

PROPHYLAXIE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH) EN CAS D'ACCIDENT DE TRAVAIL

Mots-clefs : accidents d'exposition, accidents de travail, VIH, prophylaxie post exposition, traitement antirétroviral

Correspondance : Dr. J.C. Yombi, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
vandercam@intr.ucl.ac.be

J.C. YOMBI¹
J.L. GALA²
P. GOUBAU³
B. KABAMBA³
B. VANDERCAM¹

RÉSUMÉ

Le risque d'acquisition du virus HIV après accident d'exposition au sang est de l'ordre de 0,3%. L'administration de médicaments antirétroviraux après une exposition accidentelle au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) permet de réduire le risque de séroconversion de plus ou moins 80%.

Après évaluation du risque de contamination, on proposera à la victime, soit une abstention thérapeutique, soit une bi- ou une tri-thérapie en fonction de l'importance du risque de transmission et en tenant compte de la toxicité potentielle d'une chimioprophylaxie. Le traitement doit être initié après les premiers soins de désinfection et le plus rapidement possible (idéalement dans les deux heures). Il sera poursuivi durant quatre semaines et accompagné d'un suivi biologique régulier. Des contrôles sérologiques de la victime devront être régulièrement effectués jusqu'au 6^e mois et 12^e mois en cas de coinfection par le virus de l'hépatite C (HCV). Cette période débute après l'accident ou après la fin de la chimioprophylaxie. Une attention particulière sera apportée à la détection d'éventuels symptômes de primo-infection (fièvre, rash, myalgie, fatigue, adénopathies) bien que ceux-ci ne soient en rien des symptômes spécifiques.

En dépit des possibilités de chimioprophylaxie, la prévention des accidents de travail doit rester une priorité indiscutable.

INTRODUCTION

Le personnel soignant est régulièrement confronté au risque de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) mais aussi par les virus de l'hépatite C (HCV) et dans une moindre mesure de l'hépatite B (HBV) du fait du caractère recommandé et obligatoire de la vaccination contre HBV. De nombreuses mesures préventives sont recommandées pour diminuer le risque d'accidents de travail (gants, récipients non perforables pour aiguilles, lunettes, éviter de recapuchonner une aiguille usagée...). Cependant, de tels accidents ne sont pas rares.

ÉPIDÉMIOLOGIE

En juin 2001, le CDC avait répertorié aux Etats-Unis 57 cas clairement documentés de membres du personnel médical et paramédical infectés par le VIH suite à un accident d'exposition professionnelle. Parmi ceux-ci, 36 ont développé le SIDA. On notait également 138 cas d'infections probablement acquises sur le lieu de travail (1-2). Ces travailleurs avaient une histoire d'exposition au sang

¹ Maladies infectieuses et tropicales, UCL St-Luc.

² Technologie moléculaire appliquée, UCL St-Luc, Maladies infectieuses, Hôpital Militaire Reine Astrid.

³ Laboratoire de référence SIDA, UCL St-Luc.

ou à un autre fluide infectieux et il n'y avait pas d'autre risque d'infection par le virus VIH mais il n'était pas clairement documenté si la séroconversion au VIH survenait effectivement après une exposition spécifique au sang.

Les infirmières et le personnel de laboratoire clinique représentent 75 % de ces cas certains, les médecins (y compris les étudiants en médecine) comptant pour 10 % et les chirurgiens pour 1 % de ces cas. Dans la majorité des cas, certains (91 %), il s'agit d'une exposition à du sang. On rapporte également trois cas d'exposition en laboratoire à des liquides biologiques contenant des fortes concentrations de virus VIH.

L'exposition est percutanée dans la majorité des cas (85-87 %) et cutanéomuqueuse dans 8 à 10 %. Il est important de savoir que dans trois cas la séroconversion est survenue après six mois, d'où l'intérêt d'un follow-up prolongé (3-8).

FACTEURS DE RISQUE DE SÉROCONVERSION POUR LE VIH

Le risque de séroconversion est faible et de l'ordre de 0,3 % (tableau 1). Le risque de contamination après exposition percutanée peut être précisé en tenant compte de différents facteurs tels la quantité de sang inoculé et la charge virale de l'inoculum. Un autre facteur important à prendre en considération est l'intégrité des moyens de défense (locale ou générale) de la personne exposée.

- ◆ *La quantité de sang inoculé* varie en fonction de la profondeur de la blessure, la présence de sang visible sur l'instrument, du diamètre et du type d'aiguille et de son éventuel séjour dans une veine ou une artère. En ce qui concerne les aiguilles, la quantité de sang inoculée

est potentiellement plus importante pour les aiguilles creuses par rapport aux aiguilles pleines (suture). Le volume de sang injecté est réduit lorsque l'aiguille traverse un gant. La réduction est d'environ 50 % pour une aiguille creuse qui traverse un gant et un peu plus importante en cas de port d'une double paire de gants ; ce volume est diminué d'un facteur six pour les aiguilles pleines (9-12).

- ◆ *L'inoculum viral* est fonction de la charge virale plasmatique du patient. Classiquement, les patients au stade terminal avec un taux de lymphocytes T4 effondré présentent une charge virale généralement haute. On peut également y ajouter les patients en primo-infection. La présence de virus inducteurs de syncytia est également un élément à prendre en compte. Signalons cependant que des cas de transmission ont été rapportés aussi en cas de charge virale basse. En effet, la charge virale reflète la quantité de virus extracellulaire dans le plasma ; les cellules infectées de façon latente peuvent cependant transmettre l'infection même en l'absence de virémie.
- ◆ *Chimio prophylaxie* : des données récentes de la littérature (13-22) ont pu déterminer des facteurs de risque indépendants d'infection par le VIH après exposition percutanée. L'utilisation de zidovudine en prophylaxie diminue le risque de transmission approximativement de 80 % (14).
- ◆ *Autres expositions* : les risques sont précisés dans le tableau 1. En cas de contact cutané en présence d'une peau saine, aucun cas de contamination n'a été décrit. Les contacts de la vie courante ne comportent bien évidemment aucun risque pour le personnel de santé.
- ◆ *Remarques* : le système immunitaire de l'hôte est également un facteur important. Des étu-

TABEAU I

TAUX DE SÉROCONVERSION VIH EN FONCTION DU TYPE D'EXPOSITION (3, 22-24)
RISQUE DE SÉROCONVERSION - (IC*95 %)

Exposition percutanée	0,32 %	(0,18 - 0,46 %)
Exposition muqueuse	0,09 %	(0,002 - 0,5 %)
Exposition cutanée	0 %	(0 - 0,37 %)
Vie courante	0 %	(0 - 0,4 %)

* IC = intervalle de confiance

des chez le personnel infirmier ayant été en contact avec le VIH mais n'ayant pas infecté suite à ce contact ont mis en évidence une réponse lymphocytaire T-cytotoxique VIH spécifique (CTL).

Signalons encore que le risque de transmission du virus de l'hépatite B (HBV) est de 30 % en cas de positivité de l'antigène e et antigène s. Quant à celui de l'hépatite C, le risque est de 3 % lorsque le génome du virus HCV est détecté dans le sang par la méthode d'amplification génique ou polymérase chain réaction (PCR).

BASE THÉORIQUE DE LA PROPHYLAXIE

PATHOGENÈSE

Nos connaissances sur la primo-infection par le virus VIH nous montrent que l'infection systémique n'intervient pas immédiatement. Il y a donc un espace durant lequel on peut espérer qu'une intervention thérapeutique puisse modifier ou prévenir la dissémination virale. Chez le primate (virus immunodéficience du singe : SIV), l'infection des cellules dendritiques a lieu au site d'inoculation durant les 24 premières heures suivant l'exposition muqueuse au virus libre. Dans les 24 à 48 heures qui suivent, ces cellules migrent vers les ganglions régionaux et le virus devient détectable dans le sang périphérique dans les cinq jours (25). Théoriquement, l'initiation d'une prophylaxie post exposition (PPE) pourrait prévenir ou inhiber l'infection systémique en limitant la prolifération du virus au niveau des cellules dendritiques et au niveau des ganglions.

DONNÉES ANIMALES

Il existe des données animales en faveur d'une prophylaxie post exposition (PPE) au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cependant, on ne sait pas jusqu'à quel point on peut extrapoler à l'homme les données obtenues à partir de modèles animaux. Les études, tant chez les primates que chez les souris et les félins ont démontré qu'une charge virale importante diminuait l'efficacité de la prophylaxie (27-30).

Par ailleurs, le fait de retarder la prise de la prophylaxie, de raccourcir sa durée ou de diminuer

les doses des agents antirétroviraux réduisait l'efficacité de cette prophylaxie (31-33). A titre d'exemple, l'emploi de tenofovir administré 24 heures après l'injection intraveineuse de SIV chez le macaque, et ce pour une durée de quatre semaines, avait une efficacité prophylactique. Par contre, cet effet protecteur est incomplet lorsque le tenofovir est administré après 48 ou 72 heures ou lorsque la durée totale d'administration était réduite à 3 ou 10 jours (34-35).

Bien que les études animales suggèrent que la PPE est moins efficace lorsqu'elle est administrée après plus de 24 à 36 heures, ce délai n'a pas été clairement défini chez les humains. C'est pourquoi, certains experts pensent qu'une PPE peut être administrée chez l'homme même lorsque l'intervalle dépasse les 36 heures et envisagent une médication antirétrovirale jusqu'à une semaine après l'exposition en cas de risque important de transmission.

DONNÉES CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, nous ne disposons pas d'étude clinique prospective et randomisée. En effet, vu la faible prévalence de ce type d'infection, une telle étude nécessiterait un trop grand nombre de sujets et serait discutable du point de vue éthique (11, 15). Néanmoins, il existe des arguments permettant de penser qu'une prévention après exposition diminue le risque d'infection. D'une part, on a montré qu'une thérapie antirétrovirale réduisait la transmission périnatale du VIH au nouveau-né et cette chimioprophylaxie est actuellement recommandée (16-18). Le mode de transmission mère-enfant est cependant différent du mode de transmission lors d'un accident de travail. D'autre part, une étude rétrospective a comparé 31 cas de séroconversion après accident de travail parmi le personnel de santé à 679 membres du personnel de santé ayant eu un accident percutané sans séroconversion subséquente (13, 14).

Cette étude a montré que la prise de zidovudine (AZT-Retrovir®) après l'accident était associée à une réduction du risque de transmission du virus HIV de l'ordre de 80 %. Cette étude est la seule montrant une efficacité de la zidovudine en prophylaxie après un accident de travail. Il s'agit cependant d'une étude comparative «case control».

Au Brésil, une étude a suivi 202 homosexuels à qui on pouvait donner une association de

Zidovudine/Lamivudine (Combivir) en cas d'exposition des muqueuses à un fluide infectant. Il y a eu onze séroconversions VIH dont dix en l'absence de PPE et un cas de séroconversion malgré une PPE chez un patient dont le virus présentait une mutation M184V pour la lamivudine (3CT) (39).

Au moins vingt et un cas d'échecs de prophylaxie post exposition ont été rapportés dans le personnel infirmier (36-38). Dans seize de ces cas, la zidovudine (AZT-Retrovir®) a été utilisée en monothérapie, dans deux cas, une bi-thérapie à base de zidovudine (AZT-Retrovir®) et de didanosine (ddi-Videx®) a été employée et enfin, dans trois cas, plus de trois médicaments ont été prescrits (38). Parmi les patients source, treize avaient déjà reçu un traitement antirétroviral préalable. Chez sept de ces sources, des tests de résistance avaient été pratiqués et, dans quatre cas, une diminution de la sensibilité à la zidovudine (AZT-Retrovir®) ou aux autres médicaments utilisées pour la PPE a été rapportée.

D'autres facteurs pouvant expliquer l'échec de la PPE peuvent être les suivants : charge virale élevée, inoculum important, délai de l'initiation de la PPE, courte durée de la PPE, prise incorrecte des médicaments et enfin, d'autres facteurs liés à l'hôte (immunodépression) ou au virus de la source (virus formant des syncytia) (35).

MESURES GÉNÉRALES EN CAS D'ACCIDENT DE TRAVAIL

Dès l'exposition et avant l'administration de médicaments, les mesures classiques sont de rigueur telles que rincer la plaie à l'eau et au savon liquide, la désinfecter à l'aide d'une solution antiseptique à base d'alcool (alcool 70°, alcool iodé) ou des dérivés chlorés (Dakin ou eau de javel diluée à 10 %). En cas de contact avec les conjonctives ou les muqueuses, il est conseillé de les rincer abondamment à l'eau ou au sérum physiologique. Il faut cependant noter que le fait de faire saigner la plaie n'est pas nécessairement utile et pourrait théoriquement favoriser un échange sanguin direct.

ÉVALUATION DU RISQUE

LIQUIDES BIOLOGIQUES INFECTIEUX

On prendra en considération les liquides biologiques suivants :

- ◆ Sang,
- ◆ liquides biologiques teintés de sang,
- ◆ sperme, sécrétions vaginales,
- ◆ LCR, liquide pleural, péritonéal, synovial, péricardique, amniotique...
- ◆ Tissus,
- ◆ Tout instrument contaminé par un de ces liquides.

TABEAU II

CLASSIFICATION DES EXPOSITIONS (EC1-EC2-EC3)

Classification cutanée avec peau saine	Pas d'indication de prophylaxie
Exposition muqueuse ou cutanée avec peau lésée	- EC1 : volume de liquide peu important (quelques gouttes), durée de contact court... - EC2 : volume important, durée de contact prolongée
Exposition percutanée	- EC2 : aiguille pleine, lésion superficielle - EC3 : aiguille creuse, gros calibre, lésion profonde, injection, sang visible sur l'instrument, instrument ayant séjourné préalablement dans un vaisseau

La salive, les larmes, les selles et les urines ne sont pas considérés comme infectieux pour autant qu'ils ne soient pas contaminés par du sang visible à l'œil nu.

CLASSIFICATION DE L'EXPOSITION (EC)

L'exposition peut être cutanée sur peau saine (pas d'indication de prophylaxie) ou sur peau lésée, muqueuse ou percutanée. On considère que la peau est lésée lorsqu'il y a dermatite, blessure ouverte, abrasion, ulcération, gerçure, crevasse. Toutes ces lésions doivent être visibles à l'œil nu. On distingue ainsi trois niveaux de risque selon le volume du liquide infectieux, la durée de contact, le type d'aiguille (creuse ou pleine), le caractère superficiel ou profond de la lésion.

Si l'exposition est cutanéomuqueuse, le niveau 1 (EC1) est celui où le volume de liquide est peu important ou la durée de contact courte.

Le niveau 2 (EC2) est celui où le volume de liquide est important ou la durée de contact longue. Lorsque l'exposition est percutanée, le niveau 2 correspond à la lésion superficielle avec une aiguille pleine.

Le niveau 3 (EC3) est celui où la lésion est profonde avec une aiguille creuse ayant été en contact avec du sang.

CLASSIFICATION DU PATIENT SOURCE (SC)

La classification tient compte du statut sérologique du patient source : si le patient source est VIH séronégatif, il n'y a pas d'indication de prophylaxie, sauf cas rarissime de primo infection au stade précoce.

Si par contre celui-ci est VIH séropositif, il faut distinguer deux niveaux de risque : le niveau 1 (SC1) où la charge virale est basse, le taux des lymphocytes T4 (CD4) est élevé, le patient asymptomatique et le niveau 2 (SC2) où la charge virale est haute, les CD4 bas, le patient est au stade du SIDA ou de primo infection.

Lorsque le statut sérologique du patient source est inconnu, il faut avec son accord le déterminer le plus rapidement possible.

Lorsque le patient source n'est pas testable, le contexte et l'anamnèse doivent nous guider.

CHOIX DE LA PROPHYLAXIE

Après avoir classifié l'exposition et le patient source, on déterminera le risque et on s'orientera vers une chimiothérapie.

TABLEAU III

CLASSIFICATION DU PATIENT SOURCE

VIH négatif	Pas d'indication de prophylaxie*
VIH positif	- SC1 : charge virale basse, CD4+ élevés, asymptomatique - SC2 : charge virale haute, CD4 + bas, stade SIDA, primo-infection
Statut inconnu	- SC? : test rapide de la source avec son accord - Envisager prophylaxie en attente des résultats d'un test rapide

* Source non testable : selon contexte et l'anamnèse

* prophylaxie à envisager si le patient source présente des facteurs de risque pour une infection par le VIH (ea toxicomanie active, prostitution, rapports sexuels avec partenaires multiples) et/ou des signes de primo-infection (ea fièvre, myalgies, rash, adénopathies, pharyngite). Il faudra également prendre en compte la date du dernier test VIH négatif pour peu qu'un test ait été pratiqué.

TABLEAU IV

Exposition	Statut source	Recommandations
EC1	SC1	PEP discutable (toxicité > risque de transmission?)
	SC2	2 NRTI ± 1IP (ou 1 NNRTI)* ?
EC2	SC1	2 NRTI ± 1IP (ou 1 NNRTI)* ?
	SC2	2 NRTI ± 1IP (ou 1 NNRTI)* ?
EC3	SC1	2 NRTI + 1IP (ou 1 NNRTI)* ?
	SC2	2 NRTI + 1IP (ou 1 NNRTI)* ?
EC (1, 2 ou 3)	SC?	Selon le contexte*

* **NRTI**: inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (tableau 5)

NNRTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse: risque d'effets secondaires notamment avec la Nevirapine (Stevens-Johnson, Lyell, hépatique) si nécessaire, préférer l'Éfavirenz (tableau 5)

IP: inhibiteur de protéase (tableau 5)

Le schéma proposé va dépendre :

- ◆ *du risque* - important : tri-thérapie, voire quadri-thérapie
- faible : bi-thérapie

Bien que l'emploi d'une tri-thérapie puisse se justifier dans les expositions à haut risque, il est probable que la toxicité d'une 3^e médication ne se justifie pas en cas d'exposition à faible risque.

- ◆ *du traitement actuel et antérieur de la source*
On évite, dans la mesure du possible de prescrire des molécules que la source utilise ou a déjà utilisé en cas d'échec thérapeutique ou de contrôle incomplet de la répllication vraie (charge virale > 50 copies/ml). On prescrira à la victime des médicaments appartenant à des

classes non utilisées par la source ou si ce n'est pas possible, des molécules d'une classe connue par la source mais ne présentant pas de résistance croisée. On se basera si possible sur le génotype de la source. Certains rapports indiquent que des souches virales résistantes peuvent être retrouvées en cas de primo-infection. Il faudra tenir compte de ces données dans le choix d'une prophylaxie empirique. L'impact de la prise en compte des données du génotype ou du phénotype de la source n'est pas connue.

- ◆ *de la réponse de la source au traitement*
Si la source a une excellente réponse à son traitement (charge virale < 50 copies/ml), on peut ne modifier que partiellement et dans les limites du possible le traitement proposé à la victime.

◆ *de la toxicité minimale*

On évite, dans la mesure du possible, l'utilisation de molécules dont la toxicité ou la tolérance est problématique : Ritonavir (Norvir®) (troubles digestifs), l'association Stavudine (D4T-Zerit®) + didanosine (DDI-Videx®) (acidose lactique fatale décrite chez les femmes enceintes), la Névirapine (Viramune®) (hépatite fatale).

◆ *état de santé de la victime*

Avant de prescrire un antirétroviral, il y a lieu de s'assurer de l'absence de contre-indications telles qu'une pancréatite (didanosine-DDI-Videx®), une polynévrite (Zalcitabine-DDC-Hivid®, Stavudine-D4T-Zérit®), didanosine-DDI-Videx®. Pour les inhibiteurs de protéase et les NNRTI, on se méfiera des interactions médicamenteuses, notamment avec les molécules métabolisées via le cytochrome P450. La grossesse ne constitue pas une contre-indication à une chimioprophylaxie. Cependant, en cas de grossesse, particulièrement durant le premier trimestre, une discussion en profondeur entre un infectiologue et la patiente est recommandée pour peser les bénéfices et les risques tant pour la mère que pour le fœtus. Nous rappelons qu'en cas de grossesse, l'Efavirenz (Stocrin®), l'Amprénariv (Agenerase) et l'association Stavudine (Zerit®) et Didanosine (Videx®) est contre-indiquée.

◆ *aspect éthique*

Si tous les médicaments antiviraux cités sont actuellement enregistrés en Belgique, ils n'ont cependant pas été approuvés dans le cadre de la prophylaxie. Il est donc important d'obtenir un consentement éclairé de la victime. Idéalement, un formulaire de consentement devrait être élaboré en collaboration avec le comité d'Éthique.

En cas de bi-thérapie, nous préconisons l'association zidovudine (Retrovir® AZT) et Lamivudine (Epivir® 3TC). Ces deux molécules sont associées en un seul comprimé, le Combivir®, ce qui en facilite la prise. On pourra également employer le DT4 (Zerit®) associé à 3TC (Epivir®) ou le DDI (Videx®) associé au 3TC (Epivir®) ou encore le DDI +D4T, mais cette dernière association n'est pas conseillée en cas de grossesse vu les problèmes d'acidose lactique chez la femme enceinte et la toxicité mitochondriale redoutée chez l'enfant. Le DDI

(Videx®) doit cependant être pris deux heures avant ou après le repas, en une prise par jour. Le DDC (Hivid®) est une alternative qui pourrait être associée à l'AZT Retrovir®.

Si une tri-thérapie est indiquée, l'indinavir (Crixivan®), le nelfinavir (Viracept®) seront généralement les inhibiteurs de protéase choisis. En cas de prise d'indinavir, le patient devra absorber un supplément d'1,5 litre d'eau pour éviter les néphrolithiases. Les diarrhées liées au Nelfinavir pourront être traitées par Imodium. Le saquinavir soft gel (Fortovase®) sera préféré à saquinavir hard gel (Invirase®) en raison de sa meilleure efficacité. Le Ritonavir (Norvir®) présente une toxicité digestive importante, raison pour laquelle il n'est pratiquement plus employé, si ce n'est comme booster.

Après consultation d'un infectiologue, d'autres molécules pourraient être utilisées :

- ◆ Abacavir (Ziagen®) pouvant être responsable de réactions d'hypersensibilité,
- ◆ Efavirenz (Stocrin®) avec un risque de toxicité neuro-psychiatrique, inefficace vis-à-vis du VIH2 (NNRTI) et contre-indiqué chez la femme enceinte (tératogénicité),
- ◆ Nevirapine (Viramune®) avec un risque notamment de Stevens-Johnson, de Lyell et d'hépatite. Inefficace vis-à-vis du VIH2 (NNRTI),
- ◆ Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®), inhibiteur de la protéase utile en cas de souche virale résistante à certains inhibiteurs de la protéase. D'autres inhibiteurs de la protéase sont également disponibles : Agenerase (Amprénariv), Atazanavir, Tipranavir,
- ◆ Ténofovir (Viread) : un nouvel antirétroviral appartenant à la famille des analogues nucléotidiques.

TOLÉRANCE ET COMPLIANCE

Le tableau V reprend les principales médications antirétrovirales, leur posologie et leurs principaux effets secondaires.

Dans la plupart des études, la toxicité est généralement acceptable et est proportionnelle au nombre de molécules prescrites. Cependant, 50 % des patients vont présenter des effets secondaires et entre 13 et 47 % des sujets ayant reçu une PPE,

TABLEAU V

Inhibiteurs nucléosidiques de la réserve transcriptase (NRTI)	Posologie	Effets secondaires principaux
Epivir® (3TC-lamiduvine)	2x 150 mg	Troubles gastro-intestinaux mineurs
Retrovir® (AZT-zidovudine)	2 x 250 mg 2 x 300 mg	Anémie, neutropénie, acidose lactique Fatigue, nausée, vomissements, céphalées
Combivir® (AZT-3CT)	2 x 300 + 150 mg	Voir Retrovir® et Epivir®
Videx® (DDI-didanosine)	EC 400mg en 1 prise (> 60 kg) EC 250 mg en 1 prise (< 60 kg) à distance d'un repas (2 heures)	Nausée, vomissements, diarrhée, pancréatite, acidose lactique
Ziagen® (ABC-Abacavir)	2 x 300 mg avec un repas	Réactions d'hypersensibilité potentiellement léthale : fièvre, rash, troubles respiratoires...
Zerit® (D4T-stavudine) Inhibiteur non nucléosidique de la R.T. (NNRTI)	2 x30 mg (< 60 kg) 2 x 40 mg (> 60 kg)	Polynévrite, hépatite, atteinte neuro-musculaire, acidose lactique
Stocrin® (Efavirenz)	1 x 600 mg	Céphalées, vertiges, troubles du comportement, somnolence, insomnie, cauchemar, interactions médicamenteuses, rash, hépatite
Inhibiteurs de protéase (IP)	Posologie	Effets secondaires
Crixivan® (indinavir)	3x 800 mg à distance d'un repas (2 h)	Lithiase urinaire, hyperbilirubinémie, interactions médicamenteuses, diabète, dyslipidémie
Norvir® (ritonavir)	2 x 600 mg au repas	Nausées, vomissements, diarrhée, interactions médicamenteuses, diabète, dyslipémie
Viracept® (nelfinavir)	3 x750 mg ou 2 x 1250 mg au repas	Troubles gastro-intestinaux, interactions, médicamenteuses, diabète, dyslipémie
Association Crixivan Norvir	2 x 800 mg au repas 2 x 100 mg	Voir plus haut
Kaletra® (lopinavir / ritonavir)	2 x 400/100 mg au repas	Interactions médicamenteuses, diabète, dyslipémie, troubles digestifs, diarrhée

une ou plusieurs molécules sont arrêtées en raison d'effets secondaires (nausées, fatigue, maux de tête, troubles gastro-intestinaux...). Classiquement, les symptômes disparaissent à l'arrêt de la chimioprophylaxie (12, 13, 16-18). Des effets secondaires graves tels que néphrolithiase, hépatite et pancytopenie ont été rapportées. Un cas d'hépatite fulminante ayant nécessité une transplantation hépatique et un cas d'hypersensibilité ont été rapportés après une prise de Névrapine. En plus de ces deux cas, de 1997 à 2000, la FDA a rapporté vingt-deux cas d'effets secondaires sérieux liés à la prise de Névrapine en PPE.

Nous retiendrons douze cas d'hépatotoxicité, quatorze cas de réaction cutanée avec un cas documenté et deux cas possibles de Stevens-Johnson, un cas de rhabdomyolyse et cinq cas associant réactions cutanées et/ou hépatotoxicité et/ou de rhabdomyolyse. En cas, d'effets secondaires, il est préférable de changer le schéma prophylactique plutôt que d'arrêter la médication surtout si le risque de contamination est élevé. Le problème de la toxicité médicamenteuse est particulièrement délicat lorsqu'il s'agit d'une femme enceinte.

La compliance est un facteur important si l'on désire un traitement rapidement efficace. Or, plus on prend des médicaments, plus la tolérance et la compliance seront difficiles.

SUIVI DE LA VICTIME

Le jour de l'accident, les premiers soins et la mise en route d'une éventuelle chimioprophylaxie seront réalisés dès que possible. Une déclaration d'accident, une sérologie de base VIH, hépatite B et hépatite C doivent être effectuées. On discutera d'une éventuelle injection de gamma-globulines contre l'hépatite B ainsi que d'un éventuel rappel ou primo-vaccination contre l'hépatite B. Une vaccination antitétanique pourra être envisagée. On incitera la personne accidentée à consulter en cas de symptômes évoquant une primo-infection tels que fièvre, adénopathies, pharyngite, éruption cutanée...

Un contact téléphonique sera établi quotidiennement les premiers jours. La victime sera revue à un rythme hebdomadaire. Un contrôle biologique hebdomadaire sera effectué en fonction de la

chimioprophylaxie prescrite : hémogramme, enzymologie hépatique et pancréatique, fonction rénale, acide lactique, sédiment urinaire.

A la 6^e semaine, aux mois 3, 6 et exceptionnellement aux mois 12 et 15 en cas de symptômes suggestifs, après l'exposition ou après la fin de la chimioprophylaxie, des contrôles sérologiques et une détection moléculaire éventuelle (PCR) du virus HIV seront réalisés. Actuellement, la sérologie est souvent effectuée avec des tests qui combinent la recherche d'antigène viral à celle des anticorps. A tout moment, une détection par PCR sera envisagée en cas de symptômes suggestifs avec sérologie négative. Le dossier sera clôturé six mois après la fin du traitement. Il ne faut pas oublier de contrôler l'HCV et s'assurer de la prophylaxie pour HBV en cas de source avec une double infection VIH-HCV ou VIH-HBV.

Des conseils concernant la vie quotidienne doivent être donnés (dons de sang ou d'organe, précautions dans la vie sexuelle...) pour une période de trois à six mois.

CONCLUSION

Malgré l'absence d'études prospectives randomisées, une prophylaxie antirétrovirale peut être prescrite au personnel de santé qui est exposé accidentellement au VIH. Elle permet de réduire le risque de contamination de plus ou moins 80%. La chimioprophylaxie doit être débutée après les soins de désinfection et endéans les deux heures après l'accident. Elle sera idéalement poursuivie pendant quatre semaines.

L'évaluation du risque de contamination et le choix de la chimioprophylaxie sont parfois difficiles. C'est pourquoi, il est opportun de recourir rapidement à l'avis d'un infectiologue. La personne exposée doit être informée des incertitudes concernant l'efficacité du traitement et ses effets secondaires, et il lui appartient d'accepter ou de refuser la prophylaxie après avis «éclairé».

Si des médicaments sont actuellement disponibles dans cette indication particulière, il n'en reste pas moins vrai que la prévention des accidents de travail reste une priorité indiscutable. Il est bon de rappeler, qu'outre le VIH, il existe d'autres virus (HBV, HCV) dont la prévalence et la

contagiosité sont nettement plus importantes. De ce fait, la priorité doit encore et toujours reposer sur les précautions dites «universelles», basées sur le respect des mesures d'hygiène simples et systématiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Gerberding JL : Occupational exposure to VIH in health care setting. *N Engl J Med*. 2003 ; **348** : 826-833.
- Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposure to HBV, HCV and HIV and recommendations for post exposure prophylaxis. *MMWR*. 2001 ; **50** : 1-54.
- Ippolito G, Puro V, De Carli G : The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Group on Occupational Risk of HIV Infection. *Arch Intern Med*. 1993 ; **153** : 1451-1458.
- Koenig S, Chu J : Medical students exposure to blood and infectious body fluids. *Am J Infect Control*. 1995 ; **23** : 40-43.
- Resnic FS, Noerdlinger MA : Occupational exposure among medical students and house staff at New York City medical center. *Arch Intern Med*. 1995 ; **155** : 75-80.
- Evans BG, Abiteboul D : Bilan des infections professionnelles par le VIH : les données de la littérature jusqu'en décembre 1997. *Euro-surveillance - Bulletin européen sur les maladies transmissibles*. 1999 ; **4** (3) : 29-32.
- Ippolito S, Puro V, Petrosillo N, De Carli G : Surveillance de l'exposition professionnelle aux pathogènes du sang chez le personnel de santé : le programme national italien - Euro-surveillance - *Bulletin européen sur les maladies transmissibles*. 4 (3) : 33-36.
- Vandercam B, Moreau M, Gala JL, Petermans L, Fripiat F : Prophylaxie de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en cas d'accident de travail. *Louv Med*. 1999 ; **118** : 229-239.
- Bell DM : Occupational risk of HIV infection in health care workers. International AIDS Society - USA, Improving the management of HIV disease **4** (2) : 7-10, 1996.
- Gerberding JL, Littell C, Tarkington A, Brown A, Schecter W : Risk of exposure of surgical personnel to patients blood during surgery at San Francisco General Hospital. *N Engl J Med*. 1990 ; **332** : 1788-1793.
- Gerberding JL : Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med*. 1996 ; **332** : 444.
- Mast ST, Voolwine JD, Gerberding JL : Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during stimulated needlestick injury. *J Infect Dis*. 1993 ; **168** : 1589-1592.
- Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposures to HIV-infected-blood. France, United Kingdom, United States, january 1988-august 1994. *MMWR*. 1995 ; **44** : 929-933.
- Carlo D, Culver D, Ciesielski C, Srivastava P, Marcus R. et al. : A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med*. 1997 ; **337** : 1485-1490.
- Tokars JL, Marcus R, Culver DH, et al. : Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med*. 1993 ; **118** : 913-919.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. : Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Paediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 ; **331** : 1173-1180.
- New York State Department of Health AIDS institute committee for the care of women with HIV infection. Management of the HIV-infected pregnant women. Albany : NYSDOH AI. 2003.
- CDC. Recommendations of the U.S. Public Health Service task force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of HIV. *MMWR*. 1994 ; **43** : 1-20.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update : provisional Public Health Service Recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR*. 1996 ; **45** : 468-472.
- Puro V, Ippolito G, Guzzanti E et al. : Zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV : the Italian experience. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. *AIDS*. 1992 ; **6** : 963-969.
- HIV clinical guidelines for primary care practionner 2003. HIV prophylaxis following occupational exposure. New York State department of Health Institute.
- D'Amico R, Pinto L.A, Meyer P et al. : Effect of zidovudine postexposure prophylaxis on the development of HIV-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in HIV-exposed healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 ; **20** : 428-430.
- Bell DM : Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers : an overview. *Am J Med*. 1997 ; **102** (suppl.5B) : 9-15.
- Fahey BJ, Koziol DE, Banks SM, Henderson DK : Frequency of non parental occupational exposures to blood and body fluids before and after universal precautions training. *Am J Med*. 1991 ; **90** : 145-153.
- Henderson DK, Fahey BJ, Willy M et al. : Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures : a prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 1990 ; **113** : 740-746.
- Spira AI, Marx PA, Patterson BK et al. : Cellular targets of infection and route of viral dissemination an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996 ; **183** : 215-225.
- Sinet M, Desforges B, Launay O, Colin JN, Pocidalo JJ : Factors influencing zidovudine efficacy when administered at early stages of Friend virus infection in mice. *Antiviral Res*. 1991 ; **16** : 163-171.
- Ruprecht RM, Bronson R : Chemoprevention of retroviral infection : success is determined by virus inoculum strength and cellular immunity. *DNA Cell Biol*. 1994 ; **13** : 59-66.
- Fazely F, Haseltine WA, Rodger RF, Ruprecht RM : Postexposure chemoprophylaxis with ZDV or ZDV combined with interferon- α : failure after inoculating rhesus monkeys with high dose of SIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991 ; **4** : 1093-1097.
- Böttinger D, Oberg B. Influence of the infectious dose of SIV on the acute infection in cynomolgus monkeys and on the effect of treatment with 3'-fluorothymidine (Abstract n°81). In : *Symposium on Non human Primate Models for AIDS*, Seattle WA, 1991.
- Martin NL, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB : Effects of initiation of 3'-azido, 3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1993 ; **168** : 825-835.
- Otten RA, Smith DK, Adams DR et al. : Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol*. 2000 ; **74** : 9771-9775.
- Le Grand R, Vaslin B, Larghero J et al. : Postexposure prophylaxis with highly active antiretroviral therapy could not protect macaques from infection with SIV/HIV chimera. *AIDS*. 2000 ; **14** : 1864-1866.
- Tsai CC, Follis KE, Sabo A et al. : Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science*. 1995 ; **270** : 1197-1199.
- Tsai CC, Emau P, Follis KE et al. : Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol*. 1998 ; **72** : 4265-4273.

36. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N et al. : Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure (Letter). *JAMA*. 1998 ; 280-228.
37. Jochimsen EM : Failures of zidovudine postexposure prophylaxis. *Am J Med*. 1997 ; **102 (suppl.5B)** : 52-55.
38. Beltrami EM, Luo CC, Dela Torre N, Cardo DM : HIV transmission after an occupational exposure despite postexposure prophylaxis with a combination drug regimen (Abstract P-S2-S62). In : *Program and abstracts of the 4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections in conjunction with the 10th Annual Meeting of SHEA*. Atlanta GA : CDC : 125-126, 2000.
39. Mauro Schechter et al. Heart and Prevention of transmission of HIV.