

Prophylaxie en cas d'exposition non professionnelle au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : mise à jour

Anne Vincent (1), Jean Cyr Yombi (1)

PROPHYLAXIS IN CASE OF NON-OCCUPATIONAL EXPOSURE TO HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV): AN UPDATE

Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) remains a public health concern worldwide. Young adults are the most affected by the pandemic, with 40% of new cases concerning people from the 15-24 year age group, which also is the most sexually active. There are four prevention strategies of HIV infection. One of them is post-exposure prophylaxis (PEP) by the administration of antiretroviral therapy, which can be used in post-coital situation for exposed patients. The probability of HIV transmission depends on the type of exposure, infectivity level of the source, and susceptibility of the exposed person. The risk of acquiring HIV after an exposure incident can be calculated by multiplying the risk that the source person is HIV-positive by the risk of exposure. Prophylaxis is recommended when the risk of transmission is greater than 1/1,000 and must be considered when the risk is between 1/1,000 and 1/10,000. When this risk is below 1/10,000, prophylaxis is not recommended. All cases need to be evaluated on an individual basis. Most recent guidelines recommend two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) associated with either an integrase inhibitor (INI) or a boosted protease inhibitor (PI/r). The treatment should be initiated as soon as possible after exposure, preferably within 24 h or, at the latest, within 72 h. The treatment duration is 28 days. HIV serology is performed at Day 0, Week 8 and Week 12 using a 4th generation blood test. Counselling on HIV prevention should be provided during the follow-up.

KEY WORDS

HIV, post-exposure prophylaxis, non-occupational exposure

L'infection par le virus de l'immunodéficience (VIH) reste un problème de santé public dans le monde. Les jeunes adultes sont ceux qui paient le tribut le plus lourd dans l'épidémie du VIH, 40% de nouveaux cas sont dans la tranche d'âge de 15 à 24 ans. Il existe quatre stratégies de prévention de l'infection VIH. La prophylaxie post-exposition (PEP) par l'administration d'un traitement antirétroviral chez les patients exposés en situation post-coïtale est une de ces stratégies. La probabilité de transmission du VIH dépend du type d'exposition, de l'état d'infectivité de la source et de la susceptibilité de la personne ayant été exposée. Le risque pour un individu d'acquérir le VIH après un accident d'exposition peut être calculé en multipliant le risque que la personne source soit VIH positive par le risque lié à l'exposition. La prophylaxie est recommandée lorsque le risque de transmission est supérieur à 1/1000, à considérer lorsque le risque est compris entre 1/1000 et 1/10 000. Lorsque le risque de transmission est inférieur à 1/10 000, la prophylaxie n'est pas recommandée. Dans tous les cas l'évaluation du risque doit se faire au cas par cas. La plupart des recommandations récentes recommandent 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) associés soit à un inhibiteur de l'intégrase (INI), soit à un inhibiteur de protéase boosté par le Ritonavir (IP/r). Le traitement sera initié idéalement dans les 24h et au plus tard 72h après l'exposition et dure 28 jours. Un contrôle de la sérologie VIH sera réalisé à 8 et 12 semaines avec un test sanguin de 4^{ème} génération. Un soutien psycho-social et un accompagnement sont proposés pendant cette période.

Que nous apporte cet article ?

Il fait une synthèse des dernières recommandations internationales sur la prophylaxie post exposition au virus VIH et donne des lignes de conduite pour la prise en charge des patients en Belgique.

What does this article bring up for us?

This article summarizes recent international guidelines on HIV post-exposure prophylaxis and provides guidance for the management of patients at the Belgian level.

INTRODUCTION

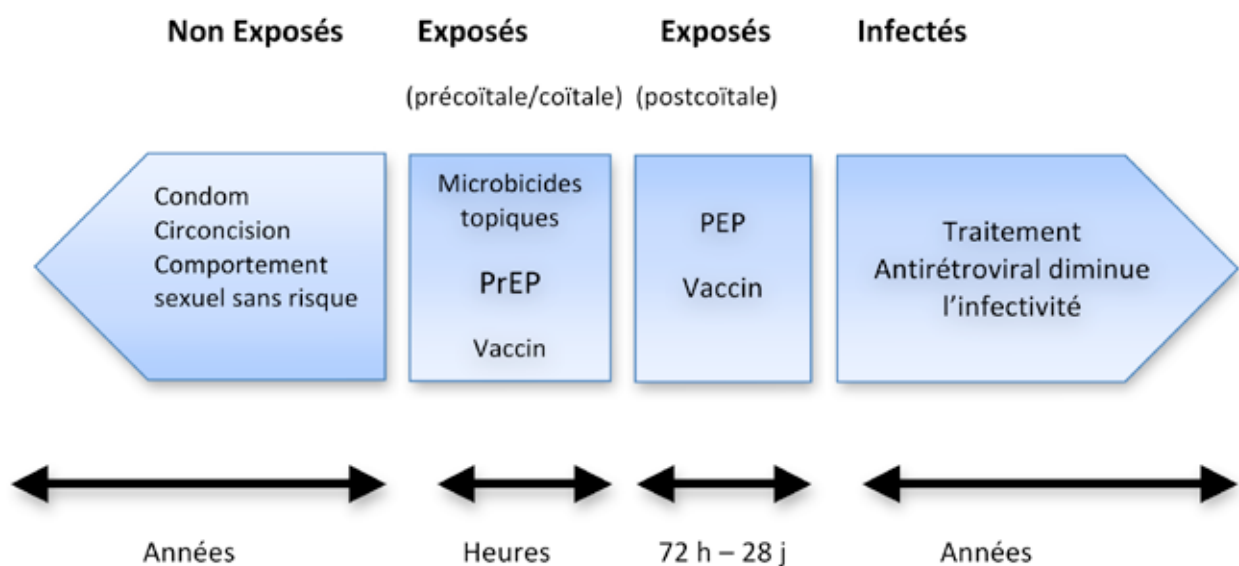
L'infection par le virus de l'immunodéficience (VIH) reste un problème de santé public dans le monde. Onusida estime que depuis le début de l'épidémie, 76.1 millions de personnes ont été infectées par le VIH et 35 millions de personnes sont décédées de sida (1). En 2016, on dénombrait 36.7 millions de personnes infectées par le VIH dont 1.8 millions de nouvelles infections et 1 million de personnes sont mortes de maladies liées au sida (1). Les jeunes adultes paient un lourd tribut dans l'épidémie du VIH, 40% de nouveaux cas sont dans la tranche d'âge de 15 à 24 ans.

En Belgique, en 2016, 915 infections par le VIH ont été diagnostiquées, ce qui correspond à 81 nouveaux diagnostics par million d'habitants ou encore à 2.5 nouveaux diagnostics par jour en moyenne (2). Le nombre d'infections diagnostiquées en 2016 est en recul de 9,8% par rapport à l'année 2015. Il faut signaler que l'épidémie est concentrée essentiellement dans deux populations : les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), principalement de nationalité belge et européenne, et les personnes qui ont contracté le virus via des rapports hétérosexuels et provenant principalement des pays d'Afrique sub-Saharienne (1). Face à la pandémie mondiale, il est urgent que tous les moyens de prévention soient mis en œuvre pour pouvoir lutter efficacement contre le VIH. Actuellement, il existe quatre stratégies de prévention de l'infection VIH (Figure 1) en fonction de la période d'exposition : chez les patients non exposés, chez les patients exposés en situation pré-coïtale ou coïtale, chez les patients exposés post-coïtale et chez les patients infectés (3). La prophylaxie post-exposition (PEP) par l'administration d'un traitement antirétroviral est indiquée dans la phase de prévention chez les patients exposés en

situation post-coïtale. Les expositions sont de deux types : les expositions dites professionnelles qui peuvent être soit percutanées soit cutané-muqueuses et les expositions non professionnelles qui sont essentiellement sexuelles y compris les viols mais également les accidents avec des aiguilles abandonnées dans la communauté, le partage de seringues et les morsures humaines. Quand il s'agit d'exposition professionnelle, on parle de PEP et quand il s'agit d'exposition non professionnelle, on parle de non-PEP ou nPEP.

Il est important de savoir que des études de pathogenèse montrent qu'il existe une fenêtre d'opportunité pour éviter une contamination par l'infection VIH en inhibant la réplication virale après une exposition. On sait qu'une fois que le VIH a traversé la barrière muqueuse, cela peut prendre entre 48 et 72 heures avant que le virus du VIH ne soit détecté au niveau régional, particulièrement au niveau ganglionnaire, et plus de 5 jours avant qu'il ne soit détecté au niveau sanguin (4-5). Dans les modèles animaux, l'initiation d'un traitement antirétroviral (TAR) a montré qu'il pouvait réduire la dissémination et la réplication du virus dans tous les compartiments tissulaires s'il est initié très précocement après l'inoculation (4-5). À la lumière des nouvelles recommandations anglaises et américaines (UK et CDC), nous allons dans cet article nous concentrer essentiellement sur la prophylaxie post-exposition non professionnelles (nPEP). Nous allons y discuter des bases scientifiques qui soutiennent cette prophylaxie, des facteurs de risque, de l'évaluation du risque de contamination, de l'indication de traitement, des schémas de traitements antirétroviraux à administrer et du suivi du patient. Nous allons également insister sur l'évaluation et la prise en charge des autres infections sexuellement transmissibles pouvant survenir lors de la prise de risque et nous terminerons par les perspectives.

Figure 1. Opportunité de prévention contre le VIH (Cohen et al. réf 3, adapté)



ÉVIDENCES SCIENTIFIQUES SUR LESQUELLES SE BASENT LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

Les évidences scientifiques de la prophylaxie post-exposition après accidents non professionnels (nPEP) dérivent des études animales, de la transmission mère-enfant, de quelques études de la prophylaxie post-exposition après accidents professionnels et certaines études observationnelles dans le cadre d'expositions non professionnelles.

LES ÉTUDES ANIMALES

Les études animales suggèrent que la prophylaxie post-exposition pourrait potentiellement être efficace (6) en fonction du temps d'initiation et de la durée d'administration du traitement (6). Un bémol à ces études c'est qu'elles ne sont pas standardisées et utilisent différents rétrovirus ainsi que différentes tailles d'inoculum et modes d'administration des ARV. C'est ce qui explique leur hétérogénéité. Cependant, nous pouvons parler de deux études qui démontrent l'efficacité de l'administration du Ténofovir en sous-cutané chez un modèle de macaque après injection intraveineuse du virus de l'immunodéficience simienne (SIV) (7) ou d'une inoculation intra-vaginale du VIH-2 (8). Ces études montrent que l'efficacité de la prophylaxie a été maximale quand elle était administrée dans les 24 à 36 heures après inoculation du virus et continuée pour une durée de 28 jours. Plus récemment, des études animales ont démontré l'efficacité d'une administration intermittente du Ténofovir associé à l'Emtricitabine *per os* en prophylaxie pré-exposition et en prophylaxie post-exposition chez des macaques après une inoculation intra-rectale. La protection maximale était atteinte lorsque la première dose avait été administrée 1, 3 ou 7 jours avant l'exposition et la seconde dose 2 heures après l'exposition (9).

LES ÉTUDES HUMAINES

Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées pour déterminer l'efficacité de la prophylaxie post-exposition en cas d'accidents non professionnels et pour des raisons éthiques qui semblent évidentes et de la difficulté de pouvoir recruter un nombre suffisant de patients pour avoir une certaine puissance. Cependant, on peut se baser sur des données provenant d'une étude cas-contrôle rétrospective chez des professionnels de la santé qui ont été exposés de façon accidentelle au VIH et qui a montré que 28 jours de traitement à base de Zidovudine entraînait une réduction du risque de l'ordre de 80% (0.2 OR- IC à 95 % 0.06 à 0.52%) (10). On a également des données d'études réalisées sur la transmission mère-enfant : dans l'étude ACTG 076, un sous-groupe de femmes n'avait pas reçu la Zidovudine avant l'accouchement mais le nouveau-né recevait 6 semaines de Zidovudine initié dans les 48 heures après l'accouchement, les résultats montraient un effet protecteur (11-12). Enfin, lors d'exposition sexuelle au

VIH, deux études observationnelles de prophylaxie post-exposition ont été réalisées au Brésil : une chez des HSH et une autre chez des femmes après une agression sexuelle. Ces deux études ont montré peu de séroconversion chez les patients recevant cette prophylaxie comparée à ceux qui ne recevaient pas de prophylaxie (13). Il faut cependant signaler qu'aucune de ces études n'avait la puissance nécessaire pour détecter une différence au niveau de l'incidence du VIH.

RISQUES DE TRANSMISSION DU VIH

La probabilité de transmission du VIH dépend du type d'exposition, de l'état infectieux de la source, de la susceptibilité de la personne ayant été exposée. Lorsque les patients sont exposés plusieurs fois durant 72 heures, la possibilité d'un effet cumulatif doit être discuté (14-16).

Le tableau 1 résume le risque de transmission du VIH lors d'un accident d'exposition avec un patient VIH positif qui n'est pas sous traitement antirétroviral (TAR). Ces risques ont été estimés à partir des études de cohortes et des modèles mathématiques.

Tableau 1. Estimation du risque d'acquisition du VIH par acte chez un patient VIH positif non traité (réf 14-16)

Type exposition	Estimation du risque par exposition
Rapport anal réceptif	1/90
- avec éjaculation	1/65
- sans éjaculation	1/175
Rapport anal insertif	1/666
- sans circoncision	1/161
- avec circoncision	1/909
Rapport vaginal réceptif	1/1000
Rapport vaginal insertif	1/1219
Eclaboussure de sperme dans les yeux	<1/10000
Rapport oral réceptif (faire une fellation)	<1/10000
Rapport oral insertif (recevoir une fellation)	<1/10000
Transfusion sanguine (une unité)	1/1
Piqûre aiguille (percutanée)	1/333
Partage de seringue	1/149
Morsure humaine	<1/10000

Le risque pour un individu d'acquérir le VIH après une exposition peut être calculé en multipliant le risque que la personne source soit VIH positive (prévalence dans cette population) par le risque lié à l'exposition. La formule suivante peut être appliquée :

Risque de transmission du VIH = risque que la source soit HIV positive x le risque par exposition.

Il faudra tenir compte également de certains facteurs qui peuvent augmenter le risque de transmission du VIH lors de l'évaluation du risque.

Tableau 2. Facteurs qui augmentent le risque de transmission du VIH

- Infections sexuellement transmissibles (IST)
- Les lésions génitales
- Les rapports sexuels pendant les règles
- Les saignements au cours des rapports sexuels
- Les traumatismes
- Le viol
- Les rapports multiples
- La non circoncision
- L'éjaculation

En résumé,

L'évaluation du risque va tenir compte du type d'exposition, des facteurs de risque additionnels et du status sérologique de la source. Si la source est connue et qu'elle est VIH positive, il sera important de déterminer si elle prend un traitement antirétroviral (TAR) et si sa charge virale est indétectable. Si la source est inconnue ou si la sérologie VIH de la source est inconnue, il faudra définir si elle appartient à un groupe à haut risque de VIH (homo ou bi-sexuel, utilisateur de drogues intraveineuses, prostitution) ou si elle est originaire d'une région à haute prévalence du VIH (c'est-à-dire une prévalence supérieure à 2% dans la population générale).

ÉVALUATION DE LA PERSONNE EXPOSÉE ET DE LA SOURCE

L'évaluation de la personne exposée comprend ses antécédents médicaux, ses traitements y compris ceux ne nécessitant pas une prescription médicale (les vitamines, calcium, mille pertuis...), l'évaluation du status vaccinal notamment pour les hépatites. Un bilan biologique complet comprenant une sérologie VIH, une sérologie hépatite B (antigène HbS, anticorps HbS et anticorps HbC), hépatite C et syphilis, la réalisation d'une PCR gonocoque et chlamydia (urines, frottis gorge et anus). Ces derniers peuvent être réalisés lors de l'évaluation du risque s'il y a des symptômes ou dans la semaine qui suit (incubation de 8 jours). Le bilan sérologique sera complété avec les enzymes hépatiques, une fonction rénale, un

ionogramme et un test de grossesse s'il s'agit d'une femme.

Pour l'évaluation de la source, il faut, autant que faire se peut, avoir des données fiables (confirmées). Il faut s'assurer du status VIH de la source et des sérologies hépatite B et C si possible. Si la source est connue VIH positive, prend-elle un traitement antirétroviral ? A-t-elle une charge virale indétectable ? Et si la charge virale est détectable sous traitement antirétroviral (échec du traitement), quel est le profil de résistances (génotype) ? Le plus souvent malheureusement, le status VIH de la source est inconnu, il faut alors évaluer l'appartenance de la source à un groupe à haut risque d'acquisition du VIH : bisexuel, homosexuel, usagers de drogues intraveineuses, travailleur du sexe ou si c'est une personne originaire d'une région à haute prévalence du VIH (prévalence supérieure à 2% de la population générale). Si c'est possible, la source devrait être testée le plus rapidement. En pratique, c'est extrêmement difficile (14-16).

Le tableau 3 reprend les indications de prophylaxie en tenant compte de ces différents éléments.

DANS QUELLE SITUATION PRESCRIRE UNE PROPHYLAXIE ?

Il faut prescrire une prophylaxie dans toutes les situations où il y a un risque significatif de transmission du VIH (14-16). Une analyse du risque/bénéfice doit être réalisée chez toute personne se présentant suite à une exposition avec risque de transmission du VIH et la décision de débuter une prophylaxie doit se faire **au cas par cas**. Celle-ci doit considérer le risque que la source soit VIH positive et considérer également le risque de transmission du virus selon le type d'exposition.

Les dernières recommandations anglaises de 2015 (14) proposent de calculer le risque suivant la formule :

Risque de transmission du VIH = risque que la source soit HIV positive x le risque par exposition.

La prophylaxie est recommandée lorsque le risque de transmission est supérieur à 1/1000, est à considérer si le risque est compris entre 1/1000 et 1/10 000. Dans ce cas, les guidelines proposent que la prophylaxie ne soit prescrite que s'il y a des risques additionnels qui augmentent le risque de transmission du virus. Lorsque le risque de transmission est inférieur à 1/10 000, la prophylaxie n'est pas recommandée (14).

Deux situations peuvent se présenter :

- **Premier scénario** : le status VIH de la personne source est inconnu. Dans ce cas, il faut essayer une recherche proactive pour pouvoir établir ce status. Il a été clairement démontré que si on procédait à une recherche proactive, la source pouvait être testée dans 43.4% des cas et la prophylaxie post-exposition pouvait être évitée ou arrêtée dans 40.7% des cas ce qui pouvait conduire à une réduction d'au moins 31% des coûts (14,17). Cette stratégie de recherche proactive, permet non seulement d'arrêter la prophylaxie et d'éviter des effets secondaires inutiles mais permet

Tableau 3. Indications de la prophylaxie (réf 14)

Type exposition	Source VIH positif avec charge virale > 50 copies/ml	Source VIH positif avec une charge virale < 50 depuis 6 mois ou plus	Source avec VIH inconnu mais appartenant à groupe à haut risque ou provenant d'un pays à haute prévalence VIH	Source avec VIH inconnu mais appartenant à groupe à faible risque ou provenant d'un pays à faible prévalence VIH
Rapport anal réceptif	recommandée	Pas recommandée**	recommandée	Pas recommandée
Rapport anal insertif	recommandée	Pas recommandée	Considérée*	Pas recommandée
Rapport vaginal réceptif	recommandée	Pas recommandée	Considérée*	Pas recommandée
Rapport Vaginal insertif	Considérée*	Pas recommandée	Considérée*	Pas recommandée
Fellation avec éjaculation	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Fellation sans éjaculation	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Eclaboussure de sperme dans les yeux	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Cunnilingus	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Partage de seringue ou matériel avec du sang	recommandée	Pas recommandée	Considérée***	Pas recommandée
Morsure humaine	recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Piqûre avec aiguille abandonnée			Pas recommandée	Pas recommandée

* Recommandée si facteurs de risque qui augmentent la transmission (voir tableau 2)

** Si doute sur l'indéteçtabilité de la charge virale (commencer la PEP en attendant la confirmation)

*** Recommandée si prévalence du VIH élevée chez les toxicomanes dans la ville ou le pays (faible en Belgique)

également de tester des populations à haut risque (18). Si le status de la personne source n'a pu être défini, que celle-ci provient d'une région à haute prévalence de VIH (prévalence supérieure à 2%) ou appartient à un groupe à haut risque, la prophylaxie post-exposition sera recommandée après un rapport anal réceptif et envisagée lors d'un rapport anal insertif, vaginal réceptif et vaginal insertif. Celle-ci n'est pas recommandée lors des fellations avec ou sans éjaculation.

- **Deuxième scénario** : le status VIH de la personne source est connu et positif. Dans cette situation, il est important de savoir le plus rapidement possible si la dernière charge virale est indéteçtable ou si elle est déteçtable, de connaître son profil de résistance (génotype) et son historique de traitement. Si la source a une charge virale indéteçtable depuis plus de six mois, c'est-à-dire une charge virale < 50 copies, une

prophylaxie n'est pas recommandée. Si on n'a pas de preuve formelle que cette charge virale est indéteçtable depuis plus de six mois, une prophylaxie sera débutée en cas de rapport anal réceptif. Lorsque la charge virale du patient source est déteçtable, la prophylaxie est recommandée en cas de rapport sexuel anal réceptif, anal insertif, vaginal réceptif et vaginal insertif. La prophylaxie n'est en général pas recommandée en cas de fellation avec ou sans éjaculation. Le risque estimé après fellation est inférieur à 1/10 000 (14). Une étude de cohorte a démontré qu'après environ 19 000 contacts oraux génitaux avec un patient connu VIH positif, il n'y a eu aucune séroconversion (19). Quelques rares cas de transmission du VIH suite à un rapport oral (20) ont été décrits. S'il existe d'autres facteurs qui augmentent le risque de transmission telles une charge virale élevée, des plaies ou ulcérations oro-pharyngées, la prophylaxie peut être indiquée.

Quelques commentaires sur différentes situations à risque d'exposition

- 1. Le rapport anal réceptif.** Une étude de cohorte australienne estime que la probabilité de transmission du VIH lors d'un rapport anal réceptif non protégé chez les hommes qui ont des rapports avec des hommes (HSH) est de 1.43% avec éjaculation et de 0.65% sans éjaculation. Le risque via un rapport insertif était de 0.62% chez les hommes sans circoncision et de 0.11% chez les hommes avec circoncision (21). Une méta-analyse a démontré que le risque par acte lors des rapports anaux réceptifs non protégés était de 1.4% sans différence entre les hétérosexuels et les homosexuels (22). Cette méta-analyse a également démontré qu'il y avait une grande variabilité dans le risque lors des rapports anaux et qu'il fallait tenir compte des facteurs qui augmentent le risque de transmission même chez les partenaires sous traitement antirétroviral (voir tableau 2).
- 2. Accident avec des aiguilles abandonnées.** La prophylaxie n'est pas recommandée après un accident d'exposition avec une aiguille abandonnée. Il est souvent difficile de déterminer si l'aiguille a été utilisée et la raison d'utilisation, le statut VIH de la source et l'intervalle entre l'utilisation et l'accident. Lorsqu'une aiguille est sèche, le VIH n'est plus viable après quelques heures. Dans les études où une petite quantité de sang restait dans la seringue, le VIH n'était plus viable après 24 heures (23). La prévalence du VIH chez les toxicomanes dans la ville ou le pays peut influencer la décision. Si la prévalence du VIH est très faible dans cette population, la prophylaxie n'est pas recommandée. En Belgique, le mode de contamination probable par usage de drogues injectables est rapporté dans 0.5% des cas.
- 3. Les morsures humaines.** En général, la prophylaxie n'est pas recommandée après une morsure. Le risque de transmission n'est pas connu mais est probablement extrêmement faible. Dans les quelques cas rapportés de possible transmission après une morsure, la personne qui avait mordu était à un stade avancé du VIH (SIDA) avec une charge virale élevée et présentait beaucoup de sang dans la cavité buccale (suite à un traumatisme) et la plaie de la morsure était profonde (24-25). Dans ces circonstances ou si la personne source provient d'une région à haute prévalence VIH ou appartient à un groupe à risque, une prophylaxie doit être discutée avec le spécialiste.
- 4. Le viol.** Le risque de transmission du VIH est fortement augmenté en cas de traumatisme lors d'un rapport sexuel qu'il soit anal ou vaginal. Une prophylaxie est recommandée dans ces situations, particulièrement si la personne source vient d'une zone à haute prévalence pour le VIH, appartient à un groupe à haut risque ou est VIH positif connu. Si l'agresseur vient d'un groupe faiblement à risque, les risques et bénéfices sont discutés avec le patient.

- 5. Les travailleurs du sexe.** Historiquement, en Europe de l'Ouest, la prévalence du VIH chez les travailleurs du sexe féminin est toujours restée faible, inférieure à 1%. Cette prévalence reste également faible en Europe Centrale où elle est d'environ 1 – 2% mais est beaucoup plus élevée en Europe de l'Est où elle varie entre 2.5 et 8% (26). La prévalence est également très importante chez les travailleurs du sexe qui s'injectent les drogues. La prévalence du VIH chez les travailleurs du sexe masculin est de l'ordre de 14% (27). Il est évident que lors d'un rapport non protégé avec un travailleur du sexe, il est important d'essayer d'obtenir le plus rapidement possible le statut sérologique de la personne ; si celui-ci est confirmé négatif, il ne faut pas de prophylaxie. Si la personne a une sérologie VIH positive et si la charge virale de cette personne est prouvée indétectable depuis plus de six mois, nous ne recommandons pas de prophylaxie mais par contre si cette charge virale est détectable, la prophylaxie sera recommandée pour un rapport anal réceptif, anal insertif, vaginal réceptif, vaginal insertif. S'il est impossible d'obtenir le statut sérologique de la personne source mais qu'elle provient d'une région où la prévalence du VIH est supérieure à 2% ou qu'il s'agit de travailleurs non encadrés, venant des zones de l'Europe de l'est ou de l'Afrique subsaharienne ou qu'ils s'injectent des drogues intraveineuses, la prophylaxie est recommandée

DÉLAI D'INITIATION DE LA PROPHYLAXIE

La prophylaxie post-exposition doit être initiée le plus rapidement possible après l'accident d'exposition, idéalement dans les 24 heures, mais on peut considérer une prophylaxie jusqu'à 72 heures. Après 72 heures, la prophylaxie n'est pas recommandée (14-16). Dans une étude récente chez les singes rhésus, le traitement antirétroviral a été initié au J3 après une inoculation intrarectale du SIV. Ceci a permis de bloquer l'émergence du RNA-viral et du DNA-proviral dans le sang périphérique, les ganglions et le tractus gastro-intestinal. Après arrêt du traitement anti-rétroviral 24 heures plus tard, tous les animaux ont montré un rebond viral (28). Cette notion confirme un maximum de 72 heures de délai pour débiter la prophylaxie post-exposition.

DURÉE DE LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

La durée de la prophylaxie post-exposition doit être de 28 jours. La durée optimale de la prophylaxie reste inconnue mais des études animales et des études cas-contrôle chez des professionnels suggèrent que l'efficacité de la PEP diminue lorsqu'elle est utilisée moins de 28 jours. Si le patient prend un risque 48 heures avant l'arrêt de sa prophylaxie, celle-ci devra être poursuivie 72 heures supplémentaire. Durant la prophylaxie, si le test de la source réalisé sur un test sanguin de 4^{ème} génération est négatif, la PEP peut être arrêtée.

FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFICACITÉ DE LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

La nPEP n'est pas considérée comme efficace à 100%. On a pu démontrer des cas d'acquisition du VIH malgré la prescription d'une prophylaxie. Les facteurs qui influencent l'échec sont le délai d'initiation (> 72h), la transmission par un virus hautement résistant, la variabilité de la pénétration des antirétroviraux au niveau tissulaire particulièrement dans le tissu génital, la mauvaise ou la non observance, la durée courte de la prophylaxie (<28 jours), le mauvais choix de la prophylaxie et la multiplication des risques d'exposition au VIH.

QUELLES MÉDICATIONS UTILISER POUR LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION ?

La plupart des recommandations récentes (14,16) recommandent 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) associés soit à un inhibiteur de l'intégrase (INI) soit à un inhibiteur de protéase boosté par le Ritonavir (IP/r). Le premier choix des recommandations anglaises et américaines associe le Truvada à l'Isentress (Raltegravir) ou le Tivicay (Dolutegravir). Le tableau 4 résume les différentes possibilités. Si la source a un historique de traitement avec des échecs virologiques, la prophylaxie post-exposition devra tenir compte des résistances éventuelles associées à ces échecs de traitement. La sélection des différentes molécules doit tenir compte des risques de toxicité et de la tolérance du traitement. Par exemple, pour les NRTI, l'utilisation de l'Abacavir n'est pas recommandée, une hypersensibilité a

été rapportée jusqu'à 8% chez des patients traités avec ce médicament. Le risque n'a cependant pas été démontré chez les patients VIH négatifs. En situation urgente on ne peut déterminer le HLAB57*O1 qui est associé à ce mécanisme d'hypersensibilité. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) ne sont pas recommandés dans le traitement prophylactique : la Nevirapine peut entraîner une hépatotoxicité de grade 3 à 4 dans 10% des cas. Des lésions de toxicité hépatique sévères ayant nécessité une transplantation ou ayant entraîné un décès ont été rapportés (14-16). L'Efavirenz est, quant à elle, associée à des troubles du système nerveux central, et donc peu indiquée dans les conditions de stress provoquées par les accidents d'exposition au VIH. Les inhibiteurs de protéase boostés par le Ritonavir posent le problème des interactions médicamenteuses et d'une moins bonne tolérance digestive : nausées, vomissements et diarrhées sont régulièrement rapportés. Ces symptômes qui peuvent être améliorés en temps normal par des anti-diarrhéiques et des antiémétiques posent le problème des interactions par exemple pour la Domperidone. Le Kaletra, qui est une association de Lopinavir et Ritonavir, a été l'inhibiteur de protéase le plus indiqué dans les nombreuses recommandations mais sa tolérance est moins bonne que celle du Darunavir-Ritonavir ou de l'Atazanavir-Ritonavir, qui ont en plus l'avantage d'être pris 1x/j. Du fait de possibles effets secondaires et des interactions médicamenteuses, il est important de choisir un schéma adapté, simple et nécessitant peu de surveillance biologique. Actuellement, les recommandations américaines et anglaises privilégient l'association de Truvada (Tenofovir + Emtricitabine) et Isentress (Raltegravir).

Tableau 4. Schéma de prophylaxie recommandée (réf 14)

Choix	NRTI	Troisième molécule
Recommandé	Truvada (Emtricitabine 200mg + Tenofovir dixoproxil fumarate 245mg) 1co/j	Isentress (Raltegravir 400 mg) 1co, 2x/j
Alternatives	<ul style="list-style-type: none"> - Truvada (Emtricitabine 200mg + Tenofovir dixoproxil fumarate 245mg) 1co/j - Combivir (Lamivudine 150 mg + Retrovir 250 mg), 1co, 2x /j 	<ul style="list-style-type: none"> - Kaletra (Lopinavir 200/ritonavir 50 mg) 2co 2x/j - Prezista 800 mg (Darunavir), 1co/j + Ritonavir 100 mg 1 co/j - Reyataz 300 mg (Atazanavir), 1co/j + Ritonavir 100 mg 1co/j - Tivicay 50 mg * (Dolutegravir) 1co/j

* recommandé dans les guidelines du CDC (réf 16)

PARTICULARITÉS BELGES

En Belgique, le remboursement de la prophylaxie post-exposition fait l'objet d'une convention avec l'Institut National d'Assurance et de Maladie et d'Invalidité (INAMI). Un arrêté royal de juin 2009 a créé un fond spécial qui permet un remboursement du traitement prophylactique uniquement s'il est prescrit par un hôpital où il existe un centre de référence SIDA, si l'indication respecte les recommandations nationales, s'il n'y a pas de prise en charge par une autre assurance et si toutes les autres modalités administratives sont respectées.

QUI EST COUVERT PAR LA CONVENTION INAMI ?

Toute personne quelle que soit sa nationalité, son statut d'assurabilité ou de séjour, les professionnels de la santé non couverts par une assurance *ad hoc* : médecin généraliste, gynécologue de ville, infirmière indépendante, dentiste et autres professionnels sont couverts par la convention. Cette convention octroie une somme de 650 € par traitement... Depuis Août 2017, les centres de référence ont pu simplifier leur schéma de traitement et prescrivent le Stribild (une association de 2 NRTI et 1 inhibiteur d'intégrase boosté (Ténofovir + Emtricitabine + Elvitégravir/Cobiscistat) à la dose de 1 comprimé par jour. Ce traitement présente une bonne tolérance clinique mais nécessite un contrôle de la fonction rénale. Ce schéma ne nécessite pas une surveillance clinique et biologique rapprochée.

L'ADHÉRENCE

L'adhérence est fondamentale pour pouvoir assurer une efficacité du traitement. Les études montrent que les patients adhérents qui complètent un traitement complet de 28 jours, que ce soit lors des prophylaxies post-exposition professionnelle ou non professionnelle est faible. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette faible adhérence : le nombre de comprimés, les effets secondaires du traitement, l'état psychologique... Après 2 ou 3 jours, lorsque le stress, les angoisses sont un peu diminués, le risque est réévalué avec parfois plus d'objectivité et le traitement est soit poursuivi soit arrêté. Cette adhérence est moins bonne encore chez les patients victimes d'agression sexuelle. Globalement on estime que l'adhérence au cours du traitement varie autour de 67% (29). Cette adhérence est beaucoup plus élevée chez les patients qui ont été accompagnés et conseillés au cours de leur traitement. Un soutien psycho-social est important au cours de cette période.

LE SUIVI DES PATIENTS APRÈS PRESCRIPTION DE LA PROPHYLAXIE

- 1. Le suivi clinique.** Le patient est revu en consultation dans les 48 à 72 heures pour réévaluer le risque de transmission, évaluer la tolérance et l'adhérence au traitement et pour rappeler au patient l'importance de la prévention pendant cette période. La réévaluation du risque permettra éventuellement d'arrêter le traitement si le risque est faible, ou si de nouveaux éléments sont apportés : le résultat négatif de la sérologie de la personne source ou les résultats d'indélectabilité (< 50) de la charge virale.
- 2. Le suivi biologique.** Le bilan de base comprend un hémogramme, une fonction rénale, un ionogramme, les enzymes hépatiques, les sérologies hépatite B et C ainsi que la sérologie VIH 1 et 2. Les autres IST seront testées en fonction de la situation clinique. Après 2 semaines, le patient sera revu pour réaliser un suivi biologique (fonction rénale et hépatique) en fonction de la prophylaxie administrée et un nouveau bilan des IST si le patient présente des symptômes. Les nouveaux schémas de prophylaxie comprenant le Truvada et Isentress ou Stribild sont peu toxiques et ne nécessitent pas nécessairement de contrôle biologique à 14 jours sauf si les tests biologiques de base sont perturbés ou si le patient présente des symptômes pouvant évoquer une toxicité médicamenteuse. L'Isentress peut donner des douleurs musculaires évoquant une myosite. À 8 et à 12 semaines post-exposition, un contrôle sérologique VIH, hépatite B, hépatite C, un bilan biologique (fonction rénale et enzymes hépatiques) et éventuellement d'autres paramètres si ceux-ci étaient perturbés doivent être réalisés. (voir tableau 5)

Une sérologie VIH est actuellement recommandée à 8 et 12 semaines. Le test à 12 semaines (test de 4^{ème} génération) est souvent peu réalisé par les patients (30 à 67%). Si le patient, au cours de son suivi, présente des symptômes grippaux ou de type rash cutané, il est impératif que le patient revienne en consultation pour refaire un test et une PCR si possible afin d'exclure une séroconversion VIH. Si celle-ci survient pendant que le patient prend sa prophylaxie, il faudra poursuivre le traitement et faire un bilan biologique comprenant les CD4, la charge virale et le génotype afin de voir si le patient a été contaminé par un virus résistant auquel cas le schéma de traitement devra être modifié.

LES AUTRES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

Les études observationnelles ont montré que 16.5% des patients bénéficiant d'une prophylaxie post-exposition ont une infection sexuellement transmissible au screening de base et 4% supplémentaire auront une infection diagnostiquée deux semaines plus tard (30).

Le diagnostic de chlamydia et de gonocoque se fait par PCR dans les urines, sur frottis rectal et frottis de gorge. Le

Tableau 5. Suivi biologique au cours d'une prophylaxie post-exposition non professionnelle (ref14-16)

Paramètres	Evaluation de base	à 15 jours si nécessaire	à 8-12 semaines
Sérologie VIH	oui	-	oui
Sérologie VHB (AgHbS, AcHbS, AcHbC)	oui	-	
Sérologie VHC	oui	-	oui
Hémogramme	oui	Oui si combivir	-
Fonction rénale(créatinine)	oui	Oui si ténofovir	oui
Transaminases	oui	oui	-
IST (PCR Gonocoque et chlamydia)	En fonction de la clinique	Si patient à risque	Oui
Sérologie syphilis	oui	-	oui
CPK	Oui si anti-intégrase	Si myosite	-
UACR ou UPCR	Si Ténofovir	-	-
Test de Grossesse	Femme et surtout en cas de viol		

traitement du gonocoque est une injection de Ceftriaxone 250 mg en IM et de l'Azythromycine 2 gr en une dose. Pour le Chlamydia, un traitement de Doxycycline 100 mg 2x par jour pendant une semaine ou Azithromycine 2 gr en une seule dose sera prescrit.

Pour l'hépatite B, la sérologie de base déterminera si le patient est immunisé. Dans la plupart des cas, la sérologie du patient source est inconnue. Si le patient n'est pas immunisé, on débutera une vaccination dans les 7 jours post-exposition. Si le patient source est atteint d'une hépatite B active confirmée, des gammaglobulines spécifiques pourront être administrées en même temps que la vaccination.

Pour l'hépatite C, il n'existe pas de prévention, seul un suivi des enzymes hépatiques et la sérologie doit être réalisée; si les enzymes sont perturbés, une PCR hépatite C est réalisée. Le risque de transmission sexuelle de l'hépatite C est extrêmement faible.

QUE FAIRE EN CAS D'ARRÊT OU LORSQUE LE PATIENT OUBLIE DES DOSES ?

Il n'y a pas de recommandation claire sur la question. Cependant, la pharmacocinétique des différentes molécules utilisées peut nous donner des informations. L'Isentress a une courte demi-vie de l'ordre de 9 heures et il sera donc sub-thérapeutique après 18 heures (si une dose est oubliée) et indétectable après 45 heures. Suivant les études, le temps de demi-vie du Truvada varie de 12 à 18 heures mais parfois plus longue de l'ordre de 31 à 37 heures pour le Ténofovir et l'Emtricitabine respectivement (31).

La gestion des arrêts peut être résumée de la façon suivante :

Si l'oubli est endéans les 24 heures, la dose est reprise immédiatement et le traitement est continué. Si le temps d'oubli est compris entre 24 et 48 heures, la prophylaxie post-exposition est poursuivie mais s'il y a plus de 48h, le traitement est arrêté.

Tableau 6. Gestion des oublis de doses (réf 14)

Situations	recommandations	commentaires
< 24H après la dernière dose	Reprendre une dose et poursuivre la PEP	Renforcer l'adhérence
>24H et < 48H	Poursuivre sa PEP	Renforcer l'adhérence et réévaluer la motivation à poursuivre la PEP
> 48 H	Stop	

QUE FAIRE SI LE PATIENT PREND UN NOUVEAU RISQUE AU COURS DE SA PROPHYLAXIE ?

Si le patient prend un nouveau risque au début de sa prophylaxie, il doit poursuivre sa prophylaxie. Mais, si le patient prend un risque important les deux derniers jours de sa prophylaxie, le traitement doit être poursuivi 48 à 72 heures supplémentaires (32).

PERSPECTIVES

La prophylaxie post-exposition non professionnelle est une des stratégies de prévention VIH. Ces mesures de prévention peuvent intervenir à différents moments en pré- pendant et post exposition comme rappelés dans l'introduction. Il est important de rappeler toutes les méthodes de prévention et notamment encourager l'utilisation du préservatif pendant les rapports sexuels. Certains patients à haut risque de transmission qui ont bénéficié d'une prophylaxie post-exposition peuvent revenir plusieurs fois. Ces patients sont malgré tous nos efforts à très haut risque de contamination. Les hollandais ont montré que chez des patients homosexuels ayant bénéficié d'une prophylaxie post-exposition présentaient

une incidence plus importante d'acquérir le VIH de l'ordre de 6.4/100 personnes/année (33) comparés à ceux qui n'avaient pas bénéficié de PEP qui était de l'ordre de 1.6/100 personnes/année. Ces données ont été confirmées par l'étude Prood en Angleterre qui a montré que malgré l'usage répété de la prophylaxie post-exposition, les patients à haut risque avaient un taux élevé de séroconversion (34). Ces patients à haut risque doivent pouvoir bénéficier d'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) si celle-ci est accessible dans leur pays.

Il est important de mettre en balance le coût d'une prophylaxie post-exposition avec son efficacité et surtout son bénéfice lié au fait qu'on évite de nouvelles contaminations. Même si les schémas avec des nouvelles molécules telles que le Truvada et l'Isentress ou le Stribild coûtent nettement plus chers, ils restent un bénéfice par rapport au coût du traitement d'un patient VIH durant toute une vie. Par exemple, le coût d'une prophylaxie post-exposition à base de Truvada et d'Isentress en Belgique est de l'ordre de 1000 € et le coût du traitement d'un patient VIH positif oscille entre 450 000 et 500 000 € sur toute la durée de la vie.

RÉFÉRENCES

1. ONUSIDA. Fiche d'information 2016 statistiques mondial du VIH. Disponible à : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2016_fr.pdf. Consulté le 19 avril 2018.
2. Sasse A, Deblonde J, Van Beckhoven, D. (2017) Epidémiologie du Sida et de l'infection à VIH en Belgique. Sante publique et surveillance. Belgique. Disponible à : <https://www.sciensano.be/en/search/site/rapport%20vih%202016>
3. Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, DeCock K, Lange J. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *J Clin Invest*. 2008 Apr;118(4):1244-54. doi: 10.1172/JCI34706.
4. Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, et al. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. *Am J Med*. 1997; 102(5B): 21-24.
5. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996; 183(1): 215-225.
6. Bourry O, Mannioui A, Sellier P, et al. Effect of a short-term HAART on SIV load in macaque tissues is dependent on time of initiation and antiviral diffusion. *Retrovirology*. 2010; 7: 78.
7. Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of post-inoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIVmne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol*. 1998; 72(5): 4265-4273.
8. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of post-exposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol*. 2000 ; 74(20): 9771-9775.
9. Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Sci Transl Med*. 2010; 2(14): 14ra4.
10. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *New Engl J Med*. 1997 ; 337(21): 1485-1490.
11. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *New Engl J Med*. 1996 ; 335(22): 1621-1629.
12. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *New Engl J Med*. 1998 ; 339(20): 1409-1414.
13. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, et al. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr: JAIDS*. 2004 ; 35(5): 519-525.
14. Cresswell F, Waters L, Briggs E, Fox J, Harbottle J, Hawkins D et al. UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015. *Int J STD AIDS*. 2016 Apr 19. pii: 0956462416641813

RÉFÉRENCES

15. Sultan B, Benn P, Waters L. Current perspectives in HIV post-exposure prophylaxis. *HIV AIDS*. (Auckl). 2014 Oct 24;6:147-58
16. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf>
17. Greub G, Maziero A, Burgisser P, *et al.* Spare post-exposure prophylaxis with round-the-clock HIV testing of the source patient. *AIDS*. 2001; 15(18): 2451-2452.
18. Greub G, Gallant S, Zurn P, *et al.* Spare non-occupational HIV post-exposure prophylaxis by active contacting and testing of the source person. *AIDS*. 2002; 16(8): 1171-1176.
19. del Romero J, Marincovich B, Castilla J, *et al.* Evaluating the risk of HIV transmission through unprotected oro-genital sex. *AIDS*. 2002; 16(9): 1296-1297.
20. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, *et al.* Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol*. 1999 ; 150(3): 306-311.
21. Jin F, Jansson J, Law M, *et al.* Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS*. 2010; 24 (6):907-913.
22. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol*. 2010;39(4):1048-1063.
23. Abdala N, Stephens PC, Griffith BP, *et al.* Survival of HIV-1 in syringes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999 ; 20(1): 73-80.
24. Richman KM and Rickman LS. The potential for transmission of human immunodeficiency virus through human bites. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 ; 6(4): 402-406.
25. Wahn V, Kramer HH, Voit T, *et al.* Horizontal transmission of HIV infection between two siblings. *Lancet*. 1986; 2(8508): 694.
26. Platt L, Jolley E, Rhodes T, *et al.* Factors mediating HIV risk among female sex workers in Europe: a systematic review and ecological analysis. *BMJ Open*. 2013; 3(7): e002836.
27. UNAIDS. The GAP report 2014. <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014/2014gapreport/gapreport> (accessed 19 March 2016).
28. James B, Whitney AIH, Sanisetty Srisowmya, Penaloza-MacMaster Pablo, *et al.* Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature*. 2014; 000: 1-4.
29. Chacko L, Ford N, Sbaiti M, Siddiqui R. Adherence to HIV post-exposure prophylaxis in victims of sexual assault: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2012;88(5):335-341.
30. de Vriese NHN, van Rooijen MS, van de Loeff MS, *et al.* Additional gonorrhoea and Chlamydia Infections found with rapid follow-up screening in men who have sex with men with an indication for HIV post-exposure prophylaxis. *Sex Transm Dis*. 2014; 41(8): 515-517.
31. Jackson A, Moyle G, Watson V, *et al.* Tenofovir, emtricitabine intracellular and plasma, and efavirenz plasma concentration decay following drug intake cessation: implications for HIV treatment and prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 62(3): 275-281.
32. Molina JMCC, Charreau I, Meyer L, *et al.* On-demand preexposure prophylaxis in man at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2237-2246.
33. Heuker J, Sonder GJ, Stolte I, Geskus R, van den Hoek A. High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000-2009: indications for ongoing sexual risk behaviour. *AIDS*. 2012 Feb 20;26(4):505-12.

AFFILIATIONS

- (1) Département de Médecine Interne, Service de Médecine interne, Pathologies infectieuses et tropicales, Centre de Référence SIDA, 10, Av Hippocrate 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. ANNE VINCENT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine interne
Pathologies infectieuses et tropicales
Centre de Référence SIDA
Anne.vincent@uclouvain.be
Tel : +3227642150