



## ÉTUDE

### ÉVOLUTION DE L'EXPÉRIENCE DES MÉDECINS HOSPITALIERS CONCERNANT LA PROPHYLAXIE APRÈS EXPOSITION NON PROFESSIONNELLE AU VIH ENTRE 1997 ET 1999

N. Jourdan, K. Martin, J. Pillonel, A. Laporte  
Institut de Veille Sanitaire

#### INTRODUCTION

Une étude a été réalisée en juillet 1997 auprès des praticiens déclarant des cas de Sida pour étudier leur expérience et leur attitude face à la prise en charge d'expositions récentes au VIH. Cette étude concluait à la nécessité de recommandations comprenant un outil d'aide à la décision [1]. Des recommandations ont alors été publiées en avril 1998 [2]. Un an après la diffusion de ces recommandations (en juillet 1999), une nouvelle étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'impact des recommandations sur l'expérience et l'attitude des praticiens, et d'évaluer les éventuels effets secondaires graves liés au traitement prophylactique.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'étude de 1999 a suivi la même méthodologie que celle de 1997 [1]. En juillet 1999, un questionnaire a été adressé à 2 232 médecins hospitaliers déclarant les cas de Sida, dont 571 étaient des médecins désignés comme référents pour la prise en charge d'expositions au VIH. Une exposition non professionnelle au VIH peut être une exposition sexuelle, ou par partage de matériel d'injection ou par piqûre avec une seringue abandonnée ou un contact cutanéomuqueux avec du sang potentiellement contaminé. Le questionnaire, portant sur les 12 derniers mois, recueillait le nombre total et le type de demandes et de prescriptions de prophylaxie, la description détaillée du dernier cas traité, la notification d'éventuels événements indésirables graves survenus au cours du traitement prophylactique et l'attitude de prescription face à 5 cas théoriques d'exposition (non présenté dans cet article).

Après relance, 560 réponses ont été obtenues, 309 provenant de médecins référents (taux de réponses de 54 %), 241 provenant de médecins non référents (taux de réponses de 15 %). L'analyse n'a porté que sur 309 questionnaires, provenant de l'ensemble des médecins référents ayant répondu. Les médecins non référents ont été exclus, car ils sont amenés à la marge à prendre en charge des expositions au VIH dans le nouveau dispositif.

#### RÉSULTATS

Les médecins répondants en 1997 et 1999 ne diffèrent pas des non-répondants selon la spécialité médicale. Toutefois, la distribution des spécialités médicales des répondants diffère entre 1997 et 1999, les internistes étant moins représentés et les infectiologues plus représentés en 1999 (respectivement 39 % versus 65 % et 27 % versus 22 % en 1997,  $p < 10^{-6}$ ).

La grande majorité des médecins inclus dans l'étude (94 %) ont connaissance des recommandations officielles publiées en 1998.

#### Analyse quantitative et qualitative des demandes et prescriptions de prophylaxie

##### Nombre de demandes et de prescriptions

Au total, 3 187 demandes de prophylaxie et 1 835 prescriptions ont été mentionnées par les 309 médecins inclus dans l'étude de 1999, elles étaient respectivement de 390 et 165 sur 12 mois dans l'enquête de 1997 (Tab. 1).

Les expositions sexuelles constituent 86 % des situations de demandes et de prescriptions de prophylaxie, en augmentation significative par rapport à l'enquête de 1997 où elles représentaient 71 % ( $p < 10^{-6}$ ) des demandes et 63 % des prescriptions ( $p < 10^{-6}$ ). Les expositions parentérales par partage de matériel d'injection entre usagers de drogue (2 % des demandes et 3 % des pres-

criptions de prophylaxie), et les autres situations d'exposition<sup>(1)</sup> (11 % des demandes et des prescriptions) sont en proportion significativement plus faibles qu'en 1997 ( $p < 10^{-6}$ ) (Tab. 1).

Le taux de prescription (nombre de prescriptions rapporté au nombre de demandes de prophylaxie) toutes expositions confondues augmente significativement de 1997 à 1999, passant de 42 % à 58 % ( $p < 10^{-6}$ ). Les expositions sexuelles sont les situations où ce taux a le plus augmenté (37 % à 58 %,  $p < 10^{-6}$ ) (Tab. 1).

Tableau 1. Nombre de demandes de traitement prophylactique et de prescriptions effectuées par les médecins ayant répondu à l'enquête en 1997 et 1999.

Type d'exposition	Nombre de demandes D (%)		Nombre de prescriptions P (%)		Taux de prescription P/D (%)	
	1997	1999	1997	1999	1997	1999
Sexuelle	278 (71 %)	2 745 (86 %)	104 (63 %)	1 584 (86 %)	37	58
Parentérale	32 (8 %)	79 (2 %)	19 (12 %)	51 (3 %)	59	65
Autres	80 (20 %)	363 (11 %)	42 (25 %)	200 (11 %)	53	55
Total	390 (100 %)	3 187 (100 %)	165 (100 %)	1 835 (100 %)	42	58

#### Description détaillée du dernier cas ayant bénéficié d'une prophylaxie

En 1999, le nombre de dernier cas décrit ayant conduit à la prescription d'une prophylaxie s'élève à 226 : 191 (84,5 %) expositions sexuelles, 3 (1,3 %) expositions parentérales (partage de seringue entre usagers de drogue) et 32 (3,5 %) autres types d'exposition. Cette répartition ne diffère pas de celle de l'ensemble des prescriptions déclarées ( $p = 0,21$ ) (Tab. 1). En 1997, 120 expositions ont été décrites, 82 (68 %) sexuelles, 1 (1 %) parentérale et 37 (31 %) percutanées ou muqueuses.

#### Filière de soins

Parmi les cas décrits, le premier recours du patient se fait le plus souvent auprès du service hospitalier spécialisé qui l'a pris en charge après l'exposition (62 %). Les autres premiers recours concernent les services d'urgence (28 %), les médecins de ville (7 %) et les CDAG (2 %). La répartition des recours entre l'hôpital et la ville diffère entre 1999 et 1997, avec 85 % de recours à l'hôpital et 15 % auprès du médecin de ville en 1997 ( $p = 0,02$ ). La filière de soin n'est influencée ni par le type d'exposition, ni par le statut sérologique de la source.

#### Situations d'exposition

##### Expositions sexuelles

En 1999, les rapports non protégés constituent 60 % des expositions sexuelles et les ruptures de préservatif 40 %, ces proportions sont inversées par rapport à 1997 (respectivement 30 % et 70 %,  $p < 10^{-5}$ ) (Tab. 2). Le statut sérologique du partenaire source est moins souvent connu comme positif (40 % des cas versus 78 % en 1997,  $p < 10^{-6}$ ). Cependant, le statut sérologique est signifi-

(1) Piqûres avec seringues abandonnées, morsures, bagarres, agressions, expositions cutanéomuqueuse dans le cadre de secours.

tivement mieux connu en cas de rupture de préservatif qu'en cas de rapport non protégé en 1999 (55 % *versus* 31 %,  $p = 0,001$ ) comme en 1997 (91 % *versus* 48 %,  $p < 10^{-4}$ ) (Tab. 2). La connaissance du statut sérologique positif ne diffère pas selon le type de pratique sexuelle en 1999 ( $p = 0,12$ ) et en 1997 ( $p = 0,34$ ) (Tab. 2).

La répartition du type de pratiques sexuelles, homosexuelle ou hétérosexuelle, en cas de recours pour une rupture de préservatif ( $p = 0,73$ ) ou pour un rapport non protégé ( $p = 0,55$ ) n'est pas différente entre 1999 et 1997, 1/3 d'homosexuels et 2/3 d'hétérosexuels (Tab. 2). Trente-deux viols ont été décrits en 1999, chez 31 femmes et 1 homme (Tab. 2). La proportion de viols parmi toutes les situations d'exposition sexuelle décrites passe de 7 % dans l'enquête de 1997 à 17 % en 1999 ( $p = 0,04$ ).

**Tableau 2. Situations d'exposition sexuelle ayant conduit à un traitement prophylactique.**

Situations à risque	1997	1999	1997	1999
	nombre de cas (%)		% source VIH+ connue	
<b>Rupture de préservatif</b>				
Relation homosexuelle	22 (39 %)	28 (36 %)	86 % (19/22)	39 % (11/28)
Relation hétérosexuelle	34 (60 %)	49 (64 %)	94 % (32/34)	63 % (31/49)
Type de relation non précisé	1	0	1	0
Total	57 (100 %)	77 (100 %)	91 % (52/57)	55 % (42/77)
<b>Rapport non protégé</b>				
Viols	6* (24%)	32* (28%)	0	3 % (1/32)
Relation homosexuelle	6 (24%)	32 (28%)	50 % (3/6)	41 % (13/32)
Relation hétérosexuelle	13 (52%)	50 (44%)	69 % (9/13)	42 % (21/50)
Total	25 (100%)	114 (100%)	48 % (12/25)	31 % (35/114)
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>191</b>	<b>78 % (64/82)</b>	<b>40 % (77/191)</b>

\* dont 1 homme.

#### Expositions non sexuelles

Trente deux expositions percutanées (blessure avec une aiguille abandonnée, blessure avec une aiguille appartenant à un usager de drogue, agression avec une seringue, morsures) ou cutanéomuqueuses (bagarres, blessures...) et trois cas de partages de seringues entre usagers de drogue ont été décrits en 1999. Par rapport à l'ensemble des expositions, leur proportion diminue entre 1997 et 1999, respectivement : 32 % et 15,5 % ( $p = 4 * 10^{-4}$ ). Les personnes sont traitées malgré l'absence fréquente de connaissance du statut sérologique de la source de contamination potentielle. La source est connue positive dans 14 % des cas en 1999 et l'était dans 38 % des cas en 1997 ( $p = 0,05$ ).

#### Age et sexe

Les hommes représentent 57 % du nombre total des cas traités décrits.

L'âge des patients traités s'étend de 3 à 60 ans, les deux tiers des patients traités ont entre 20 et 39 ans. Chez les enfants (moins de 15 ans), 11 ont été exposés à des piqûres accidentelles (ce qui représente 50 % du nombre total de ce type d'exposition) et deux à une exposition sexuelle par viol. Chez les mineurs (15 à 17 ans), 11 situations ont été décrites, toutes sont des expositions sexuelles dont 7 viols.

#### Délai entre exposition et traitement, type et durée du traitement

Parmi les cas décrits en 1999, 92 % ont été traités moins de 48 h après l'exposition, ils étaient 87 % en 1997 ( $p = 0,22$ ). On note une petite amélioration des délais longs entre exposition et traitement en 1999 : 2 % des cas décrits correspondent à un délai supérieur à 72 heures (9 % en 1997,  $p = 8 * 10^{-3}$ ). Aucune différence n'a été observée entre expositions sexuelles et non sexuelles en 1997 et en 1999. En revanche, parmi les expositions sexuelles, le délai est significativement plus court en cas de rupture de préservatif que de rapport non protégé en 1997 et en 1999 : 83 % des ruptures de préservatif ont été traitées moins de 24 heures après l'exposition contre 58 % des rapports non protégés ( $p < 10^{-3}$ ).

En 1999, ce sont essentiellement des trithérapies qui sont prescrites (83 % *versus* 46 % en 1997,  $p < 10^{-6}$ ), avec en particulier les associations AZT+3TC+Indinavir (46 % des prescriptions) et AZT+3TC+Nelfinavir (27 % des prescriptions). Aucune monothérapie n'a été prescrite. La durée de traitement est de 4 semaines dans 97 % des cas (83 % en 1997,  $p < 10^{-5}$ ). La prescription d'une trithérapie qu'une bithérapie est significativement plus fréquente en cas d'exposition sexuelle (87 % *versus* 60 % pour les autres types d'exposition,  $p < 10^{-4}$ ) et parmi celles-ci en cas de viol (97 % *versus* 82%,  $p < 10^{-6}$ ). En revanche, ce choix n'est influencé ni par le sexe de l'exposé, le délai entre l'exposition et le traitement, le type de pratique sexuelle (anale, vaginale), la protection ou non du rapport sexuel, la connaissance du statut sérologique de la source et la spécialité médicale du prescripteur.

#### Effets indésirables graves durant le traitement, ayant nécessité une hospitalisation.

Sur les 1 835 prescriptions déclarées par les médecins ayant répondu au questionnaire, 13 effets indésirables graves (ayant nécessité une hospitalisation

ou menaçant le pronostic vital), soit 0,71 % [IC<sup>95</sup> % : 0,38 %-1,21 %] ont été signalés. Les effets indésirables graves sont survenus uniquement chez des patients sous tri-thérapie incluant une antiprotéase ou un inhibiteur non nucléosidique. Ils étaient âgés de 20 à 46 ans, de sexe féminin dans 77 % des cas. L'effet indésirable le plus souvent retrouvé est une colique néphrétique (6 cas). Les autres effets indésirables graves signalés sont 2 toxidermies, 2 hépatites cytolitiques, 1 hémolyse, 1 cholécystite alithiasique et 1 épidermolyse bulleuse. Dans 11 cas, l'effet secondaire grave est associé par le médecin à l'Indinavir, dans un cas à la Névirapine et dans 1 cas le patient avait reçu à la fois de l'Indinavir et de la Névirapine.

La moitié des effets indésirables décrits apparaissent dans les 10 premiers jours de traitement (s'étendent du 1<sup>er</sup> au 26<sup>e</sup> jour). L'évolution a été favorable dans tous les cas.

## DISCUSSION

Les taux de réponses à cette enquête selon la qualité de médecin référent (54 %) ou non (15 %) et la quasi-absence des recours auprès des non référents montrent qu'un dispositif spécialisé de prise en charge des expositions au VIH s'est mis en place. Ces recours sont particulièrement faibles parmi les usagers de drogue par voie veineuse, et n'ont pas tendance à augmenter (2 % en 1999, 8 % en 1997). Les recours ont augmenté essentiellement pour les expositions sexuelles au VIH (86 % des demandes en 1999). C'est aussi pour ce type d'exposition que le taux de prescription a le plus augmenté passant de 37 % à 58 % entre 1997 et 1999.

L'analyse des derniers cas traités par les répondants, montre que la filière de soins s'est modifiée par rapport à l'enquête de 1997. Les premiers recours hors hôpital (médecine de ville et CDAG) ont diminué en 1999 (9 % *versus* 15 % en 1997), pour autant les délais entre l'exposition et le traitement semblent s'être peu modifiés. Seuls les délais au-delà de 72 heures ont significativement diminué probablement du fait des praticiens, les recommandations déconseillant le traitement après 48 heures.

Concernant les expositions sexuelles, l'enquête de 1999 met en évidence une augmentation des motifs de recours pour rapports non protégés. Ceci peut s'interpréter comme un impact des recommandations : « il s'agit de traiter des accidents ou des défaillances de prévention » [2], permettant au public de parler plus facilement de rapports non protégés et aux médecins de traiter des défaillances de prévention non accidentelles. La proportion de viols par rapport à l'ensemble des expositions prises en charge augmente significativement (5 % en 1997 *versus* 14 % en 1999) et atteint le même niveau que les expositions non sexuelles, montrant l'organisation de la prise en charge dans les services d'urgences médico-judiciaires. La proportion de cas traités pour lesquels le statut sérologique de la source est connu a diminué en 1999, en particulier en cas de rupture de préservatif, la connaissance du statut positif est passée de 91 % à 55 %. Ceci s'explique par la possibilité laissée ouverte dans les recommandations de traitement de personnes dont le statut de la source est inconnu (mais présentant des facteurs augmentant le risque de transmission).

Les effets indésirables graves sont survenus essentiellement chez des personnes recevant une tri-thérapie avec Indinavir, ou associant la Névirapine dans 2 cas. Le risque d'effet secondaire grave est élevé pour un traitement de 4 semaines chez des sujets sains. Les effets indésirables signalés, bien qu'ayant nécessité une hospitalisation, sont de gravité variable, allant d'un risque de décès faible pour les coliques néphrétiques et toxidermies, un peu plus élevé pour les hépatites cytolitiques et très élevé pour l'épidermolyse bulleuse (risque de décès de 40 %). L'association entre la molécule et l'effet secondaire n'est pas le résultat d'une étude de pharmacovigilance, le dossier source des patients n'a pas été étudié. Toutefois, le fait qu'ils soient survenus chez des sujets sains, la chronologie de survenue, le caractère connu de l'effet présenté pour chaque molécule plaident fortement pour une association.

## CONCLUSION

La diffusion de recommandations a permis l'organisation d'un réseau de professionnels référents pour la prophylaxie après exposition. Le nombre d'effets secondaires graves rapportés sur les 12 mois de l'étude, invite à mieux prendre en compte le rapport bénéfice/risque de ce traitement chez des sujets sains. Par ailleurs, des schémas thérapeutiques mieux adaptés à la prévention de l'infection plutôt qu'à son traitement devraient être proposés dans les recommandations.

## RÉFÉRENCES

- [1] F. Lamontage, J. Pillonel, A. Laporte. Prophylaxie après exposition non professionnelle au VIH, Expérience et attitudes des médecins hospitaliers. BEH n° 42/1998.
- [2] Circulaire DGS/DH/DRT/DSS n°98/228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.