

Conseils aux voyageurs chez les PVIH « la préparation au départ »



J.Durant

SFLS-Jeudi 29 Oct 2009-Nice

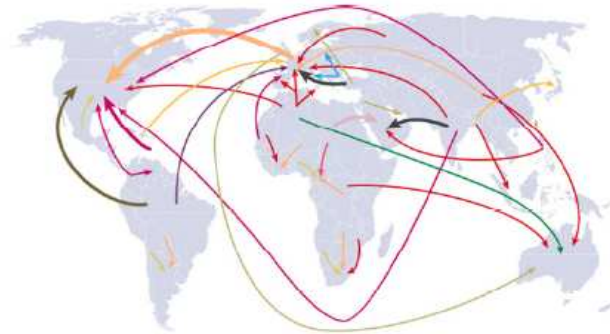
Conflits d'intérêt:

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique: oui (Abbott, Bristol-Myers-Squibb).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique: oui (Tibotec, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GSK, MSD, Pfizer)
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés: aucune.

Quelques chiffres...

- la fréquence des voyages internationaux est en constante augmentation (903 millions en 2007).
 - 51% pour les loisirs
 - 15% pour affaires

Org Mondiale Tourisme 2009
- y compris pour les sujets immunodéprimés:
 - 10 à 20% des patients américains, porteurs du virus VIH, ont séjourné dans une zone tropicale (*Kemper CA J.Travel Med,1995*)



Source: Population Action International 1994

1970



1990: incidence x 4

Risques de complications infectieuses tropicales «liées à l'immunodépression»

Franco-Paredes HIV medicine, 2009

	Risque accru	Recommandations
Tuberculose	Oui	Corrélation directe avec le degré de contact avec les résidents et la durée du voyage
Helminthes (<i>strongyloides stercoralis</i>)	Oui (infection disséminée)	Ne pas marcher pieds nus dans les régions endémiques
Mycoses systémiques: <i>Penicillium marneffei</i> (ASE), <i>Paracoccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>histoplasma</i> (Am sud)	Oui Complications importantes de l'infection VIH	Effet protecteur de l'itraconazole contre <i>cryptococcus</i> et <i>penicillium</i> quand CD4 <200/mm ³
Fièvre typhoïde (<i>Salmonella typhi</i>) <i>campylobacte rjejuni</i> , <i>Isospora belli</i> , <i>cyclospora</i> , <i>cryptosporidium</i>	Oui Bactériémie et formes extra digestives	Eviter l'eau du robinet, crudités, crèmes, glaces, viandes peu cuites. Lavage des mains
Leishmaniose viscérale (<i>L.Donovani</i>)	Rares cas chez le voyageur	Transmission associée à l'utilisation de drogues intraveineuses
Trypanosomiase (<i>Trypanosoma cruzi</i>)	Rares cas chez le voyageur	Réactivation de méningo-encéphalite ou de myocardite
Autres infections: Pneumocoque Hépatite E	Oui	Vaccination
Dengue	Non	Précautions standards: répulsifs
Bilharzioses (<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>haematobium</i>)	Non	Ne pas marcher pieds nus dans les régions endémiques

Peu d'études... sur le risque Infectieux lié à l'immunodépression VIH

Fever After a Stay in the Tropics: Clinical Spectrum and Outcome in HIV-Infected Travelers and Migrants

- 1921 épisodes de fièvre après un retour des tropiques (3mois)
- Etude prospective (2000-2006)

- 104 patients connus VIH+ :
 - IO (BK++, PCP, crypto, toxo..)
 - Inf respiratoires,
 - IST,
- Sont **plus fréquentes** que dans la population générale

- Diarrhée,
 - Lésions dermatologiques
- pas de différence** avec la population VIH-

TABLE 2. Clinical Features, Disease Pattern, and Outcome According to HIV Status

	Fever Episodes in HIV-Positive Patients (n = 104)	Fever Episodes in HIV-Negative Patients (n = 1035)	P
Clinical features			
Any respiratory symptom, n (%)*	63 (61)	332 (32)	<0.001
Any digestive symptom, n (%)†	61 (59)	508 (49)	0.08
Fever as isolated symptom	4 (4)	259 (25)	<0.001
Fever ≥39°C, n (%)	48 (47)	494 (48)	0.8
Enlarged lymph node, n (%)	26 (25)	112 (11)	<0.001
Abnormal lung auscultation, n (%)	21 (20)	44 (4)	<0.001
Skin rash/skin lesions, n (%)	14 (14)	147 (14)	0.9
Splenomegaly (assessed clinically)	18 (17)	118 (11)	0.07
Disease pattern			
Tropical conditions	13 (13)‡	460 (44)	<0.001
Malaria	10 (10)	339 (31)	<0.001
Cosmopolitan infections	70 (67)	327 (32)	<0.001
Respiratory tract infection	21 (20)§	94 (9)	<0.001
Tuberculosis	13 (13)¶	8 (1)	<0.001
OIs (other than tuberculosis)	10 (10)¶¶	0	<0.001
STI	9 (9)#	18 (2)	<0.001
Bacterial enteritis	5 (5)	54 (5)	0.8
Mononucleosis-like syndromes	6 (6)**	53 (5)	0.9
Bacteremia	3 (3)††	10 (1)	0.08
Noninfectious disease	7 (7)‡‡	23 (2)	0.006
Unknown etiology	13 (13)	220 (21)	0.04
Outcome			
Hospitalization	57 (55)	439 (42)	0.01
Median duration of hospital stay, d (IQR)	8 (4–17)	4 (2–6)	<0.001
Median total duration of fever, d (IQR)	10 (5–20)	7 (4–11)	0.001
Death	1 (1)	7 (0.5)	0.5



Recommandations selon le niveau d'immunodépression

- **Variant selon le niveau de lymphocytes CD4 (cdc.gov/travel2008)**
 - **Risque Élevé** si CD4 < 200 /mm³
 - **Risque Modéré** si CD4 entre 200-500 /mm³
- **Implications pour le voyage:**

CD4 < 100: Voyage à différer

CD4 100-200: Voyage possible, courte durée

CD4 200-350 : Voyage possible avec précautions

Au moins 3 mois ARV pour minimiser le risque d'IRIS

- **Nécessité d'individualiser le risque pour chaque patient VIH,**
 - prendre en compte l'évolution des CD4 et l'ARN-VIH
 - Co-infection HVC en cours de traitement

Risques de complications médicales « liés au voyage »

Facteur de Risque	Risque plus faible	Risque plus élevé
Destination	Pays développé	Pays en voie de Développement, faibles revenus
Durée séjour	Courte	Prolongée > 3 sem Séjours répétés
Localisation	Urbaine	Rurale
But du voyage	Affaires, organisé	Loisirs, sportifs « extreme traveler »
Age	Jeune	Âgé Comorbidités
Type de voyage	Tourisme	Aventure « routard » « low cost » « Last minute »
Logement	Luxe	Visite familiale

- **Pas de différence avec la population générale**



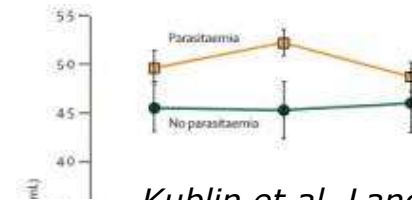
Indications de traitements préventifs

- Après avoir évalué à la consultation le niveau d'immunodépression du PVIH et son type de voyage, on peut ensuite choisir les différents traitements concernant:
 - Le Paludisme
 - La Diarrhée du voyageur
 - La Trousse du voyageur
 - La Gestion des antirétroviraux
 - La prévention des IST

Prévention du paludisme

L'infection VIH augmente-t-elle l'incidence et la sévérité du paludisme ?

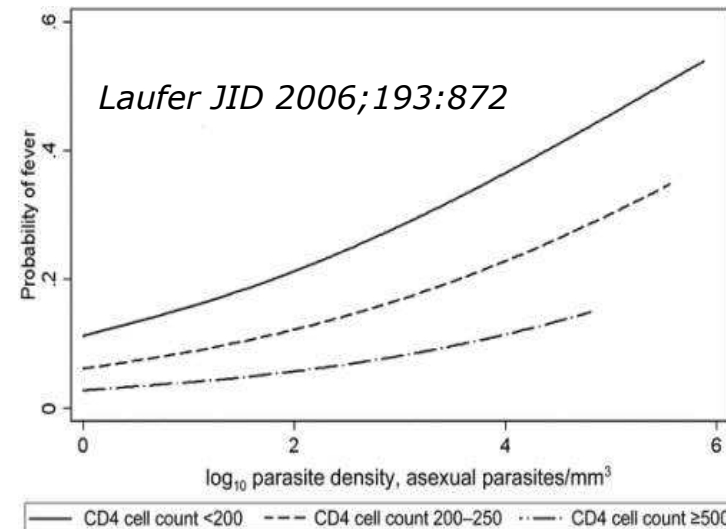
- **PAS d' Effet du paludisme sur le VIH**
Augmentation ARN-VIH 0.3 log ?



Kublin et al. Lancet 2005; 365: 233-240

- **Effet du VIH sur le paludisme**

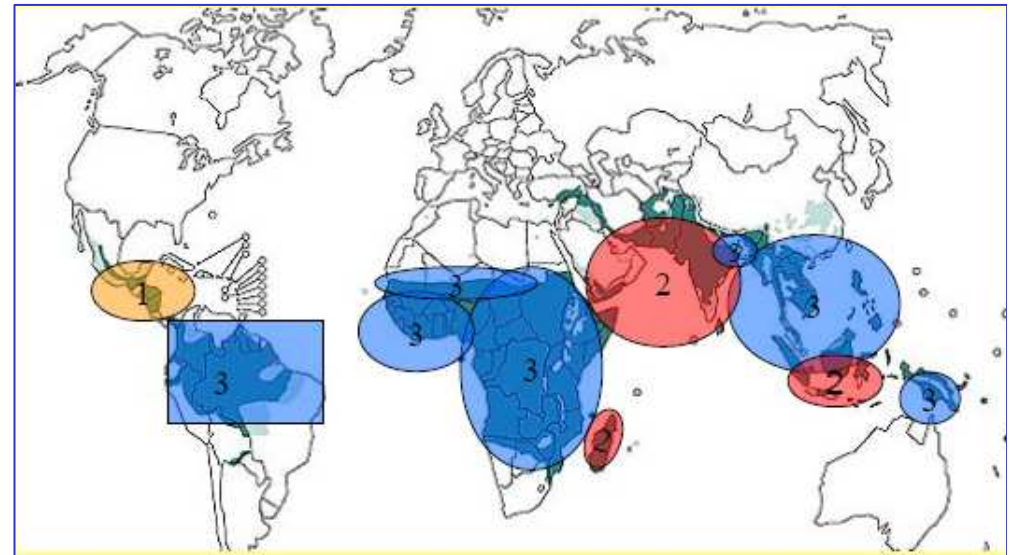
- Incidence plus élevée (x2)
si $CD4 < 200$
- Parasitémie plus élevée
(Whitworth J, Lancet 356:1051, 2000)
- Augmentation des récurrences
(Kanya, JID 193:9, 2006)
- Incidence annuelle attribuable au virus VIH : 3 million cas et 65,000 décès
(Abu-Raddad, et al. Science 314:1603, 2006)



Laufer JID 2006;193:872

Chimioprophylaxie du paludisme

- Chloroquine dans les zones 1 (*P. Falciparum* ou *P. vivax*)
- Chloroquine-paludrine dans les zones 2
- Dans les zones 3 (Majorité)
 - **Mefloquine** Toxicité neurologique proche de l'Efavirenz
 - **Doxycycline**: risque de photosensibilisation



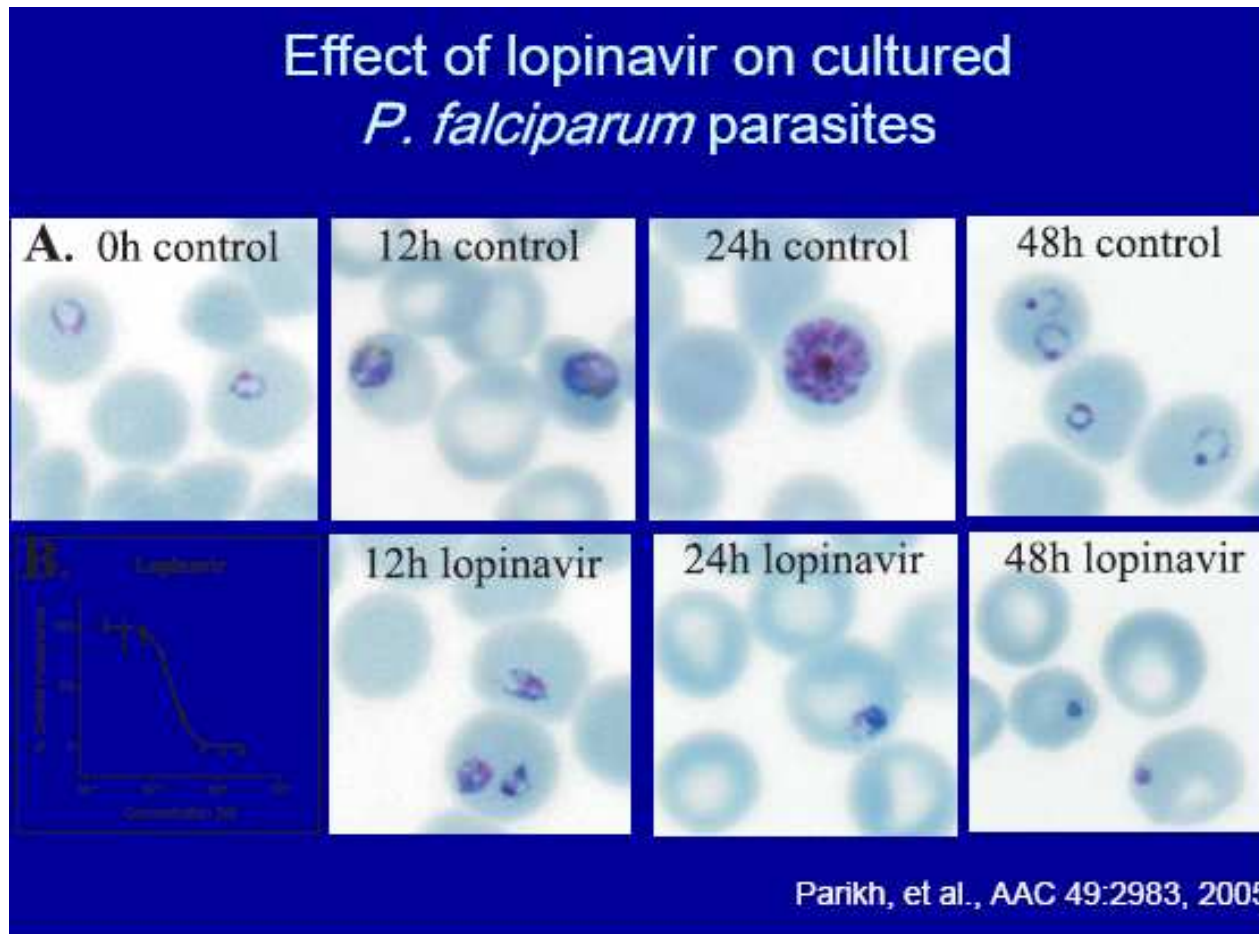
Atovaquone-Paludrine: choix apparemment le plus simple pour la plupart des voyageurs VIH ?

Interactions complexes avec les ARV ?

Intéractions médicamenteuses

			NRTI	NNRTI	IP
Doxycycline (Doxypalu™)	P R O P H Y L A X I E	C U R A T I F	P A S I N T E R A C T I O N	Pas d'interaction connue	Pas d'interaction connue
Atovaquone-Proguanil (Malarone™)				Diminution AUC d'atovaquone 70% et 50% proguanil Avec EFV	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diminution de 50% concentration d'atovaquone avec LPV, ATV, RTV (augmentation activité glucuronyl transferase) ■ Risque de diminution IDV ■ RTV inhibe la transformation du proguanil en cycloguanil
Mefloquine (Lariam™)				Diminution de la mefloquine	Diminution des concentrations de RTV, LPV, ATV (induction CYT3A)
Artémether/lu mefantrine (Riamet™)				Diminution théorique de la concentration AL	Augmentation théorique des concentrations AL
Choix de la Prophylaxie	Idem population générale		Doxy >Mef>AP	Doxy >Mef>AP	

Activité antipaludéenne des IP



Les trois mesures de protection anti-vectorielle

- **Les répulsifs cutanés**
 - CI < 6 mois
- **La protection passive**
 - **Vestimentaire** imprégnés d'insecticides (perméthrine)
 - **la moustiquaire** imprégnée de pyréthrinoides
- **Etude AUSTRALIENNE**
 - 955 militaires
 - **Usage de DEET NON corrélée à la réduction de malaria et de dengue ?**
 - Mauvaise compliance (50% des patients)
 - **Protection passive (moustiquaire plus efficace)**

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemples de formulations commerciales
de 30 mois à 12 ans	DEET ¹ (N,N-diéthyl-m-toluamide)	20 à 35 %	Mouskito Tropic ⁴ (spray)
	IR 3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20 à 35 %	Cinq sur cinq Tropic lotion ⁵ , Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Moustifluid lotion protectrice jeunes enfants, Moustifluid lotion protectrice zones tempérées ⁶ , Prebutix zone Europe (gel ou lotion), Prebutix lait répulsif
	KBR 3023 ² (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1 / Icaridine)	20 à 30 %	Insect écran peau enfant (spray), Moustikologne protection extrême (lotion)
>12 ans	Citriodio ³ (Mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol)	20 à 50 %	Mosiguard (spray)
	Les mêmes substances que la catégorie précédente	aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50 %	Tous ceux cités ci-dessus + Insect écran peau adulte (gel ou spray), King (lotion)
Femmes enceintes	+ KBR 3023 ²	20 à 30 %	Insect écran spécial tropiques (spray)
	IR 3535	20 à 35 %	Cinq sur cinq Tropic lotion, Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Moustifluid lotion protectrice zones tempérée, Moustifluid lotion protectrice jeunes enfants, Prebutix zone Europe (gel ou lotion), Prebutix lait répulsif

Prévention de la « Diarrhée du voyageur » Quels sont les germes retrouvés chez les PVIH ?

- Certaines infections bactériennes sont plus fréquentes
- Il ne semble pas que les diarrhées du voyageurs (liées au toxines) soient plus fréquentes chez les sujets infectés par le VIH
- Les voyageurs VIH sont aussi exposés à certaines protozooses comme les cryptosporidiose et les ciclospora...
- Les giardiase et les amibiases ne sont pas clairement associés à l'immunodéficience

■ Tourista, Syndrome dysentérique aigu

- *E.coli* enterotoxinogene (Am sud)
- ***Campylobacter jejuni***
- ***Shigella* spp.**
- ***Salmonella* spp.**
- *Plesiomonas, Aeromonas* (ASE)
- *Clostridium difficile*
- Enterohemorrhagic *E coli* (*E coli* O157)
- *Rotavirus, Norovirus*

■ Diarrhée chronique

- *Giardia lamblia*
- *Entamoeba histolytica*
- ***Cryptosporidium* spp**
- ***Microsporidium* spp.**
- ***Isospora belli,***
- ***Cyclospora***
- ***Strongyloides stercoralis***



Mesures d 'hygiène alimentaires à respecter scrupuleusement

- La règle de base: «boil it, cook it, peel it or forget it»
- Et les mesures hygiènes:
 - Se laver souvent les mains
 - Eau en bouteille capsulée (ouverte devant soi)
 - Eviter Glaces et glaçons
 - lait pasteurisé ou bouilli
 - Eviter crudités, coquillages, plats réchauffés
 - Bien cuire la viande et les poissons d 'eau douce
 - Ne pas consommer les légumes crus, les fruits mal lavés
- Ces recommandations « connues de tous » ont malheureusement une efficacité limitée et seule une minorité des voyageurs suivent ces recommandations (*Kozcki, 1985 ; Steffen, 1999*).

Faut-il prescrire systématiquement « un antibiotique de réserve » ?

Expert Review of the Evidence Base for Self-Therapy of Travelers' Diarrhea

Dupont, Journal of Travel Medicine, 2009).

Traitement	Niveau Evidence	Commentaires
Fluoroquinolones	AI	Dans les diarrhées fébriles du voyageur
TMP-SMX	DIII	Nombreuses résistances
Azithromycine	AI	Dans les diarrhées fébriles du voyageur
Loperamide	AI	Anti-diarrhéique le plus efficace mais CI dans les dysentéries aiguës fébriles (ileus, décès)
Racecadotril (tiorfan™)	ASMR III-IV	Amélioration modérée de la diarrhée
Nifuroxazide (ercefuryl™)	ASMR V	Efficacité non démontrée
Diosmectite	ASMR V	Efficacité non démontrée
Bismuth subsalicylate	AI	Non disponible en France
Rifaximin	AI	Non disponible en France (rifampicine non absorbable). Diarrhée non invasive

A: niveau de recommandation élevé

I: Essais randomisés

SMR: Service médical rendu

Diarrhée du voyageur: Recommandations

*HIV Infection and travel Top HIV Med 2009
J Travel Med 2009; 16161-171*

- Solution Rehydratation orale (SRO)++
 - Eau purifiée + sel + sucre (500ml coca+ 500 ml eau+1cac sel)

Indication Antibiothérapie « auto-traitement »

- **Diarrhée entéro-invasive (dysentérie) avec présence de sang ou de fièvre**
- **Persistance pendant 48h ou plus malgré traitement symptomatique**
- **En présence de comorbidités (Immunodépression) ou anti-H2**

- Auto-traitement: Ciprofloxacine 500mgx2 ou Azithromycine 500 mg/jour pendant 72h (CIII) selon le profil de résistance du pays de destination (*Inde Thaïlande*)
- Pas d'antibioprophylaxie systématique (CIII)

Gestion des antirétroviraux :

Questions souvent posées

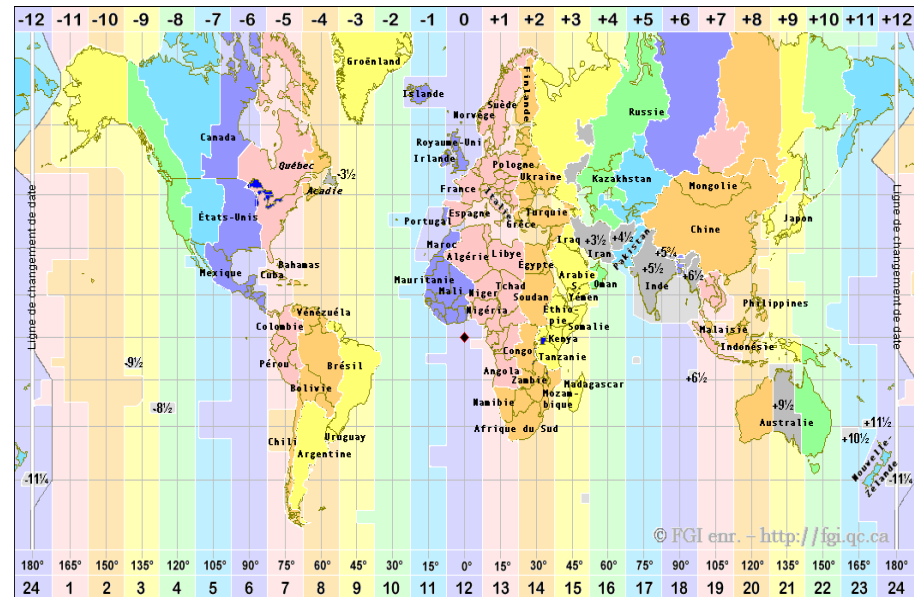
- **Le stockage des médicaments ?**

- à répartir entre bagages de cabine et la soute de l'avion
- à préserver de la chaleur: conservation au froid de certains antirétroviraux (ritonavir): stable 30j à température ambiante

- **Arrêts thérapeutiques ? : NON**

- **Le décalage horaire ?**

- Pas d'incidence sur l'efficacité du traitement s'il y a un écart de quelques heures
- Par contre au-delà 3 h, la prise des ARV peut être décalée 2 à 3 j avant le départ, en les avançant plutôt qu'en les retardant pour se caler sur les horaires du pays de destination



Préparer une Trousse du voyageur



- **Paracétamol**
- **Produits décontamination de l'eau (micropur™, aquatabs™)**
- **Anti-diarrhéique**
- **Antispasmodique**
- **Anti-nauséeux**
- **Sédatifs**
- **Pommade corticoïde**
- **Antiseptiques locaux**
- **Antibiotiques**
- **AINS**
- **Compresse, pansements**
- **Collyre antiseptique uni-dose**
- **Crème solaire haute protection**
- **Contraceptifs oraux**
- **Préservatifs**
- **Moustiquaire imprégnée**
- **Répulsifs**
- **Antirétroviraux**
- **Prophylaxie IO**
- **Antipaludéens**
- **.....etc**

- Liste longue... se limiter aux médicaments essentiels++
- La trousse doit être adaptée au type et à la nature du voyage
- Ordonnance/Certificat médical en anglais
- Tiorfan ou imodium?

Comportement à Risques des patients « VIH voyageurs »

- 133 patients HIV+ (clinique de Toronto) avec voyage international dans les 5 ans
- Seul 13% ont eu une consultation du voyageur
- 18% déclare avoir été malade pendant le voyage
- 29% arrêt thérapeutique
- 23% Rappports sexuels avec des nouveaux partenaires (40% non protégés)

Travel patterns and risk behaviour of HIV-positive people travelling internationally

Irving E JAMC Mars 2005, Toronto

Table 4: Risk exposure and medical help sought during international travel

Variable	No. (%) of international travellers
Risk exposure	
Adherence to antiretroviral therapy during travel <i>n</i> = 119	
Complete	53 (44.5)
Partial (missed 1–3 doses)	31 (26.1)
Poor or none	35 (29.4)
Casual sexual intercourse <i>n</i> = 31	
With another traveller	11 (35.5)
With local resident	27 (87.1)
With commercial sex worker	1 (3.2)
Exposure to sharps <i>n</i> = 21	
Tattoo	1 (4.8)
Injection drug use (medical)	6 (28.6)
Injection drug use (illicit)	1 (4.8)
Body piercing	6 (28.6)
Shared razor	7 (33.3)
Medical help* <i>n</i> = 24	
Given diagnosis	11 (45.8)
Infectious diagnosis†	7 (29.2)
Seen by local physician	12 (50.0)
Seen at hospital or clinic	9 (37.5)
Seen immediately upon return	3 (12.5)

*The details of all illnesses are not available.

†Diagnoses included acute otitis media, bronchitis, influenza, pneumonia, upper respiratory tract infection, parasitic infection.

IST et voyages

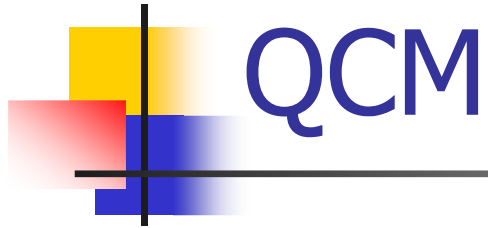
- La prévention des IST devrait être une priorité pour tous les voyageurs
- Exemples « IST Tropicales »
 - A évoquer devant une ulcération ou une adénopathie inguinale au retour d'outre mer
 - Donovanose (*Calymmatobacterium granulomatis*)
 - Chancre mou (*Haemophilus Ducreyi*)
 - LGV ou maladie de Nicolas et Favre (*Chlamydiae trachomatis*)



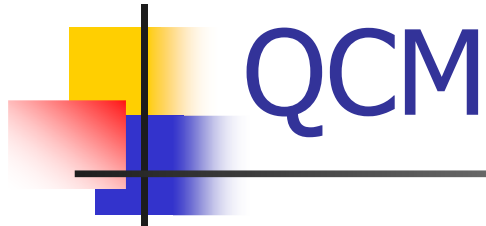


Conclusions

- **Aucune spécificité si le patient VIH est asymptomatique, stable sous traitement ou avec des CD4 > 500/mm³**
- **Une consultation du voyageur est indispensable:**
 - pour les patients immunodéprimés
 - pour la gestion des traitements antirétroviraux (interactions)
- **Consulter un médecin si pathologie pendant le séjour ou au retour**



QCM



Mme A doit partir au cameroun revoir sa famille pendant 1mois. Elle est traitée depuis 6 mois par lopinavir et combivir. Son dernier bilan CD4 250/mm³ avec une charge virale indetectable. Que lui conseillez vous ?

1-Voyage à différer

2-Voyage possible mais doit raccourcir la durée de son voyage

3-Voyage possible après une consultation spécialisée du voyageur

4-Voyage autorisé

Quels traitements indispensables prescrivez-vous à Mme A avant son départ:

1-Ciprofloxacine

2-Répulsifs cutanés

3-Moustiquaire

4-Imodium

5-Ercefuryl