont possibles dès lors que les CD4 sont supérieurs à 200/mm^3 ou 15 %, chez les adultes. Tous les autres vaccins « non vivants » restent possibles. Mais ils sont plus immunogènes si la charge virale VIH est indétectable et les CD4 supérieurs à 200/mm^3, voire 350/mm^3, au moment de la vaccination. De plus, les durées de protection vaccinale sont moindres chez les patients séropositifs VIH, même avec un statut immuno-virologique bien contrôlé, que chez les personnes séronégatives.

Le calendrier vaccinal requis en

France doit d'abord être mis à jour, car il est souvent négligé lors du suivi des pathologies chroniques. Il faut maintenir le rappel décennal du dTPolio, contrairement au cas général, entre 25 et 65 ans. L'immunisation acquise naturellement contre la rougeole étant bien plus efficace que celle obtenue par vaccination chez les patients séropositifs, la sérologie pourra être contrôlée en l'absence d'antécédent de rougeole chez les personnes nées après 1980. La vaccination contre le pneumocoque est recommandée, avec une dose du vaccin conjuguée à treize valences, suivi au moins 2 mois plus tard, du vaccin non conjugué à vingt-trois valences.
Sinon, les indications vaccinales seront définies comme pour tout voyageur, selon la(les) destination(s), la durée et le type de séjour, avec parfois des schémas de vaccination adaptés.
La vaccination contre l'hépatite A doit comporter préférentiellement deux injections à un mois d'intervalle avant le départ, avec rappel à six mois pour permettre une immunité sur le long terme ; l'immunisation sera contrôlée après la première vaccination, sinon au moins cinq ans après le schéma complet initial en cas de nécessité de protection.
Si la vaccination contre l'hépatite B est indiquée, un contrôle de l'immunisation après un schéma accéléré (J0, J7-10, J21-28) est préférable ; un schéma avec double dose à M0, M1, M2 (rappel à M6) sera proposé en cas de facteurs de moindre réponse (CD4< 350/mm^3, charge virale VIH détectable, tabagisme chronique, âge > 40 ans, sexe masculin). La chronicisation de l'hépatite B est plus fréquente chez les personnes séropositives VIH, l'indication vaccinale doit donc être large.
La vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée chez un patient symptomatique pour le VIH ou si les CD4 sont inférieurs à 200/mm^3 et, théoriquement, en cas de traitement par un anti-CCR5 (maraviroc). Un certificat de contre indication vaccinale sera délivré le cas échéant. Sinon, il faut savoir que la réponse à ce vaccin peut être retardée, la séroconversion pouvant s'observer un mois après la vaccination : il faut donc effectuer cette vaccination idéalement plus de deux semaines avant le départ. De plus, il est observé un déclin plus rapide de la protection acquise, souvent inférieure à dix ans. Il ne faut donc pas hésiter à rapprocher deux injections de moins de dix ans, d'autant plus si la première a été réalisée à un moment où le bilan immuno-virologique était moins favorable.
Le vaccin contre le méningocoque, si nécessaire, sera conjugué. Il ne semble pas y avoir plus de risque de typhoïde chez les personnes séropositives VIH, l'indication vaccinale reste selon les règles habituelles. La vaccination contre l'encéphalite japonaise entraînerait une réponse efficace. En cas de vaccination en pré-exposition contre la rage, l'immunité post-vaccinale mérite un contrôle sérologique cinq ans après la primo-vaccination.

Prévention du paludisme

Les manifestations du paludisme sont plus graves chez les patients séropositifs VIH avec des CD4 inférieurs à 350/mm^3 du fait d'une plus forte parasitémie et de manifestations cliniques plus sévères selon les critères OMS. On doit ainsi bien insister sur la nécessité d'associer une prévention personnelle anti-vectorielle et une prophylaxie médicamenteuse anti-paludique, qui doit être de prescription assez large en cas de déficit immunitaire sévère, même avec un risque limité de paludisme. Les traitements en prophylaxie restent les mêmes que pour les personnes séronégatives pour le VIH. Des interactions sont théoriquement à craindre entre l'atovaquone/proguanil et certains antirétroviraux, mais, pour autant, il n'est pas nécessitaire d'ajuster les doses. Il faudra être d'autant plus vigilant au retour, et rechercher un paludisme systématiquement en cas de fièvre, même avec une compliance alléguée parfaite à l'atovaquone/proguanil. En revanche la doxycycline ne présente pas d'interaction particulière.

Risque majoré d'infections opportunistes en cas d'immunodépression avec un taux de CD4 inférieurs à 200/mm^3 et de séjour en zone tropicale

Il existe un risque d'**infection fongique** en cas de séjour aux États-Unis, en Amérique latine, dans les Caraïbes et en Asie du Sud-Est. Les manifestations peuvent être aiguës ou bien différées plusieurs mois après la contamination et donc, le voyage. Cela concerne essentiellement la cryptococcose, l'histoplasmose, la coccidioïdomycose et la pénicilliose (Asie du Sud-Est lors de la mousson). En cas d'immunodépression, on évitera toutes les activités favorisant l'inhalation d'*Histoplama* ou de coccidioïdes (chantiers de construction ou de démolition, grottes, travail autour du bois, contacts avec des élevages de volailles ou d'oiseaux). De même, un voyage en Asie du Sud-Est en saison humide devra être décalé.
Les risques d'infections parasitaires autres que le paludisme concernent :
l'anguillulose, pour laquelle l'immunodépression sévère est un facteur de risque de forme disséminée, même à distance du séjour infectant. Il faudra y penser en cas d'hyperéosinophilie et/ou d'élévation des immunoglobulines E au retour ;
la leishmaniose viscérale, qui est endémique sur tout le pourtour méditerranéen, l'Asie du Sud et l'Afrique de l'Est. Sa morbidité est de plus majorée chez les personnes immunodéprimées par le VIH ;
les protozooses digestives opportunistes et, en particulier, la cryptosporidiose ou la cyclosporose.
Parmi **les infections virales**, l'hépatite E est une pathologie à transmission orale, habituellement aiguë, mais qui peut évoluer vers une hépatite chronique avec complications sévères et rapides chez des patients immunodéprimés, dont les séropositifs pour le VIH avec un taux de CD4 bas.

CDC/ J. GATHANY

Les mesures de prévention anti-paludique sont impérativement à conseiller pour les personnes vivant avec les VIH.

Le risque d'**infections bactériennes opportunistes** concerne principalement les salmonelloses mineures, non typhiques, et les bartonelloses, qui sont d'expression plus grave.

En cas de voyage chez un patient séropositif pour le VIH avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm^3, on insistera d'autant plus sur l'hygiène alimentaire, la protection personnelle anti-vectorielle et la nécessité de limiter les activités à risque que les vaccins qui auront été effectués au préalable seront beaucoup moins immunogènes. Chez ceux ayant un statut immuno-virologique satisfaisant, il faudra néanmoins vérifier la séroconversion, puis la persistance de l'immunité post-vaccinale. **Pauline Campa**

Société de Médecine des voyages

Association régie par la Loi de 1901enregistrée en Préfecture de Paris
sous le n° 86-0482. SIRET 398 943 563 00039 - code APE 7219Z
www.medecine-voyages.fr

Journée de printemps de la SMV

Organisée par la **Société de Médecine des voyages**

20 mars 2015

Faculté de médecine Bichat - 75018 Paris

PRÉ PROGRAMME

La vaccination dans tous ses états

9 h 30 Accueil

10 h : Historique et déterminants psycho-sociaux communautaires des polémiques et rumeurs successives sur les vaccinations

10 h 30 : Décryptage : vaccin anti-rougeole et autisme ; sclérose en plaques et vaccin VHB

11 h : Myofasciite à macrophage et adjuvants : mythe ou réalité ?

12 h : Y a-t-il une dérive sectaire de certains lobbys anti-vaccin ?

12 h 30 Pause

12 h 45 : Assemblée générale

13 h 30 Déjeuner

Le voyage dans tous ses états

14 h 30 : Pourquoi voyageons-nous ?

15 h 00 : Une planète disneylandisée ?

15 h 30 : Rôle des CVI dans le repérage des enfants à risque de sévices « religieux »

16 h : *Best of* en médecine des voyages

16 h 30 : Actualités (Ebola, chikungunya…)

17 h 45 : Conclusion

Journée de printemps de la SMV
20 mars 2015

BULLETIN D'INSCRIPTION

Nom et prénom : .....

Adresse : .....:

Code postal : ..... Ville : .....

Courriel : .....

Tarif

- **Membre de la SMV** : **20 €** (repas sur place inclus)
- **Non membre de la SMV : 50 €** (repas sur place inclus)

Une **majoration** de **20 euros** sera appliquée **après le 10 mars 2015**.

Règlement

- ❑ Règlement par chèque bancaire à libeller à l'ordre de Société de Médecine des voyages
- ❑ Bon de commande institutionnel ou d'entreprise dûment rempli
- ❑ Récépissé d'ordre de virement sur le compte de la SMV

Bulletin d'inscription à retourner avec le règlement ou un bon de commande à :
SMV – Laboratoire de Parasitologie/Institut de parasitologie – CHU
4, rue Larrey - 49 933 Angers Cedex 9

Peu étudiées, les interactions entre antirétroviraux et antipaludiques utilisés en chimioprophylaxie sont encore mal connues et complexes. Mais elles ne sont pas pour autant à négliger.

L'infection par le VIH est devenue avec les traitements antirétroviraux (ARV) actuels, puissants et bien tolérés, une pathologie chronique stabilisée et le voyage, une demande légitime et courante pour les personnes vivant avec le VIH (PvVIH). En raison des dernières recommandations nationales de traitement ARV universel, la plupart des patients reçoivent un traitement, la combinaison ARV de première ligne actuellement recommandée étant l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit un inhibiteur de la protéase (IP) boosté par le ritonavir ou, éventuellement, un inhibiteur de l'intégrase (II).

Il existe une interaction clinique entre paludisme et infection par le VIH : le risque d'accès palustre est plus élevé et les formes graves, plus fréquentes. Ceci, d'autant que les CD4 sont plus bas. Au sein de la cohorte Vihvo, étude multicentrique française récente ayant inclus 268 migrants originaires d'Afrique sub-saharienne retournant en visite dans leurs pays d'origine et inclus à l'occasion de la consultation de voyage précédant le départ, 44 % seulement étaient partis avec une prophylaxie du paludisme et l'avaient prise pendant toute la durée du voyage. Parmi l'ensemble des patients, le risque palustre est apparu plus important que pour la population générale avec 17 épisodes (6 %) de paludisme au cours ou au décours du voyage, dont un décès. Il est donc indispensable de proposer aux pvVIH une chimioprophylaxie du paludisme selon les indications usuelles. En dehors de la chloroquine, dont les rares indications sont limitées aux pays de groupe 1, les principales chimioprophylaxies recommandées sont la méfloquine, l'association atovaquone/proguanil et la doxycycline.

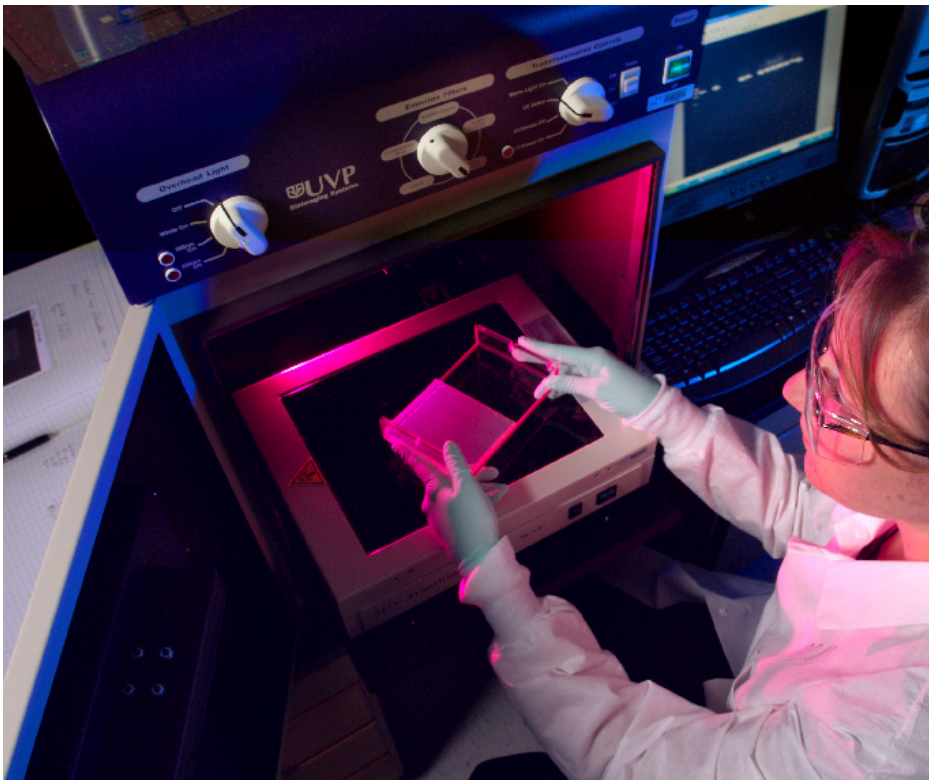
Il existe très peu de données sur l'interaction potentielle entre antipaludiques et antirétroviraux, les études étant rares et portant généralement sur des effectifs limités. Ces interactions peuvent se faire par trois mécanismes potentiels : le métabolisme hépatique, par la voie du cytochrome P450 (CYP) et/ou par la voie des uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT), et les systèmes d'efflux trans-membranaires, par la glycoprotéine P (P-gP). La P-gP exprimée à la surface muqueuse du tractus gastro-intestinal agit comme une pompe d'efflux, dont l'augmentation d'expression peut majorer la clairance digestive de certains médicaments.

En ce qui concerne les potentiels d'interaction, posséder une liaison protéique avec une enzyme du cytochrome P450, de la famille des UGT, ou avec la P-gP ne signifie pas systématiquement avoir une action activatrice ou inhibitrice sur cette protéine, et chaque molécule a un potentiel d'activation ou d'inhibition propre, plus ou moins important selon la molécule et non systématiquement à l'origine d'une interaction cliniquement significative.

Métabolismes des antirétroviraux

Les **IP** sont métabolisés par le cytochrome P3A (3A4 surtout) et tout médicament inducteur du cytochrome P3A est susceptible d'augmenter la clairance des IP et de diminuer leur concentration plasmatique. Les IP, pour leur part, inhibent l'activité du cytochrome P450 et sont susceptibles d'augmenter la concentration des médicaments métabolisés par celui-ci. Le ritonavir est aussi un inducteur de la famille des enzymes UGT et pourrait, en augmentant le métabolisme de certains médicaments par ce biais, entraîner une baisse de leur concentration plasmatique. Les IP sont tous des substrats de la P-gP et augmentent son niveau d'expression.

Les **INNTI** sont métabolisés par les CYP 3A4 et 2B6 pour l'efavirenz et la névirapine ou 2C9 et 2C19 pour l'étravirine et la rilpivirine et, de la même façon, tout médicament inducteur du cytochrome P3A est susceptible d'augmenter leurs clairances. À la différence des IP, les INNTI induisent l'activité



CDC/ HSI LIU

Les études disponibles sont encore trop rares et portent sur de faibles effectifs.

du cytochrome P450, de façon forte pour l'efavirenz et la névirapine et de façon faible pour l'étravirine et la rilpivirine, et pourraient être responsable d'une diminution de la concentration des molécules métabolisées par celui-ci. Quant à la rilpivirine, elle ne semble pas avoir d'effet sur les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 à la dose de 25 mg utilisée en clinique. Les INNTI, surtout l'éfavirenz, sont potentiellement inducteurs de l'UGT1A1. La névirapine et l'efavirenz induisent l'expression de la P-gP et sa fonction d'un facteur allant de 1,75 à 3,5 respectivement, alors que l'étravirine et la rilpivirine l'inhibent.

Les **inhibiteurs de l'intégrase** (raltégravir, dolutégravir, elvitégravir) qui sont métabolisés par glucuronidation médiée par l'UGT1A1 ne sont pas, ou très faiblement en ce qui concerne le dolutégravir, substrat des enzymes du cytochrome P450 et n'ont pas d'action sur son activité. Les inhibiteurs d'intégrase ne modifient pas le transport médié par la P-gP. Cependant, l'elvitégravir peut voir sa concentration plasmatique diminuée par les inducteurs du cytochrome P450. Il est en effet prescrit boosté par le cobicistat qui est métabolisé par le cytochrome P450 et possède les mêmes potentiels d'interaction que les IP. Le cobicistat est par ailleurs un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gP.

Les **INTI** n'ont pas d'interaction significative avec les antipaludiques.

DR

L'impact clinique des interactions semble limité.

Interactions avec les antipaludiques utilisés en prophylaxie

La **chloroquine**, partiellement métabolisée par le foie par les isoformes 2C8, 3A4 et 2D6 du cytochrome P450, pourrait voir sa concentration sanguine augmentée en cas de co-administration avec les inhibiteurs des protéases boostés ou non. Les INNTI induisant le CYP 3A4 pourraient diminuer la concentration sanguine de chloroquine. Cependant, compte tenu des multiples voies d'élimination de la chloroquine, cette interaction si elle existe est probablement modérée et sans signification clinique.

La **méfloquine** est métabolisée par les isoformes 3A4 et 2C19 du cytochrome P450 et une augmentation de sa concentration est attendue en cas de co-administration avec les IP ou le cobicistat. Cependant, une étude d'interaction avec le ritonavir n'a pas montré d'effet sur la concentration de méfloquine, mais a été responsable d'une baisse de 30-35 % de la concentration de ritonavir en moyenne. Un case-report de deux personnes ayant une co-administration de méfloquine et d'indinavir ou de nelfinavir n'a pas montré de modification des concentrations de l'un ou l'autre. La méfloquine peut donc être probablement co-administrée sans risque. Par ailleurs, en ce qui concerne les INNTI, il existe un risque théorique de réduction des concentrations de méfloquine par l'induction du CYP 3A4. Ce risque est probablement assez faible, sachant que rilpivirine et étravirine sont faibles inducteurs du CYP 3A4 et que éfavirenz et étravirine sont également inhibiteurs du CYP 2C19. Il n'existe aucune donnée clinique sur le sujet.

L'**atovaquone** est éliminée sous forme inchangée par voie hépatobiliaire dans les selles. Cependant, il semble que le

Interactions entre antirétroviraux (ARV) et antipaludiques (AP) utilisés en chimioprophylaxie

AP \ ARV	INTI	IP	INNTI	Inhibiteurs d'intégrase	Cobicistat
Chloroquine	→ peu/pas d'effet attendu → peu/pas d'effet attendu	peu/pas d'effet attendu peu/pas d'effet attendu	peu/pas d'effet attendu peu/pas d'effet attendu	pas d'effet attendu pas d'effet attendu	peu/pas d'effet attendu peu/pas d'effet attendu
Méfloquine	→ →	→ (Ritonavir)	risque théorique de diminution* pas de données	pas d'effet attendu pas d'effet attendu	peu/pas d'effet attendu risque théorique de diminution*
Atovaquone + Proguanil	→ → →	(↑ Saquinavir)	(↑ Etravirine)	pas d'effet attendu pas d'effet attendu pas d'effet attendu	pas d'effet attendu pas d'effet attendu pas d'effet attendu
Doxycycline	→ →	risque théorique de diminution* →	risque théorique de diminution* (avec efavirenz, névirapine) ou d'augmentation* (avec étravirine, rilpivirine) →	pas d'effet attendu pas d'effet attendu	risque théorique d'augmentation* pas d'effet attendu

Effets des antirétroviraux sur les concentrations des antipaludiques
Effets des antipaludiques sur les concentrations des antirétroviraux
*Risque théorique bien que faible et jamais rapporté cliniquement, les seules études disponibles étant limitées en nombre et sur de faibles effectifs
→ pas de modification observée dans les études, ↑ augmentation des concentrations observées dans les études, diminution des concentrations observées dans les études

USAID

Le risque de paludisme est plus élevé et ses formes plus graves chez le voyageur séropositif

ritonavir ainsi que les INNTI induisent sa glucuronidation par le biais d'une induction de l'UGT hépatique et soient responsables d'une baisse de sa concentration en cas de co-administration. Le proguanil est partiellement métabolisé au niveau hépatique par le CYP 2C19 en son métabolite actif, le cycloguanil principalement, mais aussi par le CYP 3A. Des études montrent que l'administration concomitante de lopinavir ou d'atazanavir boostés avec l'atovaquone/proguanil est responsable d'une baisse d'atovaquone de 70 % avec lopinavir, de 40 à 50 % avec atazanavir et de 40 % environ du proguanil avec l'un ou l'autre IP. Une coadministration d'éfavirenz et d'atovaquone/proguanil était responsable d'une baisse de 75 % et 43 % des concentrations respectives d'atovaquone et de proguanil. Une coadministration d'atovaquone/proguanil avec étravirine et saquinavir induisait une augmentation de 55 % et de 274 % de la concentration de ces deux derniers médicaments respectivement. En l'absence de données cliniques, la pertinence de cette interaction est incertaine, mais il est nécessaire d'insister sur la prise de la prophylaxie concomitamment avec un repas gras et, éventuellement, de considérer une augmentation de doses d'atovaquone/proguanil. Les inhibiteurs de l'intégrase et le cobicistat qui ne modifient par le métabolisme des UGTs ne devraient pas être responsables d'interaction.

Les interactions potentielles avec la **doxycycline,** si elles existent, seraient plutôt en relation avec le système d'efflux impliquant la P-gP qui pourrait limiter la biodisponibilité des IP. Cependant, une étude pharmacocinétique menée au sein de la cohorte Vihvo n'a pas montré de modification des concentrations des IP ou des INNTI après coprescription de doxycycline. Les inducteurs de la P-gP, comme la rifampicine, sont capables d'activer l'efflux de la doxycycline au travers de la paroi intestinale. Les IP, la névirapine et l'éfavirenz, inducteurs de la P-gP, pourraient donc être responsables d'une baisse de la concentration de doxycycline. À l'inverse, le cobicistat, l'étravirine et la rilpivirine, inhibiteurs, pourraient être responsable d'une augmentation de sa concentration. Les potentiels d'interaction semblent cependant assez faibles concernant une modification des concentrations de doxycycline par les antirétroviraux.

En conclusion, les interactions entre antirétroviraux et antipaludiques utilisés en chimioprophylaxie sont encore mal connues et complexes. Mais si elles peuvent exister potentiellement, leur impact clinique, bien que très peu évalué, semble globalement limité. En l'absence d'interactions significatives décrites, la doxycycline est la molécule de choix. Si l'on souhaite une alternative, on peut, en pratique, utiliser les autres molécules sans adaptation de posologie en gardant à l'esprit que la coprescription d'atovaquone/proguanil avec les IP ou les INNTI semble la plus à risque.

Sophie Abgrall

Bibliographie

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, rapport P. Morlat, 2013

Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques, recommandations HCSP, 2012 .

O. Launay. **Vaccinations of immunocompromised travelers: need for specific recommandations**. *J Travel Med, 2013 ; 20 : 275-7.*

S. Kerneis, O. Launay, C. Turbelin *et al*. **Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected Patients: a systematic review and meta-analysis.** *Clin Infect Dis 2014 ; 58 : 1130-9.*

O. Veit, M. Niedrig, C. Chapuis-Taillard *et al*. **Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients.** *Clin Infect Dis 2009 ; 48 : 659-66.*

J. Pacanowski, K. Lacombe, P. Campa *et al*. **Plasma HIV-RNA is the key determinant of long-term antibody persistence after yellow fever immunization in a cohort of 364 HIV-infected patients**. *J Acquir Immune Defic Syndr 2012 ; 59(4) : 360-7.*

C. Mouala, M. Guiguet, S. Houze *et al*. **Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. FHDH-ANRS CO4 Clinical Epidemiology Group.** *AIDS 2009 ; 23(15) :1997-2004.*

M. Van Luin, M.E. Van der Ende, C. Richter *et al*. **Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir.** *AIDS 2010 ; 24(8) : 1223-6.*

S. Abgrall, J. Le Bel, N. Lele *et al*. **Lack of effect of doxycycline on trough concentrations of protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients**. *HIV Clin Trials 2013 ; 14(6) : 313-8.*

D.S. Smith. **Travel Medicine and Vaccines for HIV-Infected Travelers.** *Top Antiviral Med 2012 ; 20 : 111-115*.

O. Lortholary, C. Charlier, D. Lebeaux *et al*. **Fungal infections in immunocompromised travelers.** *Clin Infect Dis 2013 ; 56 : 861-8.*

S. Fujiwara, Y. Yokokawa, K. Morino *et al*. **Chronic hepatitis E: a review of the literature.** *J Viral Hepat 2014 ; 21 : 78-89.*

http://www.hiv-druginteractions.org

S.A. et P.C.

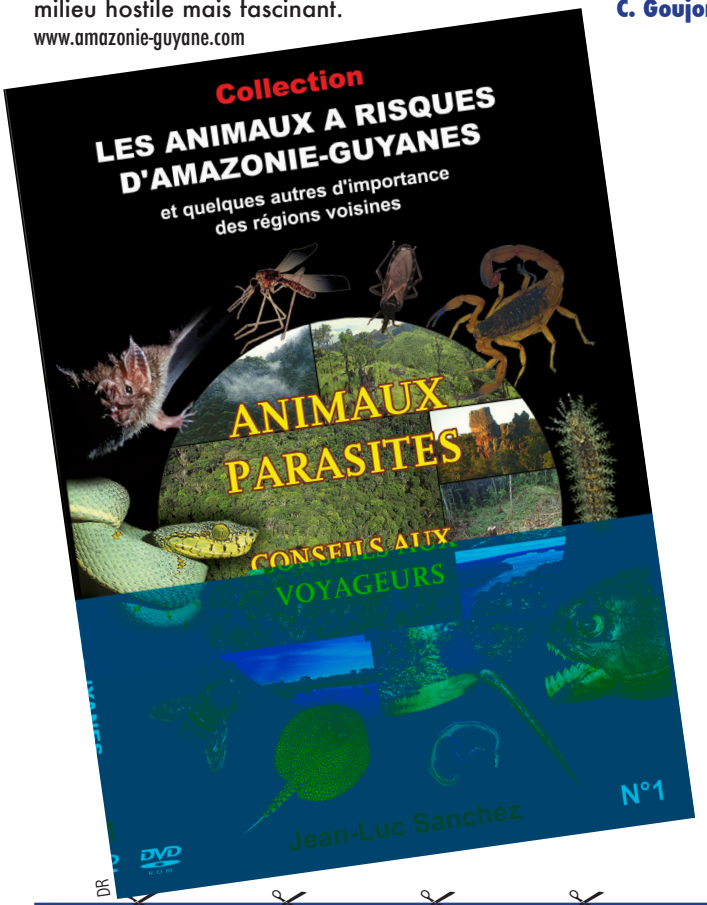
VU POUR VOUS

Animaux parasites d'Amazonie

Grand voyageur, spécialiste de la forêt amazonienne, Jean-Luc Sanchez, est bien connu à la SMV, dont il est membre depuis déjà longtemps.
Beaucoup d'entre nous se souviennent encore de la conférence passionnante sur les serpents venimeux, poissons-chats vampires, raies électriques et autres animaux terrifiants rencontrés dans la « selva » qu'il avait faite lors d'une de nos réunions, .
Il vient maintenant de réaliser un DVD consacré aux animaux parasites d'Amazonie, dans lequel il donne également des conseils très utiles, basés sur une longue expérience, aux voyageurs qui voudraient eux aussi partir à la découverte de ce milieu hostile mais fascinant.

C. Goujon

www.amazonie-guyane.com



DR

AGENDA

22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015 (CROI 2015)
23-25 février 2015, Seattle – États-Unis
http://www.croi2015.org/

3rd ESCMID Conference on Vaccines Vaccines for Mutual Protection 2015
6-8 mars 2015, Lisbonne – Portugal
https://www.escmid.org/research_projects/escmid_conferences/vaccines_conference/

Réunion de printemps 2015 de la SMV
20 mars 2015, Paris – France
http://www.medecine-voyages.fr/

7th International Symposium on Filoviruses Ebola: West Africa and Recent Developments
25-28 mars 2015, Washington – États-Unis
http://www.filovirus2015.com/

25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2015)
25-28 avril 2015, Copenhague – Danemark
http://www.eccmid.org/eccmid_2015/

14th Conference of the International Society of Travel Medicine (CISTM14)
24-28 mai 2015, Québec – Canada
http://www.istm.org/

9th European Congress on Tropical Medicine and International Health
6-10 septembre 2015, Bâle – Suisse
http://www.ectmihbasel2015.ch/

Bulletin d'adhésion

à retourner à SMV - Laboratoire de Parasitologie - Mycologie, Centre hospitalier universitaire – 49 933 Angers Cedex 9

OUI, je souhaite adhérer à la SMV et recevoir ***La Lettre***

❑ **Membre actif plein tarif :** 60 €
❑ **Membre actif tarif réduit**
infirmier(e), retraité, étudiant (joindre un justificatif) : 30 €
❑ **Règlement par un tiers** (institutionnel ou associatif) : 75 €
(60 € de cotisation et 15 € de frais de dossier)
Indiquer précisément les coordonnées de l'organisme payeur ET joindre une copie de cette fiche au bon de commande.

.....

.....

Code postal : ..... Ville : .....

Je vous adresse mon règlement par chèque à l'ordre de
Société de Médecine des voyages

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Courriel : .....

Date : .....

Signature :

Association régie par la loi de 1901 - Enregistrée en Préfecture de Paris sous le n° 86-0482 SIRET n° 398 943 563 00039 code APE 7219Z – Fichier enregistré à la CNIL sous le n° 1065758.
Les personnes disposent d'un droit d'accès, de modification, de rectification et de suppression des données qui les concernent (art. 34 de la Loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978).
Ce droit s'éxerce auprès du Secrétariat : SVM - Laboratoire de Parasitologie - CHU - 49 933 Angers Cedex 9