

## **Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.**

### **Addendum aux recommandations 2008 du groupe d'experts lié à la pandémie grippale A(H1N1) $\nu$**

**16 septembre 2009**

#### ***Recommandations***

##### **Le groupe d'experts recommande, chez les patients infectés par le VIH :**

- la vaccination de tous les patients contre le virus pandémie A(H1N1) $\nu$  dès que le vaccin sera disponible, avec une incitation plus forte chez les patients présentant une caractéristique de plus grande vulnérabilité (absence de traitement antirétroviral, CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, co-morbidités, tabagisme, précarité) et chez les enfants de moins de 5 ans, ainsi que l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du vaccin dans cette population ;
- la vérification de l'état vaccinal et la mise à jour de la vaccination anti-pneumococcique, si nécessaire, selon les recommandations déjà édictées ;
- la vaccination de tous les patients contre la grippe saisonnière dès la disponibilité du vaccin ;
- la prescription précoce d'un inhibiteur de la neuraminidase à visée prophylactique chez les patients les plus vulnérables (absence de traitement antirétroviral, CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, co-morbidités, tabagisme, précarité) et chez les enfants (en particulier en dessous de cinq ans) ayant eu un contact étroit avec des cas avérés ou suspects de grippe, si le dernier contact avec le ou les cas suspects date de moins de 48 heures ;
- la prescription d'un traitement curatif par inhibiteur de la neuraminidase pour une durée prévisionnelle de 5 jours chez les patients les plus vulnérables ainsi que chez les enfants de moins de cinq ans, chez qui un diagnostic de grippe A(H1N1) $\nu$  possible est porté. Il est impératif de s'assurer, au plus tôt, de l'absence de complication, en particulier de pneumonie bactérienne secondaire, justifiant une prise en charge spécifique.

La diffusion du virus pandémie A(H1N1) $\nu$  rend vraisemblable la survenue d'un grand nombre de cas de grippe chez les patients infectés par le VIH, qui représentent un des groupes à risque potentiel de formes graves et/ou compliquées. Peu de données sont pour l'instant disponibles, mais l'état d'immunodépression et certaines co-morbidités, notamment respiratoires et hépatiques, majorent le risque de complications.

Le groupe d'experts publie cet addendum afin de préciser les recommandations de prises en charge préventive et thérapeutique de la grippe pandémie dans cette population. Ces recommandations concernent les sujets adultes et les enfants ; elles ont été établies sur la base des données disponibles au début du mois de septembre 2009 et sont révisables selon l'évolution de la pandémie et des connaissances. Il est recommandé aux centres prenant en charge des patients infectés par le VIH de les inciter à participer aux observatoires mis en place par l'Institut de Microbiologie et de Maladies Infectieuses et l'ANRS et, plus largement, aux études cliniques qui seront menées dans ce domaine.

Il est préconisé que les recommandations nationales de prise en charge de la grippe proposées pour la population générale s'appliquent aux patients porteurs du VIH présentant une immunité régulièrement préservée ( $> 500 \text{ CD4/mm}^3$ ) sous antirétroviraux. L'âge (moins de cinq ans), l'absence de traitement antirétroviral ou d'une restauration immunitaire patente et stable, ainsi que l'existence de co-morbidités, d'un tabagisme, voire de conditions socio-économiques difficiles (en particulier conduisant à un habitat avec une grande promiscuité, ou en cas d'incarcération), justifient en revanche une prise en charge spécifique qui est précisée ci-dessous.

Le groupe rappelle que le médecin généraliste est en première ligne de la prise en charge préventive et curative et que le recours à l'hôpital n'est justifié qu'en cas d'atypie ou de gravité de la situation. Au sein des hôpitaux, les personnes infectées par le VIH suspectes de grippe doivent suivre le circuit de prise en charge préconisé pour l'ensemble des cas suspects afin de limiter les risques de transmission du virus grippal au sein des structures de soins et, en particulier, de celles dédiées à la prise en charge des patients immunodéprimés.

## PREVENTION

### 1. Vaccination contre le virus pandémique

Aucune donnée n'est aujourd'hui disponible concernant l'efficacité et la tolérance de la vaccination contre le virus pandémique A(H1N1) $\nu$  chez les patients infectés par le VIH. Il est possible, par analogie avec les données disponibles sur le vaccin contre la grippe saisonnière, que le vaccin contre la grippe A (H1N1) $\nu$  soit moins immunogène chez les patients porteurs du VIH que chez les patients non infectés par le VIH, en particulier en cas d'immunodépression profonde ( $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ ) [1] ou lorsque la charge virale VIH est détectable [2]. Plusieurs études ont, cependant, démontré l'efficacité clinique de la vaccination, malgré des réponses humorales variables, tant chez l'adulte [3, 4, revue dans 5] que chez l'enfant [6]. Les conditions de vaccination contre le virus A(H1N1) $\nu$  (2 injections successives) pourraient améliorer l'immunogénicité. Il est par ailleurs probable que la vaccination contre le virus pandémique A(H1N1) $\nu$  entraîne une augmentation de la charge virale VIH si elle est détectable, vraisemblablement transitoire et modérée, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4, comme c'est le cas au décours de la vaccination antigrippale saisonnière [7].

Par analogie avec ce qui est observé avec la grippe saisonnière, il est possible que l'infection par le virus pandémique puisse être responsable d'une fréquence de formes sévères et de décès plus élevée chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale d'âge comparable. Les études réalisées avant la disponibilité des HAART ont mis en évidence un taux élevé d'hospitalisations et de mortalité liées à la grippe chez les patients vivant avec le VIH [8,9]. Bien que les rares études réalisées après la disponibilité des HAART montrent une baisse des complications liées à la grippe par rapport à la période antérieure, il est vraisemblable que le taux d'hospitalisations [10] et le risque de survenue de complications cardio-pulmonaires reste plus élevé que dans la population générale [11]. L'hypothèse que le risque de survenue de formes graves dépende du nombre de lymphocytes CD4 est raisonnable, mais n'a pas été démontrée. Chez l'enfant infecté par le VIH, la morbidité de la grippe saisonnière est également modeste depuis la disponibilité des HAART. En revanche, la morbidité et la mortalité du virus A(H1N1) $\nu$  semblent, de façon générale, plus élevées chez l'enfant que chez l'adulte, principalement chez l'enfant de moins de 5 ans.

Malgré les incertitudes actuelles sur le niveau exact d'efficacité de la vaccination, l'ensemble des arguments est en faveur de la mise à disposition, dès que possible, du vaccin contre la grippe pandémique A (H1N1)<sub>v</sub> chez tous les patients infectés par le VIH avec une incitation plus forte chez les enfants de moins de 5 ans, et chez les adultes, grands enfants et adolescents présentant une caractéristique de plus grande vulnérabilité (absence de traitement antirétroviral, CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, co-morbidités, tabagisme, précarité). Bien que le choix du vaccin avec adjuvant, édicté par les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (avis du 7 septembre 2009), ait pris en compte le rapport bénéfice-risque prévisionnel de la stratégie vaccinale chez les personnes vivant avec le VIH, il est nécessaire d'envisager dès maintenant des schémas d'évaluation de la tolérance (en particulier chez les patients ne recevant pas de traitement antirétroviral) et de l'efficacité (surtout chez les patients avec CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) de la vaccination dans cette population.

Le groupe d'experts attire l'attention sur la nécessité que la logistique mise en place pour la vaccination de la population n'handicape pas la simplicité et la rapidité d'accès à la prévention chez les personnes porteuses du VIH et permette, en coordination régionale avec chaque COREVIH, d'évaluer la couverture vaccinale des patients infectés par le VIH.

## 2. Autres mesures préventives

Les mesures proposées pour éviter la transmission inter humaine du virus A(H1N1)<sub>v</sub> s'appliquent également aux patients infectés par le VIH.

Pour les patients suspects d'infection grippale, et jusqu'à 48h après la fin des symptômes, on rappelle principalement parmi les mesures destinées à éviter la transmission : lavage fréquent des mains, isolement et port d'un masque chirurgical et réduction des contacts sociaux (en particulier avec les enfants de moins de un an, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées ou à risque de complications liées à la grippe).

Pour les sujets indemnes d'infection grippale et cherchant à se préserver d'une contamination, on rappelle : lavage fréquent des mains, éviter les contacts sans masque avec des personnes suspectes de grippe, voire la fréquentation de lieux regroupant de nombreuses personnes (surtout chez les plus immunodéprimés ou ceux ayant des facteurs de risque de complications).

La souche du virus pandémique A(H1N1)<sub>v</sub> est, en l'état actuel, sensible aux inhibiteurs de neuraminidase oseltamivir (Tamiflu®) et zanamivir (Relenza®). Il est recommandé que les patients infectés par le VIH, non vaccinés vis-à-vis du virus A(H1N1)<sub>v</sub>, présentant au moins une caractéristique de vulnérabilité (absence de traitement antirétroviral, CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, co-morbidités, tabagisme, précarité) et ayant eu des contacts étroits (personnes vivant sous le même toit ou relations intimes) avec des personnes grippées, reçoivent le plus tôt possible une prophylaxie par oseltamivir (1 gélule à 75 mg/j) ou zanamivir (2 inhalations de 5 mg une fois/jour) pendant 10 jours si le dernier contact avec le ou les cas index identifié(s) est inférieur à 48 heures. Au-delà de 48 heures, en cas de survenue de fièvre et de signes respiratoires, c'est un traitement antiviral à dose curative qui doit être débuté. Chez l'enfant, la prophylaxie après contact étroit avec des personnes grippées est plus largement recommandée que chez l'adulte et doit être systématique en dessous de 5 ans ; oseltamivir et zanamivir peuvent être utilisés chez les nourrissons âgés de plus d'un an et les enfants âgés de 2 à 12 ans selon les recommandations posologiques et galéniques des RCP (zanamivir seulement au-delà de 5 ans). Pour l'enfant de moins d'un an, des recommandations de doses pour l'oseltamivir (2 à 3 mg/kg une fois/jour pendant 10 jours) sont suggérées en l'absence de

données précises de pharmacocinétique et de tolérance, et devraient être précisées par des études en cours. L'usage de l'oseltamivir chez le nourrisson ne peut être banalisé et une attention particulière devra être portée à l'évaluation de la tolérance et au signalement des éventuels effets secondaires.

L'importance des mesures d'isolement doit être rappelée au personnel soignant en charge de malades grippés hospitalisés, pour éviter les risques de contamination des patients immunodéprimés, y compris les patients infectés par le VIH ; en effet, l'importance de la pandémie grippale peut conduire à l'hospitalisation dans une même unité de soins de malades grippés et de patients infectés par le VIH admis pour un autre motif que la grippe.

La prévention des pneumonies à pneumocoque est justifiée chez les patients infectés par le VIH, et fait déjà l'objet, dans le rapport d'experts 2008, d'une recommandation générale. Elle est rappelée ici, car les pneumonies virales et bactériennes sont une des complications les plus fréquentes de la grippe saisonnière, et sont souvent observées dans les formes graves de grippe pandémique A(H1N1)<sub>v</sub> [12] : le vaccin antipneumococcique polysaccharidique est recommandé chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> ; il peut être administré, avec une probabilité raisonnable de conférer une protection, chez les patients avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque identifiés. Les personnes ayant été vaccinées depuis plus de 3 ans doivent recevoir une nouvelle dose de vaccin. Il est souhaitable d'anticiper cette forte demande prévisionnelle afin d'assurer une disponibilité satisfaisante du vaccin.

Chez l'enfant, la mise à jour rapide de la vaccination anti-pneumococcique est recommandée. Celle-ci sera pratiquée en accord avec les recommandations du calendrier vaccinal 2009 [13] pour les enfants à risque : pour les nourrissons, une dose de vaccin heptavalent (Prevenar®) à 2, 3 et 4 mois avec un rappel entre 12 et 15 mois ; pour les enfants de 24 à 59 mois, non vaccinés, deux doses de vaccin heptavalent à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent (Pneumo23®) au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin heptavalent ; pour les enfants âgés de 5 ans et plus, une dose de vaccin polysidique 23-valent.

Il reste, par ailleurs, toujours recommandé de proposer une vaccination contre la grippe saisonnière chez l'ensemble des patients infectés par le VIH dès que ce vaccin sera disponible. Cette vaccination peut être effectuée en même temps que la vaccination antipneumococcique mais un intervalle d'au moins trois semaines avec la future vaccination contre le virus A (H1N1)<sub>v</sub> est recommandé.

## TRAITEMENT

Compte tenu du risque potentiel de formes graves lié à la grippe pandémique (cf paragraphe vaccination), les patients infectés par le VIH présentant au moins une caractéristique de plus grande vulnérabilité (absence de traitement antirétroviral, CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, co-morbidités, tabagisme, précarité) ainsi que les enfants de moins de 5 ans, chez qui un diagnostic possible de grippe A(H1N1)<sub>v</sub> a été porté [syndrome respiratoire aigu brutal associant une fièvre supérieure ou égale à 38°C et des signes respiratoires (toux ou dyspnée)], devraient recevoir un traitement empirique par inhibiteur de la neuraminidase, oseltamivir (1 gélule à 75 mg 2 fois/j chez l'adulte) ou zanamivir (2 inhalations de 5mg deux fois/jour chez l'adulte) pour une

durée prévisionnelle de 5 jours. L'oseltamivir est à privilégier chez les femmes enceintes compte tenu de son action systémique et de la virémie probable lors de la primo-infection. Si le traitement systématique des enfants de moins de 5 ans est fortement recommandé, il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, de proposer une attitude argumentée pour les enfants plus âgés, y compris ceux n'ayant pas de perturbation immunitaire importante sous traitement antirétroviral efficace. Oseltamivir et zanamivir peuvent être utilisés chez les nourrissons âgés de plus de 1 an et les enfants âgés de 2 à 12 ans aux doses recommandées par le Comité de lutte contre la grippe [14,15] (zanamivir seulement au-delà de 5 ans). Pour l'enfant de moins d'un an, une dose d'oseltamivir de 2 à 3 mg/kg deux fois/jour pendant 5 jours est recommandée.

Comme pour la population générale, et pour des raisons d'efficacité, la mise en place de ce traitement doit être la plus précoce possible mais ne doit pas être récusée au-delà de 48 heures de symptômes en cas de formes graves qui nécessitent, en outre, le recours à l'hospitalisation. Les cas traités en ambulatoire justifient une surveillance pour s'assurer de l'absence d'aggravation dans les 48 h suivant la consultation.

Un tableau clinique atypique ou sévère justifie des examens complémentaires, dont un prélèvement nasal, pour affirmer ou infirmer le diagnostic de grippe, évaluer la gravité, et diagnostiquer au plus vite une complication ou une affection non grippale. Ainsi, une suspicion de pneumonie doit impérativement amener à la réalisation rapide d'une radiographie pulmonaire.

Aucune donnée disponible ne fait craindre une moindre tolérance des inhibiteurs de neuraminidase chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale. De même, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée avec les antirétroviraux. Une diminution de posologie de l'oseltamivir (75 mg/j) est proposée lorsque la clairance de la créatinine est  $< 30\text{mL/min}$ , et le médicament n'est pas recommandé si la clairance est  $< 10\text{mL/min}$  ou chez le patient dialysé ; dans ces situations, l'utilisation du zanamivir est donc préférentielle.

Chez les patients avec un diagnostic possible de grippe A(H1N1)<sub>v</sub>, l'antibiothérapie est indiquée en cas de complication bactérienne suspectée ou prouvée, notamment des voies respiratoires hautes ou basses. En l'absence de donnée disponible concernant les pneumonies bactériennes compliquant la grippe A(H1N1)<sub>v</sub> chez les patients infectés par le VIH, le choix de l'antibiothérapie prendra en compte, dans cette situation, l'épidémiologie particulière des pneumonies bactériennes secondaires à la grippe saisonnière (importance de *S. aureus*) et repose essentiellement, en première intention, sur la prescription d'amoxicilline / acide clavulanique ou, en cas d'allergie à la pénicilline, d'une fluoroquinolone à activité anti-pneumococcique (en privilégiant la lévofloxacine, et en n'utilisant la moxifloxacine qu'en dernier recours). Une prise en charge hospitalière est impérative devant un tableau grave d'emblée ou d'évolution insatisfaisante sous antibiothérapie de première intention (réévaluation systématique dans les 48h suivant l'initiation du traitement).

## RÉFÉRENCES

- 1- Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M et al. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-infected patients. *J AIDS* 2005; 39: 167-173
- 2 - Evison J, Farese S, Seitz M et al. Randomized, double-blind comparative trial of subunit and virosomal influenza vaccines for immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1402–12.
- 3 - Ranieri R, Veronelli A, Santambrogio C et al. Impact of influenza vaccine on response to vaccination with pneumococcal vaccine in HIV patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; **21**: 407–09
- 4 - Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; **131**: 430–33
- 5 - Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunodepressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9 :493-504.
- 6 - Viganò A, Zuccotti GV, Pacei M et al Humoral and cellular response to influenza vaccine in HIV-infected children with full viroimmunologic response to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:289-96.
- 7- Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS et al. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS* 2000; 14: 2781–85.
- 8 - Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999; 281: 901–07.
- 9 - Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161: 441–46
- 10- Skiest DJ, Kaplan P, Machala T et al. Clinical manifestations of influenza in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS*. 2001;12 :646-50.
- 11 - Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34: 304–07.
- 12 - Chowell G, Berozzi S, Colchero A et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361: 674-679.
- 13 - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l’avis du Haut Conseil de la Santé Publique. *BEH* 2009;16-17:147-155
- 14 - Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.
- 15 – [http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche\\_utilisation\\_Tamiflu\\_en\\_extraH\\_DEF\\_12aout09.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_utilisation_Tamiflu_en_extraH_DEF_12aout09.pdf)