

ENQUETE

Traitements prophylactiques : bilan et perspectives.

Michel Gandilhon
Pistes (Paris)

Parmi les nouvelles problématiques engendrées par les progrès en matière de stratégies thérapeutiques et de pathogénie figure le développement des traitements dits prophylactiques et du dépistage précoce que les pouvoirs publics associés au corps médical tentent de promouvoir comme outil de santé publique.

Un constat s'applique en matière de traitements prophylactiques : les choses vont vite. Entre la note du secrétaire d'Etat à la santé, Bernard Kouchner, au milieu de l'année dernière, sur la nécessité de développer les traitements post-exposition et les recommandations de la Direction Générale de la Santé (DGS), sorties le 9 avril dernier, sur la mise en œuvre d'un traitement antirétroviral, moins d'un an s'est écoulé.

La démarche de Bernard Kouchner s'appuyait sur un ensemble d'expériences, de recherches et de progrès scientifiques en matière de post-exposition, de virologie médicale et de dépistage, lesquels ont permis d'envisager une extension de ces procédures de soins. Il a fallu en effet plusieurs années en France et aux Etats-Unis entre le moment où les traitements prophylactiques ont commencé à se mettre

en place et la situation d'aujourd'hui.

Initialement, c'est la circulaire du 25 septembre 1995 de la DGS qui a ouvert en France la possibilité pour un médecin de prescrire la zidovudine à la suite d'un accident consécutif à une exposition au sang. Cette circulaire fut suivie par celle du 28 octobre 1996 qui exposait les conduites à tenir en cas d'accident ainsi que les recommandations à visée préventive.

Entre ces deux circulaires, en juillet 1996, et ce pour la première fois, une enquête américaine du *Center for Disease Control* (CDC) d'Atlanta mettait clairement en évidence, sur la base de l'analyse des accidents avec exposition au sang répertoriés chez les professionnels de santé, l'efficacité du traitement prophylactique à l'AZT, lequel réduisait les risques d'infection du VIH d'environ 80 % (1). D'autres études épidémiologiques (2) avaient démontré que la probabilité d'être infecté par le VIH après une piqûre avec une aiguille contaminée était du même ordre que celle d'être contaminé après un rapport sexuel réceptif non protégé, anal ou vaginal, avec un partenaire infecté ou après une injection de drogues avec du matériel souillé (voir ci-dessous).

Ce constat imposait d'envisager l'extension des traitements post-exposition à des situations de contamination liées aux différents types d'exposition sexuelle et à des expositions au sang consécutives notamment à l'échange de seringues entre usagers de drogues. En même temps, on assistait à un développement important des connaissances sur la primo-infection avec notamment la mise au point de nouveaux outils virologiques permettant de mettre en évidence de plus en plus tôt la présence d'anticorps et celle du virus. Actuellement, le protocole de dépistage sérologique et virologique permet de rechercher directement les traces du VIH de 10 à 15 jours après la contamination. L'attente passive de trois mois après une prise de risques est désormais dépassée même si le diagnostic de non-infection repose encore sur un test à trois mois (Elisa) voire à six mois en cas de traitement prophylactique. Il est bien mis en évidence actuellement que le VIH se multiplie très rapidement dans l'organisme pendant les premières semaines d'infection. L'objectif d'un traitement antirétroviral délivré immédiatement après l'exposition au VIH est de prévenir l'infection des organes lymphoïdes et des lymphocytes CD4 en bloquant la réplication virale. Ainsi,

selon le rapport de la DGS, pour être efficace, *"la mise en place du traitement doit intervenir le plus tôt possible dans les premières heures qui suivent l'exposition. S'il est recommandé d'agir dans les 48 premières heures, un traitement ne saurait être refusé pour des questions de délai."*

Extension au grand-public

Le fait de pouvoir bénéficier des traitements post-exposition est une revendication des associations de malades. En juin 1997, Act Up, relayant Sida Infos Service, avait fait publier dans le journal *Libération* un encart dénonçant l'inégalité des droits entre le personnel de santé, bénéficiant des traitements prophylactiques et les malades. Act Up-Paris exigeait que *"les dispositions de la note d'information n° 666 du 28 octobre 1996 soient étendues sans distinction à toutes personnes exposées au virus du sida."* En outre, deux enquêtes du RNSP (voir encadré ci-dessous), l'une auprès des 1300 médecins hospitaliers déclarant les cas de sida et prenant en charge les patients atteints, l'autre auprès des 275 médecins chargés des consultations de dépistage dans les CDAG (Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit) mettaient en évidence que ceux-ci se trouvaient de plus en plus confrontés à une demande de traitement d'exposition non professionnelle au VIH. L'enquête montrait aussi que les deux tiers des médecins hospitaliers et consultants dans les CDAG se déclaraient favorables à l'instauration des traitements prophylactiques dans le cas où le partenaire source est séropositif ou a un comportement à risques.

Difficultés

Les obstacles à la mise en place d'un tel dispositif auprès du public sont nombreuses. D'une part, il s'agit de déterminer les critères d'évaluation du risque en fonction desquels un médecin va pouvoir prescrire ou non un traitement post-exposition en sachant que de toute façon *"l'évaluation du risque après une exposition sexuelle ou parentérale est plus complexe que pour le personnel soignant dans la mesure où le partenaire source n'est pas toujours connu et joignable"* Des critères d'évaluation, des "outils d'aide" existent bien évidemment, notamment à partir d'une hiérarchisation des

pratiques sexuelles selon le risque (estimation globale d'infectivité par acte) permettant à partir de la description détaillée de l'acte d'exclure une contamination (baiser, rapport sexuel avec préservatif resté en place et non rompu) ou d'envisager le démarrage d'un traitement. L'appréciation du risque est cependant très complexe car elle dépend de paramètres extrêmement nombreux. Ainsi, en cas d'exposition sexuelle, si le partenaire source est atteint par le VIH, le médecin devra évaluer le degré de risques des pratiques sexuelles, connaître si possible le niveau de la charge virale du partenaire. Si, en revanche, le statut du partenaire par rapport au VIH est inconnu, l'appréciation devient de plus en plus problématique : le médecin devra évaluer si le partenaire source appartient à un groupe de transmission.

Le docteur Jean Derouineau, qui travaille à l'hôpital (Ambroise Paré) et dans un CDAG (rue du Figuier, Paris IVe) témoigne de la complexité de l'évaluation et du type de démarche qui doit guider l'évaluation : *"Sur la dizaine de cas que j'ai eu à traiter depuis septembre dernier au CDAG, plus de la moitié avait eu un partenaire séropositif. Pour les autres, on n'avait pas de certitudes. Dans ces cas-là, on est obligé de travailler par groupes d'exposition, de prévalences importantes. Il est clair que quand il s'agit d'un rapport homosexuel de pénétration non protégé ou en cas de rupture de préservatifs avec un partenaire de rencontre, il y a là un risque majeur. Dans le cas d'un rapport hétérosexuel de pénétration avec un partenaire occasionnel, on discute, on essaie de comprendre, d'aller plus loin pour bien identifier les risques."*

En outre, au-delà des critères objectifs, des critères plus subjectifs peuvent intervenir dans la décision du praticien. C'est le cas notamment dans les situations de viol qui entraîne très souvent un traumatisme psychologique profond. Une étude américaine (*National Women's study*) révélait récemment que 40 % des survivants de violences sexuelles craignaient d'avoir contracté une maladie sexuellement transmissible notamment le VIH.

Le suivi psychologique de la personne traitée est très important. Même si la possibilité d'avoir recours à un traitement prophylactique représente un soulagement

immense, il n'en demeure pas moins que les traitements sont lourds à gérer et que la confirmation définitive d'une non contamination, au regard de l'angoisse du sujet, est toujours trop longue. Ainsi, pour Jean Derouineau, un suivi régulier du "patient" est nécessaire : *"Dans ce CDAG, nous avons pris le parti de demander aux gens de revenir chaque semaine pour discuter. A l'hôpital, on donne le traitement pour une semaine, la personne revient donc régulièrement et c'est l'occasion de parler avec elle. En CDAG, ce n'est pas possible, on fait une ordonnance qui va être délivrée en ville et le pharmacien d'officine ne peut pas fournir les médicaments pour une semaine, il doit donner un mois de traitement. Dans ce cas, on propose un "contrat" à la personne. On lui propose de revenir chaque semaine, non seulement pour discuter des effets secondaires mais aussi pour parler de la manière dont elle vit cette période."*

En cas d'exposition liée à l'échange de seringues (exposition parentérale), la démarche pour parvenir à une évaluation aussi exhaustive que possible des risques est la même qu'en cas d'exposition sexuelle. L'élément fondamental de l'évaluation demeurant l'identification précise de la pratique à risques, en l'occurrence ici le partage de la seringue et de l'aiguille pour l'injection et le partage du matériel de préparation.

Dans l'hypothèse d'une contamination possible, le traitement par association antirétrovirale est dispensé pour 28 jours et exige un suivi rigoureux qui portera sur la tolérance des médicaments, les effets secondaires, les interactions médicamenteuses et surtout une observance optimum. Ce suivi sera couplé à un suivi biologique associant une recherche d'anticorps anti-VIH et un test virologique (Ag P24 et/ou RNA-VIH), ce contrôle s'étalant sur six mois.

Des inconnues subsistent, notamment sur le type de traitements le plus efficace à prodiguer. Cette question a fait l'objet d'un débat au sein du comité d'experts de la DGS, certains préconisant une trithérapie d'emblée, d'autres une bithérapie. Le professeur Elisabeth Bouvet (Hôpital Bichat-Claude Bernard) qui a participé au comité résume les données du débat : *"Le débat qu'il y a eu parmi les experts concernant le traitement des expositions au VIH tient à la question du choix entre bi ou trithérapie. Certains penchaient pour recommander une trithérapie systématique en considérant*

que plus le traitement est lourd plus il est efficace et qu'il n'y a pas de raison de traiter différemment les personnels exposés et les malades. Les autres pensaient que le raisonnement thérapeutique ne doit pas être identique car dans un cas on traite une personne infectée avec un virus qui se réplique et des milliards de particules virales et dans l'autre cas on traite une personne non infectée, contenant quelques particules virales. L'accent devrait donc être mis sur le choix de molécules d'action rapide et intervenant à un stade très précoce de l'infection. Le risque serait de donner à tout le monde une trithérapie mal adaptée et mal tolérée qui risque de compromettre la prise de tout le traitement." Pour Elisabeth Bouvet, "l'essentiel est le choix du traitement — adapté à la souche du patient source — et le délai. La question n'est pas bi ou tri. Il y a par ailleurs une responsabilité certaine à administrer à des milliers de personnes qui ne se seraient de toute façon pas infectées des médicaments ayant autant d'inconvénients que les antiprotéases (inconvénients connus, interactions et effets à long terme encore inconnus). Sur le plan coût/bénéfice et inconvénients/bénéfices, il ne faut pas oublier que l'on va donner un traitement à 1000 personnes pour éviter une ou deux infections."

Néanmoins, il ne semble pas qu'il y ait de justification scientifique à traiter différemment les expositions accidentelles au VIH selon le type d'exposition, qu'elle soit sexuelle, percutanée professionnelle ou encore liée à l'échange de matériel d'injection. Pour Elisabeth Bouvet, les mécanismes de pénétration du virus dans l'organisme sont identiques : *"Ce que l'on connaît de l'histoire naturelle de l'infection VIH après contact percutané avec une aiguille souillée de sang ou contact sexuel nous apprend que les cellules dendritiques sont les premières à entrer en contact avec l'antigène viral. Celui-ci est probablement véhiculé par leur intermédiaire vers les cellules cibles — les CD4 — dans les heures qui suivent. En 48 heures, les expérimentations animales montrent que les lymphocytes T du ganglion satellite sont atteints. Ce que l'on sait de ces mécanismes indique que le traitement a d'autant plus de chance d'être efficace qu'il est plus précoce, et ce dans tous les cas de figure. Il n'y a pas de délai maximum évident. Cependant, il est possible mais non prouvé que le traitement peut dans certains cas faire avorter une infection débutante. Si on agit sur le premier temps — pré-infection — , il faut privilégier les*

médicaments d'action rapide sans métabolisation préalable agissant sur la phase prétranscriptionnelle (inhibiteur de la reverse transcriptase, non nucléosidique de préférence) ; si on veut intervenir après l'infection, il faut choisir les médicaments les plus puissants sur la réplication virale (les antiprotéases). Si on veut agir sur ces deux périodes, il faut choisir une combinaison d'inhibiteur de la RT et une antiprotéase. En fait, il est probable que les deux mécanismes sont intriqués : il faut donc utiliser les deux familles d'antirétroviraux. Le délai doit être le plus rapide possible dans tous les cas."

La prise en charge de personnes consultant après une probable exposition au VIH exige des connaissances approfondies, une faculté d'évaluation, une faculté d'écoute conduisant à la constitution d'équipes de références. La DGS le met en avant : *"La prise en charge précoce de l'exposition au risque fait appel à des compétences complexes : aptitude à l'écoute, savoir-faire dans l'abord des questions de sexualité, familiarité avec les problèmes des usagers de drogues intraveineuses, maîtrise des outils d'aide à la décision et savoir-faire dans la prescription thérapeutique."*

Si un travail important reste à réaliser du côté des professionnels de santé, les pouvoirs publics devront développer des campagnes d'information importante au niveau du public. Malgré la diminution du nombre de cas de sida, certaines données relatives au nombre de personnes ignorant leur statut sérologique ou ne bénéficiant pas de prise en charge thérapeutique du fait d'absence de dépistage expriment une certaine carence dans les messages de prévention et prise en charge précoce. Ainsi, l'incidence annuelle des nouvelles contaminations est estimée à 6000, 69 % des personnes ayant développé un sida au cours du premier trimestre 1997 n'avaient pas bénéficié de prise en charge thérapeutique en raison, pour 41 % d'entre elles, d'une absence de dépistage. En outre, le message sur l'existence et les possibilités offertes par les traitements prophylactiques devra éviter le risque d'une banalisation des messages préventifs. Le risque théorique d'un relâchement des pratiques de prévention du fait de l'existence d'une thérapeutique préventive antirétrovirale à disposition, s'il est difficile à évaluer, existe. Aux Etats-Unis, c'est une des raisons qui motive le fait que les traitements post exposition

restent un sujet de débats contradictoires .

Quoi qu'il en soit, les pouvoirs publics en France ont décidé de s'engager résolument dans la voie du développement des traitements post-expositions. Un dispositif adapté reste encore à mettre en place pour assurer un accueil des populations adapté aux nouveaux enjeux et notamment dans les CDAG. En effet, il semblerait que leur fonction ait été largement reconnue par la population et que les gens y viennent plus volontiers qu'à l'hôpital. D'ores et déjà, certains fonctionnent comme des centres " référents " en matière de traitements post-exposition quand des médecins hospitaliers y travaillent et sont donc susceptibles de prescrire rapidement des antirétroviraux. Le docteur Jean Derouineau en témoigne : *"Depuis la rentrée de septembre, certaines personnes me sont adressées par d'autres médecins du centre ou par d'autres CDAG qui savent qu'ici on peut prescrire directement des antirétroviraux"* A moyen terme, la création de postes de médecins dans chaque CDAG susceptibles de prescrire en première intention paraît indispensable.

Enfin, les pouvoirs publics devront, dans les messages de prévention, prendre en compte le risque que les traitements post-exposition ne soient considérées par le grand-public comme une "pilule du lendemain". Cela passe par une information large et accessible sur la nature des traitements antirétroviraux et par un message sans ambiguïté considérant les traitements prophylactiques comme une prévention de la dernière chance et non comme une invitation à baisser la garde dans les conduites individuelles ou collectives de prévention.

(1) Case control study of HIVseroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV infected blood. France, United Kingdom, and United States, January 1988 August 1994 MMWR, 1995, 44, 929-33.

(2) Notamment l'étude de M.H. Katz et J.L. Gerberding, Post exposure treatment of people exposed to the HIV through sexual contact or injection drug use, New England Journal of Medicine, 1997, 336, 15, 1097-1100.

Pour une analyse de cette étude, le lecteur se reportera à l'article d'Elisabeth Bouvet, Traitement post-exposition au VIH par contact sexuel ou utilisation de numéro 56 de Transcriptase, juin 1997.