

Accidents et prophylaxie post-exposition

Florence Lot

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

David Rey

CISIH, Hôpitaux Universitaires (Strasbourg)

La prise en charge des expositions accidentelles au VIH et aux virus des hépatites reste définie, en France, par une circulaire ministérielle d'avril 1998. L'évaluation de ce dispositif a cependant montré qu'un traitement post-exposition est sans doute trop souvent initié, qu'il induit fréquemment des symptômes d'intolérance, et qu'un suivi complet est rarement documenté. Quelques principes de bon sens sur cette prise en charge ont été rappelés dans le dernier rapport Delfraissy, en attendant les fruits de la réflexion d'un groupe de travail piloté par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Dans ce contexte, il est intéressant de confronter les expériences des différentes équipes impliquées. Petite sélection des présentations, qui montre que les problématiques sont sensiblement les mêmes pour tous.

Expositions non professionnelles au VIH

Concernant la prophylaxie après exposition non professionnelle, les données du registre des Etats-Unis ont été présentées en session orale¹. Ce registre fonctionne maintenant depuis 1999, sur la base du volontariat, dans un contexte d'absence de recommandations américaines. Depuis juin 1999, 424 expositions ont été déclarées : 388 expositions sexuelles et 33 partages de matériel d'injection chez des usages de drogues. 71% des consultants étaient des hommes et la médiane d'âge était de 31 ans. Chez les 160 patients pour lesquels un suivi à 1 mois est disponible, 159 patients ont bénéficié d'une prophylaxie. Il s'agissait d'une bithérapie dans 42% et d'une trithérapie dans

53% (ajout du nelfinavir le plus souvent). La prophylaxie a été poursuivie pendant 4 semaines dans 75% des cas, modifiée dans 9% et stoppée prématurément dans 14%. Les symptômes ayant conduit à l'arrêt ou à la modification de la prophylaxie étaient le plus souvent des nausées/vomissements. Des données de suivi sérologique à 6 mois sont disponibles pour 13% des patients. Une séroconversion est survenue suite à un rapport anal insertif traité à partir de la 11^e heure par 28 jours de bithérapie (d4T + 3TC).

Les données françaises² présentent des effectifs bien supérieurs, avec 4025 expositions sexuelles. 83% de ces expositions ont bénéficié d'une prophylaxie (de 90% après rapport anal réceptif à 66% après rapport oral) et les taux de prescription sont proches quel que soit le statut sérologique VIH du partenaire (inconnu ou positif). La trithérapie avec nelfinavir représente 65% des prophylaxies prescrites au second semestre 2001 (les bithérapies 9%). Le délai médian de 17 heures est trop long pour espérer une efficacité maximale de la prophylaxie. Le suivi est souvent médiocre, mais lorsqu'il existe, les effets secondaires sont fréquents, dans 62% des prescriptions. Quatre séroconversions ont été rapportées chez des hommes après rapport non protégé (1 rapport oral et 3 rapports anaux réceptifs) avec un partenaire occasionnel de statut inconnu. Trois d'entre eux ont reçu une prophylaxie mais les délais de séroconversion et les prises de risque ultérieures ne sont pas en faveur d'un échec de la prophylaxie post-exposition.

Une équipe parisienne³ rapporte 346 expositions non professionnelles, dont 77% sexuelles, avec des caractéristiques similaires à celles précédemment décrites : délai de mise en route du traitement de 25 heures après exposition sexuelle, 84% des personnes sont traitées (et 63% complètent le mois de traitement), mais seulement 11% sont revues à 6 mois. A noter la survenue d'une séroconversion (le traitement ayant été débuté 66 heures après l'exposition), et 6 effets secondaires sévères.

Un registre européen a été créé en avril 2001⁴ ; il collige les expositions non professionnelles de 14 pays. En 9 mois, 408 expositions ont été rapportées (57% sexuelles). Dans 80% des cas, le statut VIH du sujet source est inconnu. Le risque de transmission est considéré comme élevé dans 18% des situations. Un traitement est prescrit à 59% des personnes, dont la moitié présente des effets secondaires. Le suivi à 6 mois n'est guère meilleur : 21,5%.

En Australie⁵, des recommandations n'existent que pour les expositions "à haut risque " au contact d'un partenaire " à haut risque " (VIH+ ou susceptible d'être infecté). Dans le registre australien, 74% des expositions non professionnelles déclarées

sont des rapports anaux non protégés. Les prophylaxies prescrites sont surtout des trithérapies (71%), les bithérapies représentant 29% des prescriptions. Des effets secondaires sont rapportés dans 78% des prophylaxies, curieusement sans différence entre les bi ou les trithérapies. Une séroconversion a été observée chez une personne peu compliant au traitement et engagée dans des prises de risque multiples.

La prise en charge des victimes de viols

Plusieurs expériences de prophylaxie en cas de violences sexuelles ont été rapportées : en Afrique du Sud⁶, au Brésil⁷, en Argentine^{8,9} à New-York¹⁰, au Texas chez des enfants¹¹ et en Caroline du Nord¹². Les problèmes posés sont bien sûr différents d'un pays à l'autre et les résultats aussi. La prescription d'une prophylaxie après viol est loin d'être systématique, les délais de consultation sont souvent importants, la prophylaxie est souvent non poursuivie sur 1 mois et le suivi sérologique des victimes est médiocre. Aucune séroconversion VIH n'a été observée dans ces différentes études.

Médecins sans frontières rapporte son expérience de prise en charge (médicale, psychologique, légale) des victimes de viol au Congo¹³ : 293 femmes et 1 homme, de mars 2000 à décembre 2001, dont 150 (51%) âgés de moins de 18 ans (violence sexuelle fréquente durant et après le rapatriement suivant la guerre). Une bithérapie par AZT + 3TC a été prescrite à 89/110 (81%) d'entre elles, qui ont consulté dans les 72 heures suivant l'agression sexuelle. Aucun effet secondaire sévère n'a été observé, ni aucune séroconversion VIH dans les 6 mois parmi les personnes suivies à distance.

Expositions professionnelles

Le système de surveillance français a colligé 2898 expositions professionnelles au VIH de juillet 1999 à juin 2001¹⁴, en majorité des infirmières (42%), et liées à une piqûre (82%). Le délai de première consultation (< 4 heures dans 69% des cas) est plus court qu'après exposition non professionnelle. Le traitement n'est prescrit qu'à 31% des victimes, le plus souvent par une triple association incluant un IP (68%). Un quart seulement des personnes a été revu à distance de l'accident. Il convient d'insister également sur la fréquence des effets secondaires cliniques (77%) et biologiques (12%).

Des efforts de prévention restent à faire. Dans une étude au CHU de Fort-de-France¹⁵, on est en effet frappé par le non respect des précautions universelles : recapuchonage de l'aiguille dans 5% des cas, absence de conteneur à disposition dans 42% des situations.

Le registre italien national a collecté, de janvier 1997 à

décembre 2001, 903 expositions professionnelles chez des soignants¹⁶. Aucune séroconversion n'est survenue. Les soignants acceptent le traitement proposé à 52% en 2001 (37% en 1997). Le temps moyen d'instauration du traitement est de 4,4 heures après accident professionnel. Un effet secondaire est rapporté par 27% des personnes sous bithérapie, et 41% sous triple association (incluant un IP), essentiellement digestif. Les effectifs des données françaises sont 3 fois plus importants, mais le suivi est meilleur dans le registre italien. Des similitudes existent entre les 2 recueils : le type d'accidents déclarés, le délai médian de consultation (4 heures), et l'absence de séroconversions observée. En France, la prophylaxie a été arrêtée de façon prématurée pour effets secondaires chez 11% des soignants, mais ce pourcentage est sans doute sous-estimé en raison de l'absence d'informations en fin de traitement pour plus de la moitié des personnes. En effet, en Italie, ce pourcentage est de 14%, alors que les bithérapies y sont beaucoup plus prescrites que les trithérapies, puisqu'elles représentent 45% de l'ensemble des prescriptions, *versus* 15% en France.

Comparaisons à l'échelle de l'Europe

En septembre 2001, la Commission européenne a financé un projet d'évaluation de la prise en charge des expositions professionnelles dans 8 pays, coordonné par les Italiens¹⁷. Si tous ces pays ont des recommandations (nationales ou hospitalières) de traitement post-exposition durant 4 semaines, débuté le plus tôt possible, un certain nombre de disparités apparaissent néanmoins. Ainsi, le traitement n'est plus recommandé après un délai variable, qui va de 24 à 72 heures ; pour certains il peut être de 2 semaines en cas de haut risque (Royaume-Uni, Portugal).

Le calendrier du suivi sérologique est assez similaire entre pays, mais la France est le seul pays à avoir "décalé" le suivi sérologique (suivi par rapport à la fin de la prophylaxie et non par rapport à l'exposition, du fait de l'impact du traitement sur la cinétique d'apparition des marqueurs viraux) et deux pays réalisent encore un suivi sérologique sur 1 an (Espagne et Portugal).

Les auteurs recommandent d'établir des recommandations universelles, ce qui n'est pas une tâche aisée, mais s'impose sans doute, pour limiter les traitements inutiles, et tout ce qui en découle.

Traitement post-exposition chez l'animal

Une équipe française¹⁸ rapporte les résultats d'une étude de traitement post-exposition chez l'animal. Des macaques sont infectés avec des souches de SIV par voie intraveineuse. Ils sont

traités par AZT, 3TC et indinavir *per os*, débutés 4 ou 72 heures après le "challenge iv", durant 1 mois. Ce traitement est comparé au placebo, et à l'association AZT + 3TC en sous-cutanée, + indinavir *per os*. Si, durant le traitement, la charge virale est basse, voire indétectable, il n'en reste pas moins que tous les singes sont contaminés... Même si ce n'est pas surprenant après un délai de 72 heures, ce travail remet un peu les choses en place, et permet de rappeler que **le traitement post-exposition n'a pas fait toutes les preuves de son efficacité.**

Traitement post-exposition

La tolérance au traitement antirétroviral dans ces situations reste globalement mauvaise, on l'a déjà vu. Les effets secondaires sont plus fréquents chez les soignants¹⁹, que le traitement soit une bi (236 personnes) ou une trithérapie avec IP (452 individus). En incluant l'arrêt de l'IP dans l'analyse, la trithérapie apparaît moins bien tolérée. Les auteurs suggèrent cependant d'initier une triple combinaison (lorsqu'un traitement est indiqué), et d'alléger le traitement en cas d'effet secondaire persistant.

L'adhésion au traitement post-exposition a été évaluée chez 100 personnes prises en charge après exposition non professionnelle, et traitées par AZT + 3TC²⁰. L'adhésion au suivi n'est pas bonne, comme les autres présentations l'ont montré. Ici, 30 sujets n'ont jamais été revus. Par contre, l'adhésion au traitement est supérieure à 90% chez 89% de ceux qui sont revenus au moins 2 fois. Mais 85% des personnes rapportent au moins un effet secondaire, et on peut se demander quelle est l'adhésion à une triple association.

Concernant les schémas thérapeutiques et par analogie avec la prévention de la transmission materno-foetale, un essai intéressant de phase I/II, a été présenté par une équipe de Baltimore sur l'utilisation de la névirapine, comme molécule unique, chez des sujets séronégatifs pour le VIH mais à haut risque d'infection²¹. Afin d'évaluer la tolérance de la névirapine, trois groupes ont été constitués : un groupe recevant 200 mg par semaine (n = 12), un groupe recevant 200 mg 2 fois par semaine (n = 12) et un 3^e groupe recevant 200 mg tous les jours (n = 9). La durée du traitement dans les 3 groupes était de 12 semaines. En dehors d'une augmentation des gammaGT, la névirapine a été globalement bien tolérée. Si les concentrations résiduelles de névirapine sont plus élevées avec 2 prises hebdomadaires, elles sont néanmoins supérieures aux CI₅₀ dans presque tous les cas. On peut regretter le faible effectif et se demander pourquoi une telle durée de traitement, surtout lorsque l'on sait que le risque de toxicité hépatique augmente avec cette durée.

Risque de transmission du VIH par voie orale

Au sujet du risque de transmission du VIH par voie orale, plusieurs posters ont été présentés. Page-Shafer²² n'a observé aucune infection et aucune séroconversion chez 290 hommes recrutés dans des consultations de dépistage à San Francisco, n'ayant eu que des rapports oraux dans les 6 derniers mois (rapports avec éjaculation pour 33% d'entre eux et rapports avec un partenaire VIH+ ou de statut inconnu pour 34%). La probabilité d'être infecté suite à un rapport oral est donc de 0 avec un intervalle de confiance à 95% de 0 à 1,3%.

Une autre étude²³, réalisée à partir d'une cohorte de couples hétérosexuels sérodiscordants, a montré que pour 135 personnes (110 femmes et 25 hommes séronégatifs), engagées uniquement dans des rapports oraux non protégés avec leur partenaire infecté (total de 19 000 rapports sur 10 ans), aucun cas de séroconversion par le VIH n'était survenue.

Tests VIH rapides

L'intérêt des tests VIH rapides a été peu évalué dans ces situations de traitement post-exposition. Un test par immunochromatographie, réalisé sur 120 prélèvements urinaires, a une sensibilité de 98% et une spécificité de 94%, en comparaison avec l'Elisa et le Western Blot²⁴. L'un des intérêts des tests rapides est évidemment économique. Sur 9442 expositions professionnelles, dont 50% débutent une bithérapie AZT + 3TC (4,8\$ pour 3 jours de traitement), environ 10000\$ sont économisés sur une période de 4 ans avec un coût de 2,8\$ par test rapide²⁵. Si des validations sont encore nécessaires, il n'en reste pas moins que certains centres font appel, en routine, à des tests rapides sur sérum dans la prise en charge d'expositions accidentelles, et qu'ils gagneraient sans doute à être utilisés plus largement.

Conclusion

En l'attente de nouvelles recommandations françaises en matière de prophylaxie post-exposition, la conférence de Barcelone a permis de rappeler que peu de pays avaient émis des "guidelines" concernant les expositions non professionnelles, et que celles-ci étaient le plus souvent limitées aux expositions à haut risque, au contact d'un partenaire séropositif pour le VIH. L'ensemble des données présentées (registre américain, données australiennes, italiennes et françaises) concourent à montrer que les effets secondaires des prophylaxies sont très fréquents, notamment lors de trithérapies, mais que des effets graves n'ont pour l'instant été décrits que lors d'utilisation de la névirapine ou de l'indinavir.

Une majorité de présentations soulignent donc les points suivants, qui doivent être améliorés et sans doute harmonisés : la

consultation initiale n'est pas assez rapide, les tests rapides sont sous-utilisés (mais posent encore des problèmes de sensibilité), un traitement est trop facilement proposé, alors qu'il n'est pas dénué de toxicité, et le suivi après l'exposition doit être considérablement optimisé.

- 1 - Grohskopf L.A. et al.,
"Surveillance of post-exposure prophylaxis for non-occupational exposures through the US national registry",
MoOrD1107.
- 2 - Larsen C. et al.,
"Surveillance of post-exposure prophylaxis for non-occupational exposures to HIV in France",
WePeC6143.
- 3 - Timsit J. et al.,
"Post-exposure prophylaxis against HIV in a reference center : a prospective cohort study (1997-2001)",
TuPeD5063.
- 4 - Simon B.G. et al.,
"Characteristics for demand and prescription of non occupational post exposure prophylaxis for HIV in Europe",
MoOrD1108.
- 5 - Grulich A.E. et al.,
"The introduction of non-occupational post exposure prophylaxis in Australia",
MoPeD3687.
- 6 - Kleinsmidt A.,
"Politics vs patients : doctor's dual loyalties and post exposure prophylaxis for rape survivors in South Africa",
TuPeG5593.
- 7 - Rosa V.K. et al.,
"Prophylaxis for sexual violence post exposure",
MoPeB3150.
- 8 - Delsol E. et al.,
"Post exposure prophylaxis after sexual assault : a prospective study",
MoPeD3695.
- 9 - Oliva S.M. et al.,
"Analysis of HIV postexposure prophylaxis after sexual exposure",
WePeC6144.
- 10 - Scaturro L.A. et al.,
"Prevention of HIV transmission following sexual assault",
MoPeD3693.
- 11 - Salazar A. et al.,
"HIV post exposure prophylaxis for children after sexual abuse",
TuPeF5377.
- 12 - Min S.S. et al.,
"A questionnaire study to determine emergency department policy for HIV/STD post-exposure prophylaxis of sexual assaults victims in the state of North Carolina",
TuPeF5381.
- 13 - Garcia M. et al.,
"ARV dual therapy for HIV prevention as part of care for victims of sexual violence : a 2 years experience in Brazzaville (Congo, 2000-2001)",
D1109.
- 14 - Lot F. et al.,

- "Surveillance of post-exposure prophylaxis for occupational exposures to HIV in health care workers in France",
WePeC6141.
- 15 - Abel S. et al.,
"Standard precautions and occupational exposures to HBV, HCV and HIV. Study of 420 cases in Martinique (French West Indies)",
TuPeF5383.
- 16 - de Carli G. et al.,
"The Italian registry of antiretroviral post-exposure prophylaxis",
WePeC6142.
- 17 - Cicalini S. et al.,
"Management of post-exposure prophylaxis after occupational exposure to HIV in healthcare workers in Europe",
WePeC6145.
- 18 - Le Grand R. et al.,
"Post-exposure prophylaxis with HAART in macaques exposed to pathogenic SIV or SHIV",
TuPeF5384.
- 19 - Puro V. et al.,
"Tolerability of different post-exposure prophylaxis regimens in occupational and non occupational exposures to HIV : the Italian registry",
MoPeD3690.
- 20 - Moe A.A.,
"Adherence to AZT/3TC (combivir) as post-exposure prophylaxis in Massachussets",
MoPeD3694.
- 21 - Jackson J.B. et al.,
"Nevirapine prophylaxis for prevention of sexual/blood HIV transmission in HIV uninfected subjects",
MoOrD1105.
- 22 - Page-Shafer K. et al.,
"Risk of infection attributable to oral sex among MSM and in the MSM population : the HIV oral transmission (HOT) study",
TuPeC4872.
- 23 - Garcia S. et al.,
"Lack of transmission of HCV in a cohort of heterosexual serodiscordant couples",
ThPeC7491.
- 24 - Gottfried T.D. et al.,
"Feasibility of a rapid immunochromatography test format for the detection of antibodies to HIV-1 in urine",
TuPeC4886.
- 25 - Rapparini C. et al.,
"The impact of rapid HIV testing to limit unnecessary post exposure prophylaxis following 9442 occupational exposures (1997-2001)",
MoOrD1106.