

Prophylaxie post-exposition (PEP) au VIH en dehors du milieu médical

Mise à jour des recommandations de l'OFSP

Au nom du Groupe de travail clinique et thérapie de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS)*

Quintessence

- En cas d'exposition potentielle au VIH, lors de rapports sexuels non protégés vaginaux ou anaux, ou lors de relations orales réceptives avec éjaculation, une prophylaxie post-exposition peut se discuter.
- Lorsque le/la partenaire source est séropositif/-ve avec une virémie détectable ou lorsqu'il/elle fait partie d'un groupe à risque élevé d'infection VIH et que son statut VIH n'est pas documenté, la personne exposée devrait recevoir un traitement antirétroviral de 4 semaines.
- Le groupe d'experts de la Commission fédérale pour la santé sexuelle recommande d'instaurer, dans les 48 h, une prophylaxie post-exposition associant emtricitabine (200 mg) et ténofovir (245 mg) (Truvada®) 1× cp/j avec raltegravir (Isentress®) 2× 400 mg/j ou darunavir/ritonavir (Prezista®/Norvir®) 1× 800/100 mg/j.
- L'instauration du traitement doit se faire le plus rapidement possible, son efficacité diminuant déjà au-delà de 6–8 heures après l'exposition.
- Cette prophylaxie sera instaurée uniquement après avoir documenté une sérologie VIH négative chez la personne exposée.
- De plus, le dépistage VIH en urgence de la personne source doit être encouragé, afin de permettre l'interruption de la PEP en cas de sérologie négative.

En 2006 et 2007, l'Office fédéral de la santé publique a publié ses recommandations en matière de prophylaxie post-exposition en dehors du milieu médical [1] et pour le personnel de santé, après accident d'exposition au sang [2]. Les principaux points en relation avec l'attitude à adopter lors d'une possible exposition au VIH se résumaient ainsi:

1. La prophylaxie post-exposition (PEP) par antirétroviraux peut être dispensée jusqu'à 72 h après l'accident et doit être poursuivie pendant 4 semaines.
2. La PEP consiste en une association de trois antirétroviraux, c'est-à-dire une trithérapie.
3. La combinaison de première ligne suggérée est une association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) et 1 inhibiteur de la protéase (PI): 3TC et AZT (Combivir®)/emtricitabine et ténofovir (Truvada®) plus lopinavir/ritonavir (Kaletra®); voire 3 NRTI: 3TC et AZT (Combivir®) et ténofovir (Viread®).

Depuis, la littérature médicale concernant la PEP s'est étoffée et le groupe d'experts de la Commission fédérale pour la santé sexuelle a décidé d'optimiser les recom-

mandations 2006–2007, en se concentrant sur les points suivants:

1. L'intervalle de 72 h est-il trop large?
2. Pourrait-on raccourcir la durée du traitement?
3. Un choix différent de trithérapie pourrait-il être fait?
4. Est-ce qu'une bithérapie pourrait remplacer la trithérapie actuelle?

Cet article résume les décisions prises par le Groupe de travail clinique et thérapie de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS), lors de ces différentes réunions en 2012–2013 et se veut une mise à jour des dernières recommandations suisses concernant la PEP en dehors du milieu médical. Les indications, le bilan de départ, le suivi clinique et celui du laboratoire n'ayant fait l'objet d'aucune modification, nous renvoyons le lecteur aux articles dans les Bulletins OFSP 2006 [1] et 2007 [2].

L'intervalle de 72 h est-il trop large?

Le choix de l'intervalle de temps entre l'accident et la mise en place de la PEP est principalement basé sur des études animales. Tsai et al. ne rapportent aucune transmission chez des chimpanzés, chez qui le VIH est inoculé par voie intraveineuse, si le traitement de ténofovir (Viread®) est administré dans les 24 h et pour une durée de 28 jours. Des cas de transmission sont par contre signalés quand le traitement est donné entre 48 et 72 h et pour une durée réduite de 10 jours seulement [3]. Otten et al. ne rapportent aucune transmission chez des chimpanzés femelles dont les souches de virus VIH-2 ont été inoculées par voie vaginale, pour autant que le traitement de ténofovir ait été administré dans les 36 h suivant l'infection. Des échecs sont signalés lorsque

* Emmanuelle Boffi El Amari, Patrick Schmid, Enos Bernasconi, Matthias Cavassini, Hansjakob Furrer, Christian Kahlert, Daniel Oertle-Meyer, Claude Scheidegger, Marcel Stoeckle, David Haerry, Philip Tarr, Laurence Toutous-Trellu, Pietro Vernazza, Jan Fehr, Alexandra Calmy

Tous les auteurs sont membres du groupe de travail clinique et thérapie de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS). EB est consultant de Boehringer Ingelheim, Gilead, ViiV Healthcare, Pfizer, MSD, Janssen. Il a reçu des subventions de recherche de Gilead, Abbott, Roche, MSD et les frais de voyage de Boehringer Ingelheim, Abbott, BMS, Gilead, ViiV Healthcare, MSD, Janssen. MC a reçu de Gilead, MSD, Boehringer Ingelheim et BMS un soutien financier pour la participation à des congrès médicaux. L'institution de MC a reçu des fonds de recherche de MSD, Gilead et BMS. MS est membre d'un Advisory Board de MSD.

l'intervalle d'intervention est de 72 h [4]. Bien que la validité de ce dernier modèle soit questionnée, en raison de l'utilisation d'une souche virale VIH-2 (et non VIH-1), il souligne l'importance d'une intervention rapide dans ces situations.

Des études révèlent que le VIH, après avoir traversé la barrière de la muqueuse, est rapidement détectable au niveau des ganglions lymphatiques de drainage. Ces expériences sont menées sur des modèles de transmission du virus SIV (équivalent simien du VIH-1) chez des macaques. Des cellules infectées par SIV sont retrouvées dans les ganglions de drainage 18 h seulement après l'inoculation intravaginale [5]. Le provirus (forme intégrée du VIH dans l'ADN cellulaire) est lui déjà détecté 3 jours après une inoculation rectale dans les cellules rectales et les ganglions de drainage [6], voire même seulement 4 heures dans une étude plus récente [7].

Prenant en considération ces données animales, le groupe de travail de la CFSS a jugé qu'il était important de limiter l'intervalle de temps maximal pour la prescription d'une PEP à 48 h (au lieu des 72 h précédemment admises), en harmonie avec les recommandations européennes (European AIDS Clinical Society). Il souligne par ailleurs l'importance d'une administration rapide de la PEP, les bénéfices du traitement diminuant déjà après 6 à 8 h de délai.

Pourrait-on raccourcir la durée du traitement?

La durée de traitement optimale pour une prévention de la transmission du VIH n'est pas connue. Seule l'étude de Tsai et al. a mis en évidence des cas de transmissions chez les chimpanzés ayant reçu une prophylaxie de ténofovir (Viread®), si celle-ci est interrompue après 10 jours [3]. Bien que les modèles théoriques remettent en cause la nécessité de poursuivre plus de deux semaines de traitement, en absence de données cliniques, la majorité des experts suisses recommande de prescrire une prophylaxie pour une durée totale de quatre semaines. Toute modification de cette durée standard doit être discutée avec un spécialiste de la prise en charge du VIH.

Peut-on opter pour une trithérapie mieux tolérée?

Jusqu'à récemment, la plupart des trithérapies utilisées dans la situation de PEP associaient deux inhibiteurs

nucléosidiques de la rétrotranscriptase (NRTIs) et une antiprotéase (IP) ou trois NRTIs; l'antiprotéase la plus souvent utilisée était le lopinavir boosté par le ritonavir (Kaletra®). Le Kaletra® est cependant associé à des effets secondaires digestifs, qui diminuent l'adhérence au traitement. Il peut également être à l'origine d'interactions médicamenteuses significatives, notamment en raison de sa combinaison avec le ritonavir. Au vu des difficultés majeures d'adhésion thérapeutiques, dans le contexte d'un traitement prophylactique et de l'activité des antiprotéases en aval du cycle de réplication, la commission recommande d'ajouter la possibilité d'utiliser une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de l'intégrase.

L'association optimale devrait donc comporter des molécules dont l'efficacité en cas de PEP est documentée [8–10]. Cette association devrait être bien tolérée, n'entraînant pas ou peu d'interactions médicamenteuses significatives, parvenant à une forte concentration dans les muqueuses (vaginales et rectales) et, si possible, administrée une fois par jour.

Le groupe de travail de la CFSS retient finalement deux associations préférées pour la prescription d'une trithérapie préventive en Suisse. Le tableau 1 résume ces options. Le choix est justifié par les études sur des modèles animaux, la bonne pénétration tissulaire des substances, l'absence de toxicité grave, immédiate et non réversible. Les experts favorisent les associations à faible risque d'interactions médicamenteuses.

Des traitements alternatifs existent, mais leur utilisation doit être discutée avec un infectiologue spécialisé dans la prise en charge du VIH. En conclusion, le Groupe de travail clinique et thérapie de la CFSS retient donc les associations suivantes comme traitement de première ligne: emtricitabine (200 mg) et ténofovir (245 mg) (Truvada®) 1× cp/j et raltegravir (Isentress®) 2× 400 mg/j; dans le cas où un traitement une fois par jour serait préféré et que l'on ne craint pas d'interactions médicamenteuses, l'association de darunavir/ritonavir (Prezista®/Norvir®) 1× 800/100 mg/j. Il n'y a pas actuellement en Suisse de possibilité de prescrire une trithérapie composée de médicaments génériques.

Est-ce qu'une bithérapie pourrait remplacer une trithérapie?

Certaines recommandations nationales (américaines, australiennes) proposent d'utiliser une bithérapie dans

Tableau 1

Traitements antirétroviraux proposés en prophylaxie.

	Posologie (nombre de comprimés matin–midi–soir)	Classes de médicaments	Remarques
Emtricitabine et ténofovir (Truvada®) 1 cp/j	1–0–0	2 NRTIs et une anti-intégrase	Bonne tolérance, 2 prises par jour
+ raltegravir (Isentress®) 400 mg 2 cp/j	1–0–1		
Emtricitabine et ténofovir (Truvada®) 1 cp/j	1–0–0	2 NRTIs et une anti-protéase	Bonne tolérance, 1 prise par jour, possibles interactions médicamenteuses
+ darunavir (Prezista®) 800 mg 1 cp/j	1–0–0		
+ ritonavir (Norvir®) 100 mg 1 cp/j	1–0–0		

Tableau 2

Quand une PEP est recommandée?


	VIH inconnu	VIH positif Charge virale détectable	VIH positif Charge virale indétectable (<20 c/ml depuis 6 mois et bonne adhérence thérapeutique)
Rapport anal	Recommandé*	Recommandé	Non recommandé
Rapport vaginal	Recommandé*	Recommandé	Non recommandé
Fellation avec réception de sperme dans la bouche	Non recommandé	Recommandé	Non recommandé

* Dans tous les cas où la probabilité $\geq 10\%$ que la personne source soit VIH-positif.

des situations à bas risque de transmission. Ces cas ne répondent cependant pas à des critères universellement reconnus et de ce fait restent exceptionnels. Afin d'éviter la subjectivité dans l'évaluation du risque et espérer obtenir un haut degré d'efficacité, le groupe de travail de la CFSS recommande de maintenir la prescription d'une trithérapie.

Du coût-efficacité d'une PEP

La transmission du VIH par voie sexuelle est un événement rare, même après un contact à haut risque. Celui-ci s'élève à environ 1,1% (0,042–3,0%) lors d'une relation sexuelle anale réceptive non protégée avec un partenaire masculin VIH-positif non traité. De ce fait, même dans cette situation à haut risque, il faudrait administrer 100 PEP pour éviter une infection. Ainsi, le but de la PEP est de diminuer le risque de transmission de manière significative, en utilisant des trithérapies sûres et ce, à un coût raisonnable.

Des calculs de coûts-efficacité mettent en lumière la nécessité de tester la personne source dans toutes les situations où cela est envisageable. Dans tous les autres cas, une PEP ne devrait être donnée que lors d'une exposition à haut risque de transmission du VIH, ou lorsque la personne source fait partie d'un groupe dans lequel la prévalence du VIH est importante (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et personnes ayant émigré d'Afrique subsaharienne) (tab. 2 )

Conclusion

En cas d'exposition potentielle au VIH, lors de rapports sexuels non protégés vaginaux ou anaux, ou lors de relation orale réceptive avec éjaculation avec un/e partenaire séropositif/-ve présentant une virémie détectable ou un/e partenaire source inconnu et non retrouvable et faisant partie d'un groupe à risque élevé d'infection VIH (HSH, personnes originaires d'Afrique subsaharienne, utilisateurs de drogues intraveineuses), le groupe de travail de la CFSS recommande d'instaurer, dans les 48 heures, une prophylaxie post-exposition de première ligne associant emtricitabine (200 mg) et ténofovir (245 mg) (Truvada®) 1× cp/j avec du raltegravir (Isentress®) 2× 400 mg/j ou du darunavir/ritonavir (Pre-

zista®/Norvir®) 1× 800/100 mg/j, pour une durée totale de 4 semaines. L'instauration du traitement doit se faire le plus rapidement possible, son efficacité diminuant déjà au-delà de 6–8 h après l'exposition. Cette trithérapie est suggérée dans les cas où le virus de la personne source n'est pas connu; dans le cas contraire, le choix de la trithérapie doit être adapté au profil de résistance du virus (se référer à un infectiologue). Cette prophylaxie sera instaurée uniquement après avoir documenté une sérologie VIH négative chez la personne exposée. De plus, le dépistage VIH en urgence de la personne source doit être encouragé, afin de permettre l'interruption de la PEP en cas de sérologie négative.

Correspondance:

Dr Emmanuelle Boffi El Amari
Rue de la Servette 55
CH-1202 Genève
[e.boffi\[at\]bluewin.ch](mailto:e.boffi[at]bluewin.ch)

Références

- Bulletin OFSP. 2006;36:712.
- Bulletin OFSP. 2007;31:543.
- Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of postinoculation (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;72:4265–73.
- 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;74:9771–5.
- HU J, Gardner MB, Miller CJ. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *J Virol.* 2000;74(13):6087–95.
- Miyake A, Ibuki K, Enose Y, et al. Rapid dissemination of a pathogenic simian/human immunodeficiency virus to systemic organs and active replication in lymphoid tissues following intrarectal infection. *J Gen Vir.* 2006;87:1311–20.
- Ribeiro dos Santos P, Rancez M, Pretet JL, et al. Rapid Dissemination of SIV Follows Multisite Entry after Rectal Inoculation. *Plos.* 2011;6(5):e19493.
- Diaz-Brito V, Leon A, Knobel H, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther.* 2012;17(2):337–46.
- Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, et al. Raltegravir, tenofovir DF and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(4):354–9.
- Méchai F, Quertainmont Y, Sahali S, et al. Post-exposure prophylaxis with a maraviroc-containing regimen after occupational exposure to a multi-resistant HIV-infected source person. *J Med Virol.* 2008;80(1):9–10.