ISSN 0382-232X

Rapport hebdomadaire des maladies au Canada

Date de publication: novembre 1990 Vol. 16S2

Supplément

DIRECTIVES SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PERSONNES QUI ONT SUBI UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

et

DÉCLARATION DU *PUBLIC HEALTH SERVICE* SUR LA PRISE EN CHARGE DES CAS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE, NOTAMMENT SUR DES ASPECTS DE L'UTILISATION POST-EXPOSITION DE LA ZIDOVUDINE

Health and Welfare Canada
Santé et Bien-être social Canada
Canada

DIRECTIVES SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PERSONNES QUI ONT SUBI UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE†

et

DÉCLARATION DU *PUBLIC HEALTH SERVICE* SUR LA PRISE EN CHARGE DES CAS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE, NOTAMMENT SUR DES ASPECTS DE L'UTILISATION POST-EXPOSITION DE LA ZIDOVUDINE‡

† *Inspiré de : Recommandations visant à prévenir la transmission du VIH en milieu de soins, RHMC 1987; 13S3:1-11; et* CDC, *Déclaration du Public Health Service sur la prise en charge des cas d'exposition professionnelle au virus de l'immunodéficience humaine, notamment sur des aspects de l'utilisation post-exposition de la zidovudine, MMWR 1990; 39:(no RR- 1):1-14.*

‡ *Ce texte est tiré du* Morbidity and Mortality Weekly Report *1990; 39 (n° RR-1) : 2-14. Des déclarations et des références canadiennes figurent tout au long du document.*

DIRECTIVES SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PERSONNES QUI ONT SUBI UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Le présent document a été préparé à titre de référence pour les personnes à même de conseiller des employés victimes d'une exposition professionnelle au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

AVANT-PROPOS

Le syndrome de l'immunodéficience acquise, ou sida, est la forme terminale de la maladie attribuable au VIH. Le virus se transmet par des contacts sexuels, des transfusions de sang, l'injection de dérivés sanguins, le partage d'instruments d'injection entre toxicomanes, ainsi que par une mère infectée à son enfant pendant la période périnatale et, peut-être, par le lait maternel.

Le risque professionnel d'infection par le VIH reste faible. Aux États-Unis, plus de 1 200 travailleurs sanitaires exposés à du sang ou à d'autres liquides organiques infectés ont fait l'objet d'un suivi dirigé par les *Centers for Disease Control (CDC)*. Ces derniers ont reçu des rapports concernant des travailleurs qui ont été infectés : sept à la suite d'une piqûre d'aiguille; deux, d'une coupure avec un objet acéré; trois, d'un contact cutané; et un, d'une exposition muqueuse à du sang ou à d'autres liquides contenant du sang.

En date de mai 1990, aucune séroconversion n'avait été observée au Canada chez les 336 travailleurs sanitaires participant au programme national de surveillance amorcé en février 1985 pour recenser les cas d'exposition professionnelle au sang ou à d'autres liquides organiques infectés par le VIH. Le but est de déterminer le risque couru par les travailleurs de contracter une infection à VIH, soit par une exposition parentérale ou muqueuse à du sang ou à d'autres liquides organiques infectés par le VIH, soit par contact avec de telles substances au niveau d'une lésion cutanée. La coordination du programme relève du Centre fédéral sur le sida (CFS), Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada. Pour se renseigner sur les modalités d'inscription, il suffit de téléphoner au (613) 957-1813.

CONFIDENTIALITÉ

Avant de faire l'objet d'une recherche d'anticorps, l'employé doit être pleinement informé de la signification des tests et assuré du respect de la confidentialité . Les échantillons doivent être identifiés de façon à garantir l'anonymat de l'intéressé.

Il existe des conséquences psychosociales indéniables pour les personnes chez qui la sérologie démontre la positivité à l'égard de l'anticorps anti-VIH, et même pour toutes celles qui font l'objet de ce test, sans oublier leurs proches et leurs contacts sociaux. On a en outre exprimé des inquiétudes quant aux possibilités d'emploi des sujets séropositifs et à leur admissibilité à une assurance-vie. Pour toutes ces raisons, la confidentialité des résultats doit être assurée. Des recherches épidémiologiques se poursuivent dans le but d'élucider le lien entre la présence de l'anticorps anti-VIH et la maladie ou la transmissibilité de l'infection.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION D'UN EMPLOYÉ QUI ATTEND SES RÉSULTATS SÉROLOGIQUES

Les travailleurs qui ont subi une exposition professionnelle, par voie muqueuse ou percutanée, doivent faire l'objet d'un suivi médical et recevoir des conseils de façon continue. Les analyses seront pratiquées au moment de l'exposition (soit dans la semaine qui suit) et répétées six semaines, douze semaines, six mois et douze mois après l'exposition. Les travailleurs visés devraient réduire le risque potentiel de transmission de l'infection au cours de cette période en prenant les précautions suivantes :

- éviter tout rapport sexuel ou utiliser des condoms pendant les rapports;
- s'abstenir de donner du sang, du plasma, des organes, des tissus ou du sperme;
- s'abstenir d'allaiter.

Un travailleur infecté par le VIH peut transmettre l'infection pendant la "période de transition", c.-à-d. avant sa séroconversion.

RÉSULTATS SÉROPOSITIFS

On interprète un résultat séropositif comme un signe d'infection par le VIH. Par conséquent, tout travailleur séropositif devrait adopter la conduite proposée au point 5 des présentes directives.

Aucun sujet ne sera informé de ses résultats avant qu'une confirmation n'ait été obtenue par *Western blot* ou une autre méthode de confirmation acceptée. En cas de résultat douteux, le travailleur visé sera informé de la nécessité de pratiquer d'autres tests pour trancher la question. Après un délai de six à huit semaines, un nouvel échantillon sera alors prélevé pour l'épreuve de confirmation.

Ce qu'il faut dire à une personne qui présente une séroconversion après une exposition :

1. Après l'infection par le VIH, la période d'incubation est longue. Selon les données actuelles, 50 p. 100 des sujets infectés présenteront un sida dans les dix ans suivant l'infection.
2. Étant donné que rien n'indique la présence d'un risque pour les autres employés, aucune raison médicale ne

s'oppose à ce qu'un travailleur séropositif, mais autrement en bonne santé, continue à exercer ses fonctions. Quant à la question de savoir si les travailleurs sanitaires infectés par le VIH - et tout particulièrement ceux qui prennent part à des actes effractifs - peuvent être autorisés sans danger à s'occuper de patients, ou si leurs fonctions doivent être changées, elle doit être tranchée selon le cas. La décision doit être prise par le médecin du travailleur visé, conjointement avec l'administrateur et les responsables du service de santé du personnel de l'établissement ou de l'hôpital employeur, et en consultation avec des organismes de réglementation ou des associations professionnelles.

3. Le travailleur atteint d'une perturbation immunitaire résultant de l'infection à VIH ou de toute autre cause présente un risque accru de contracter une maladie infectieuse ou de développer de graves complications découlant d'une telle atteinte. Il faut surtout s'inquiéter du risque d'infection par suite d'une exposition à des personnes souffrant de maladies infectieuses qui se transmettent facilement en l'absence de précautions (p. ex., rougeole, varicelle). Tout travailleur présentant une perturbation immunitaire doit être informé du risque potentiel associé au soin de malades atteints d'une infection contagieuse, et doit continuer à respecter les recommandations en vigueur dans le domaine de la lutte anti-infectieuse pour réduire au minimum le risque d'exposition à tout autre agent infectieux. Il convient également d'envisager les recommandations sur les exigences relatives à l'administration de vaccins à virus vivant[1,2,3].
4. Le médecin continuera à surveiller le travailleur et lui donnera les conseils pertinents. Toute modification de l'état de santé doit être signalée au médecin.
5. a) Le sujet séropositif ne doit pas faire don de sang, de plasma, d'organe, de tissu ou de sperme.
   b) L'emploi de condoms diminue le risque de transmission sexuelle.
   c) Le ou les partenaires sexuels ont besoin des visites médicales, des examens de laboratoire et des conseils qui s'imposent.
   d) Le sujet séropositif ne doit jamais partager avec qui que ce soit une brosse à dents, un rasoir, une aiguille ou tout autre article pouvant être contaminé par du sang ou des liquides organiques.
   e) Le sujet doit être avisé d'informer de sa séropositivité son médecin personnel, son obstétricien, son gynécologue et son dentiste, afin qu'ils agissent au mieux en le traitant.
   f) On doit aviser toute femme séropositive d'éviter la grossesse sans se renseigner sur les risques qu'elle et son foetus peuvent courir.
   g) Étant donné le risque de transmission au foetus, la femme enceinte doit informer son obstétricien de sa séropositivité. Le pédiatre d'un nouveau-né dont la mère est séropositive doit également être mis au courant de la situation.
   h) La femme séropositive ne doit pas allaiter.
   i) Toute surface contaminée par du sang ou d'autres liquides organiques doit être nettoyée à l'eau de javel diluée avec de l'eau à raison de 1:10. Pour ce faire, il convient de porter des gants de caoutchouc.

CONSIDÉRATIONS QUANT À L'UTILISATION DE LA ZIDOVUDINE APRÈS UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE

La maison *Burroughs-Wellcome Inc.* effectue des essais aux États-Unis, afin de déterminer l'innocuité et l'efficacité de la zidovudine utilisée à des fins prophylactiques chez les travailleurs sanitaires victimes d'une exposition au VIH par un contact avec du sang ou des composants sanguins contaminés.

En Europe, aux États-Unis et au Canada, certains médecins et hôpitaux donnent des conseils en ce qui concerne cette utilisation prophylactique de la zidovudine.

La zidovudine est un analogue de la thymidine dont on a démontré *in vitro* le pouvoir d'inhibition à l'égard de la réplication de certains rétrovirus, notamment du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Aux États-Unis, l'Hôpital général de San Francisco et le Centre clinique des *National Institutes of Health (NIH)* offrent la zidovudine à des travailleurs qui ont été victimes d'une exposition professionnelle répondant à des critères d'admissibilité précis. Aux *NIH*, les employés qui signalent dans un délai de 24 heures une exposition percutanée ou muqueuse au sang d'un patient infecté par le VIH peuvent participer au programme de chimioprophylaxie.

À l'Hôpital général de San Francisco, les recommandations qui s'appliquent à la zidovudine sont en fonction de la gravité de l'exposition. Ainsi, l'utilisation du médicament est recommandée pour les employés victimes d'expositions massives (p. ex., injection ou transfusion de sang infecté par le VIH), approuvée pour les cas graves d'exposition parentérale (piqûre d'aiguille profonde) et possible, mais non recommandée, pour les expositions moins graves.

Dans les deux programmes, les employés reçoivent des conseils détaillés en ce qui touche les risques d'infection et la prévention de la transmission sexuelle du VIH, tout en étant informés des faits concernant la sécurité et l'efficacité de la prophylaxie à base de zidovudine.

Chaque fois que l'on envisage d'utiliser la zidovudine comme prophylaxie post-exposition, il faut s'arrêter aux points suivants :

a) Le risque d'infection par le VIH après une exposition

D'après les études en cours, le risque de transmission du VIH par épisode d'exposition percutanée (piqûre d'aiguille ou coupure par un objet acéré) serait de 0,4 p. 100[4]. Tout ce que l'on sait du risque de transmission par épisode d'exposition muqueuse ou cutanée au sang infecté par le VIH, c'est qu'il est inférieur à celui d'une exposition percutanée.

Parmi les autres facteurs dont il faut tenir compte, notons : la concentration du VIH dans le liquide source, le mode d'exposition et le volume de liquide en cause. Ainsi, le risque de transmission est probablement plus grand dans le cas d'une exposition percutanée au sang infecté par le VIH que dans celui d'une exposition muqueuse à ce même sang. À l'heure actuelle, on ignore quel est le risque exact lié à ces expositions.

b) Quand amorcer la prophylaxie

Il ressort d'études *in vitro* que l'infection à VIH peut être installée dans les lymphocytes humains dans les heures qui suivent l'exposition. En outre, selon des études épidémiologiques menées auprès de travailleurs sanitaires exposés, l'atteinte rétrovirale aiguë peut se déclarer rapidement, parfois dès deux semaines après l'exposition. Par conséquent, si l'on opte pour une prophylaxie post-exposition, il semble qu'il faille amorcer le traitement sans tarder. **Il importe que les travailleurs soient avisés de signaler immédiatement les cas d'exposition professionnelle et que le personnel responsable de la santé au travail soit disponibles en tout temps pour s'occuper de ces cas.**

c) Renseignements sur l'utilisation et l'efficacité de la zidovudine comme prophylaxie post-exposition

Se reporter à la déclaration des services de santé publique des *CDC* portant sur la prise en charge de l'exposition professionnelle au VIH, notamment sur l'utilisation post-exposition de la zidovudine.

RENSEIGNEMENTS POUR LES MÉDECINS ET AUTRES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ CANADIENS

- Inscription d'un travailleur au Programme national de surveillance du CFS axé sur l'exposition professionnelle au VIH : (613) 957-1813.
- Déclaration des effets secondaires graves ou inattendus de la zidovudine : Bureau de la surveillance des produits phamaceutiques, Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Ottawa; (613) 957-0337.
- Information sur la zidovudine : *Burroughs-Wellcome Inc.* (1-800-361-9686).

Remerciements

Le CFS tient à remercier le Comité consultatif national sur le sida, le Comité consultatif d'experts sur les thérapies contre le VIH, ainsi que les Drs François Lebel et A.C. Strickler, qui ont revu le texte.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration sur l'administration de vaccins vivants aux personnes infectées par HTLV-III/LAV.* RHMC 1986; 12:5.
2. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration supplémentaire sur l'administration de vaccins vivants aux personnes infectées par HTLV-III/LAV.* RHMC 1986;12:125.
3. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation.* 3e éd. Ottawa (Ontario) : Santé et Bien-être social Canada, 1989. (Approvisionnements et Services Canada, n^{o} de cat. H49-8/1989F).
4. Henderson DK, Gerberding JL. *Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis.* J Infect Dis 1989;160:321-7.

Source : *K Elmslie, MSc, Dr M Ricketts, MHSc, L Mulligan, Centre fédéral sur le sida, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa.*

DÉCLARATION DU *PUBLIC HEALTH SERVICE* SUR LA PRISE EN CHARGE DES CAS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE, NOTAMMENT SUR DES ASPECTS DE L'UTILISATION POST-EXPOSITION DE LA ZIDOVUDINE

RECOMMANDATIONS DU *PUBLIC HEALTH SERVICE* SUR LA CONDUITE À TENIR DEVANT LE RISQUE DE CONTAMINATION APRÈS CONTACT PROFESSIONNEL AVEC LE VIH

Tout employeur doit assurer la mise en route immédiate d'examens, de conseils et de suivi à l'employé signalant qu'il a été en contact avec le VIH au cours de son travail, courant ainsi le risque de contamination par ce virus. Il faut apprendre aux employés qu'ils doivent signaler un tel contact dès que l'incident se produit: certaines interventions qui peuvent être indiquées (p. ex., la prophylaxie contre l'hépatite B) ne sont efficaces que si elles sont entreprises promptement[1,6,7]. Les employés qui courent vraisemblablement le risque professionnel d'être exposés au VIH doivent être initiés aux principes de la conduite à tenir en cas de contact, dans le cadre de l'orientation professionnelle et de la formation continue.

S'il arrive qu'un employé est exposé, les circonstances de l'incident doivent être consignées dans son dossier médical confidentiel, avec notamment les renseignements suivants:

- date et heure du contact;
- tâche qu'accomplissait l'employé au moment de l'incident;
- précisions sur le contact: genre et quantité de liquide ou de matière, importance du contact (p. ex., pour un incident percutané, noter la profondeur de la lésion et s'il y a eu injection de liquide; en cas de contact avec la peau ou avec une muqueuse, noter la surface affectée, la durée du contact ainsi que l'état du tégument: crevassé, écorché, indemne);
- description de la source du contact et, si possible, précisions sur la présence ou l'absence du VIH ou du VHB dans le contage;
- précisions au sujet des conseils donnés, des mesures prises après l'incident et du suivi.

Quand un employé a été exposé au cours de son travail, il doit, ainsi que la personne constituant le contage, être examiné pour décider s'il y a lieu de lui administrer un traitement prophylactique contre l'hépatite B, conformément aux recommandations qui ont été publiées par les *Centers for Disease Control*[1,6,7]. Les conséquences possibles d'une contamination par le virus de l'hépatite B étant graves, il faut proposer le vaccin contre cette affection (vaccin à la fois inoffensif et très efficace)[8] à tout travailleur de la santé susceptible d'être professionnellement exposé et qui n'aurait pas déjà été vacciné. L'immunoglobuline contre l'hépatite B peut également être indiquée, notamment si le contage s'avère positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg)[1,6,7].

De plus, il faut avertir de l'incident la personne constituant le contage et lui faire, avec son accord, un examen sérologique pour rechercher des signes d'infection par le VIH. Pour le cas où il est impossible d'obtenir cet accord (p. ex., lorsque le patient est inconscient), il faut mettre au point des règles de conduite permettant de soumettre à des examens toute personne constituant un contage, dans le respect des lois de la localité et de l'État. **Les renseignements sur la personne à l'origine d'un contact, c.-à-d. le contage, doivent rester confidentiels en tout temps.**

Si le contage est une personne atteinte du sida, qu'on sait être infectée par le VIH ou qui refuse les tests, il faudra examiner cliniquement et sérologiquement l'employé en cause pour dépister une contamination par le VIH, le plus tôt possible après l'exposition (point zéro). Si l'employé est séronégatif, il devra être réexaminé périodiquement, au moins pendant les six mois consécutifs à l'exposition (p. ex., 6 semaines, 12 semaines et 6 mois après l'incident). Il doit être prévenu qu'il lui faut signaler toute maladie aiguë se produisant pendant la période de suivi, et se faire examiner. Une telle maladie, surtout si elle se manifeste par de la fièvre, une éruption, des myalgies, un malaise général ou une adénopathie, fera penser à une infection aiguë par le VIH, à l'effet secondaire d'un médicament ou à un autre état morbide. Pendant la période de suivi, et spécialement au cours des 6 à 12 semaines suivant le contact, période pendant laquelle la plupart des personnes contaminées deviennent séropositives, l'employé devra observer les recommandations du PHS visant à éviter la propagation du VIH. Ces recommandations comprennent l'interdiction de donner du sang, du sperme ou des organes; et l'abstention de rapports sexuels, ou alors l'utilisation de moyens pour prévenir la transmission vénérienne du VIH[9 à 12]. En outre, dans les pays comme les États-Unis où il existe des solutions de remplacement sûres et valables à l'allaitement maternel, les femmes qui ont été exposées ne doivent pas allaiter pendant la période de suivi, de façon à empêcher tout risque d'exposer le nourrisson au VIH par le lait maternel. **La condifentialité des renseignements concernant l'employé doit être assurée tout au cours du suivi.**

Si la personne constituant le contage n'a pas de signes sérologiques de contamination par le VIH, ni de manifestations cliniques du sida ou d'infection par le VIH, il n'y a pas lieu de continuer le suivi de l'employé exposé, sauf si les indications épidémiologiques portent à croire que la personne-source peut avoir été récemment en contact avec le VIH ou si l'employé désire subir les examens, ou encore que ceux-ci sont prescrits par le médecin traitant. Dans ce cas, on peut suivre les lignes directrices ci-dessus.

S'il est impossible de déterminer qui est à l'origine du contact, il faudra, dans chaque cas, décider d'un suivi à partir d'éléments comme l'éventualité qu'une personne à risque élevé de contamination par le VIH fasse partie des contages possibles.

L'employeur doit permettre à tout employé craignant d'avoir été contaminé par le VIH au cours de son travail de subir un examen sérologique; cet employé peut également avoir besoin d'une aide psychologique éclairée.

LA ZIDOVUDINE

Données de base

La zidovudine est un analogue de la thymidine: *in vitro*, elle inhibe la réplication de certains rétrovirus, dont le VIH, en contrecarrant l'action de la transcriptase inverse (acide désoxyribonucléique [ADN] polymérase dépendant de l'acide ribonucléique [ARN] viral); elle agit peut-être aussi par d'autres mécanismes[13].

Une épreuve à double insu et contre placebo a montré que la zidovudine augmente la durée et la qualité de vie des malades qui en sont à un stade avancé d'infection par le VIH ou qui ont le sida[14]. La *Food and Drug Administration* (FDA) s'est servie des résultats de cette épreuve pour autoriser la commercialisation de la zidovudine; cette dernière est prescrite pour le traitement des adultes présentant une infection symptomatique par le VIH, dont le sida, et qui ont des antécédents, confirmés par examen cytologique, de pneumonie à *Pneumocystis carinii*, ou un nombre absolu de lymphocytes CD_4 inférieur à 200/mm^3. La dose de zodivudine par voie buccale, approuvée pour les patients atteints du sida ou d'infection avancée par le VIH, était d'abord de 200 mg aux quatre heures. Le 16 janvier 1990, la FDA a autorisé un changement de la posologie: on recommande maintenant la prise de 600 mg/jour (100 mg aux quatre heures) par le sujet qui a déjà été traité pendant un mois à raison de 1 200 mg/jour (200 mg aux quatre heures).

D'après des études plus récentes (protocoles n° 016 et n° 019 sur les essais cliniques du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* [NIAID]), la zidovudine peut retarder l'évolution de la maladie chez les sujets qui en sont à un stade moins avancé de l'infection par le VIH (sujets symptomatiques ou asymptomatiques, dont le nombre absolu de CD_4 est inférieur à 500/mm^3) *(NIAID Administrative Report: "AIDS Clinical Trials Alert"*, 29 août 1989).

La disponibilité de la zidovudine au Canada

La zidovudine est disponible sur le marché canadien depuis octobre 1990.

La zidovudine est indiquée pour les adultes infectés par le VIH dont la numération des lymphocytes T est d'environ 500 cellules par millimètre cube ou moins avant le début du traitement. Elle est également indiquée pour les enfants de plus de trois mois infectés par le VIH qui sont au stade avancé de l'atteinte symptomatique (sida pédiatrique ou para-sida avancé). La zidovudine peut se révéler bénéfique pour les enfants qui, bien qu'asymptomatiques, ont des résultats d'analyse anormaux témoignant d'une immunodépression marquée liée au VIH.

Toxicité

La granulopénie et l'anémie constituent les effets secondaires les plus fréquents chez les sidéens et chez les personnes souffrant d'une infection symptomatique par le VIH qui sont traités à la zidovudine. Au nombre des autres effets secondaires ressentis par au moins 5 % des sujets, on relève les suivants: maux de tête, nausées, insomnie, myalgies, diaphorèse, fièvre, malaise, anorexie, diarrhée, dyspepsie, vomissements, dyspnée, éruptions, altération du goût[15]. La littérature publiée relate également des affections moins courantes: polymyosite, neuropathie périphérique, convulsions.

Chez 3 200 malades souffrant d'une infection asymptomatique par le VIH et prenant, selon le protocole n° 019 du NIAID, soit un placebo, soit la zidovudine à la dose quotidienne de 1 500 mg ou de 500 mg (c.-à-d. 300 mg ou 100 mg aux quatre heures, cinq fois par jour), les chercheurs ont noté la toxicité suivante, après une durée médiane de 44 semaines. Dans le groupe à 1 500 mg/jour, 12 % environ des sujets ont montré une altération hématologique allant de modérée à grave: hémoglobinémie < 8 g/dL; numération des granulocytes <750/mm^3, des plaquettes < 50 000/mm^3. Dans le groupe à 500 mg/jour, ce genre d'altérations s'est produit chez environ 3 % des sujets, contre environ 2 % pour le groupe qui a pris le placebo. Les nausées ont été rares dans le groupe à placebo; cependant, 3 à 5 % des patients traités à la zidovudine, indépendamment de la dose, ont ressenti des nausées de gravité modérée ou élevée. À ces niveaux de gravité, les taux de tous les autres effets secondaires ne diffèrent pas de façon statistiquement significative entre les sujets traités et les témoins. *(NIAID Administrative Report: "AIDS Clinical Trials Alert"*, 29 août 1989).

Les résultats préliminaires d'une étude subventionnée par la société *Burroughs-Wellcome* et menée chez des travailleurs de la santé qui, après un contact avec le VIH au cours de leur travail, ont pris 200 mg de zidovudine ou de placebo, aux 4 heures pendant 6 semaines, révèlent que nausées et vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents. Il n'y a pas d'exemple où le médecin traitant a cessé d'administrer à un malade le médicament étudié ou le placebo pour des raisons hématologiques ou pour tout autre effet toxique grave; toutefois, 14 des 49 participants (28,6 %) prenant la zidovudine montraient une hémoglobinémie de 9,5 à 12 g/dL, comparativement à un seul des 35 participants (2,9 %) qui prenaient le placebo.

Sept des 49 participants (14,3 %) traités à la zidovudine contre un des 35 patients traités au placebo ont décidé d'interrompre le traitement à cause de symptômes subjectifs et réversibles (nausées, vomissements, fatigue, maux de tête, myalgies, toux).

Le PHS a été informé de symptômes passagers de toxicité survenant chez des travailleurs de la santé soignés à la zidovudine: fièvre, myalgies, fatigue, nausées et vomissements. Il y a eu également des rapports isolés faisant état d'anémie grave, de neuropathie périphérique réversible et d'hépatite clinique passagère.

Même s'il est impossible, à partir de ces renseignements limités, d'évaluer le risque de toxicité aiguë par la zidovudine pour les travailleurs de la santé exposés au VIH, les données du protocole d'essai n° 019 du NIAID et de l'étude de la société *Burroughs-Wellcome* laissent entendre que le risque de toxicité aigüe lié à une brève utilisation du produit est plus faible que le risque observé lors d'un traitement prolongé de personnes souffrant d'une infection symptomatique par le VIH.

En ce qui concerne les personnes saines non contaminées par le VIH, on ne connaît pas le risque de toxicité à longue échéance (y compris les effets tératogènes et cancérigènes) de la zidovudine. On ignore si la zidovudine peut nuire au foetus lorsqu'elle est administrée à la mère ou si elle peut affecter la capacité de reproduction[15]. La firme *Burroughs-Wellcome* a créé un registre dans le but d'évaluer l'issue des grossesses de femmes qui ont pris ce médicament pendant qu'elles étaient enceintes. Les médecins sont invités à y faire inscrire ce type de patientes en téléphonant au registre sur la grossesse: (919) 248-8465 (à frais virés) ou 1-800-722-9292. On ignore également si la zidovudine est excrétée dans le lait maternel. Toutefois, à cause des effets secondaires possibles chez le nourrisson allaité et de son éventuelle contamination par le VIH si sa mère est infectée, il faut recommander à la femme de ne plus nourrir son bébé au sein, qu'elle prenne ou non de la zidovudine[15].

La firme *Burroughs-Wellcome* (annexe I) rapporte la survenue de tumeurs vaginales, y compris des épithéliomas, chez des souris et des rats ayant reçu de la zidovudine à des doses qui, d'après la FDA, produiraient chez les souris des niveaux plasmatiques approximativement égaux à ceux qu'on trouverait chez l'homme avec la dose qui a été d'abord autorisée pour le traitement d'une infection symptomatique par le VIH (200 mg aux quatre heures); mais les niveaux plasmatiques chez les rats étaient environ 10 fois plus élevés que ceux-ci. Les résultats de ces expériences sur le potentiel cancérigène chez les rongeurs sont sans valeur certaine de prédiction pour l'homme.

Études de la prophylaxie par la zidovudine, chez l'animal

Les renseignements résultant d'expériences portant sur des animaux de laboratoire (annexe II) sont limités et doivent être interprétés avec prudence car, la plupart du temps, ils ont été obtenus en utilisant des rétrovirus non humains dont les mécanismes pathogéniques diffèrent de ceux de l'infection par le VIH chez l'homme. Dans une expérience sur le VIH chez la souris, la prophylaxie à la zidovudine a été entreprise 24 heures avant l'injection intrathymique d'un important inoculum de VIH et s'est poursuivie pendant deux semaines. Ce traitement n'a pas empêché la contamination par le VIH des animaux étudiés, mais l'évolution de l'infection a été modifiée. On ignore si la prophylaxie serait efficace dans des conditions qui se rapprocheraient davantage d'une exposition professionnelle, c.-à-d. dans un cas où le traitement à la zidovudine a été amorcé après un contact par injection percutanée d'une plus petite dose de VIH. **Les données provenant d'expériences sur des animaux sont insuffisantes pour confirmer ou infirmer l'hypothèse que la zidovudine pourrait constituer une prophylaxie efficace pour les personnes qui ont été en contact avec le VIH au cours de leur travail.**

Études de la prophylaxie à la zidovudine après exposition, chez l'homme

Faute de données suffisantes, l'efficacité de la prophylaxie à la zidovudine chez les personnes qui ont été exposées au VIH ne peut être déterminée. La firme *Burroughs-Wellcome* a récemment subventionné une étude à double insu, contre placebo, pour évaluer une prophylaxie par la zidovudine d'une durée de six semaines (200 mg *per os* aux quatre heures) chez des travailleurs de la santé qui, au cours de leurs tâches, ont eu des contacts soit par voie percutanée, soit au niveau muqueuses ou d'une lésion de la peau, avec du sang infecté par le VIH. Aucun des 84 employés qui au départ ont participé à cette étude (dont 49 ont pris de la zidovudine) n'avait développé l'infection à VIH après un suivi d'au moins 6 mois. Mais on sait qu'en moyenne, le risque de transmission du VIH pour chaque incident de contact percutané avec du sang infecté par le virus est d'environ 0,4 %[5]. Il n'est donc pas surprenant que personne n'ait été infecté dans un petit groupe comme celui-ci, que les participants aient reçu ou non de la zidovudine. On a cessé de recruter des sujets pour cette étude en juin 1989.

Le NIAID a inscrit 3 personnes qui ont eu un "contact massif" avec le VIH dans une expérience - toujours en cours - sur la prophylaxie par la zidovudine. La première avait reçu une transfusion sanguine d'un donneur porteur du VIH: ayant commencé à être traitée par la zidovudine 7 jours après le contact, elle était positive par culture 4 mois après avoir terminé une chimiothérapie de 6 semaines. La seconde personne avait eu un contact avec une forte concentration de VIH au niveau d'une écorchure de la peau, dans un laboratoire de recherche: ayant entrepris un traitement par la zidovudine 24 heures après le contact, elle est toujours, au bout de 11 mois, séronégative au VIH. (On ignore quel est le risque de contamination après ce genre de contact en laboratoire). La troisième personne avait eu un contact avec une forte concentration de VIH au niveau d'une coupure de la peau, dans un laboratoire de recherche; elle a commencé à prendre de la zidovudine dans les 24 heures suivant le contact et, 3 mois après l'incident, elle est séronégative au VIH. Là encore, on ignore quel est le risque de

contamination après ce genre de contact en laboratoire. Toutes ces personnes ont pu terminer un traitement de 6 semaines (200 mg *per os* aux 4 heures) sans éprouver d'effets secondaires cliniquement significatifs. Pour obtenir des renseignements et prendre part à cette étude, prière de téléphoner au coordonnateur de l'étude du NIAID au numéro (800) 537-9978.

Programmes de prophylaxie appliqués actuellement après un contact d'origine professionnelle

La zidovudine a été prescrite, selon divers régimes, comme prophylaxie après un contact d'origine professionnelle avec le VIH. Les chercheurs ne disposent d'aucunes données leur permettant de déterminer l'efficacité ou de comparer la toxicité de l'un ou l'autre de ces régimes. Au Centre clinique des *National Institutes of Health*, les employés qui choisissent d'être traités à la zidovudine reçoivent une dose de 200 mg aux 4 heures (6 fois par jour) pendant 6 semaines[4]. A l'Hôpital général de San Francisco, les employés qui choisissent d'être traités à la zidovudine reçoivent une dose de 200 mg aux 4 heures (5 fois par jour: il n'y a pas de dose à 4 heures du matin) pendant 4 semaines[4]. Certains médecins traitants ont prescrit une dose initiale de 400 mg; la durée du traitement s'échelonne de 4 jours à 4 mois. Dans divers établissements, on s'efforce d'entreprendre la prophylaxie, pour les employés qui choisissent de recevoir ce produit, dans l'heure qui suit le contact.

DISCUSSION

Les résultats des études sur l'animal et sur l'homme sont insuffisants pour établir l'efficacité ou l'innocuité de la zidovudine comme prophylaxie en cas de contact d'origine professionnelle avec le VIH. Malgré tout, d'après certains médecins, il faudrait proposer la zidovudine comme prophylaxie aux personnes qui, au cours de leur travail, on eu un contact avec le virus, et cela pour les raisons suivantes: la gravité de la maladie qui peut résulter de l'infection par le VIH, l'effet antiviral avéré de la zidovudine dans le traitement de personnes vraiment contaminées par le VIH, l'effet apparemment réversible des manifestations de toxicité aiguë chez les personnes qui prennent de la zidovudine pendant une courte période et, enfin, l'idée que d'après diverses expériences faites sur des animaux, la zidovudine, administrée après un contact, peut modifier l'évolution de certaines infections rétrovirales. Pour d'autres médecins, il ne faut pas prescrire la zidovudine aux personnes qui ont été exposées au cours de leur travail si elles ne sont pas infectées, car il n'existe pas de données démontrant l'efficacité de la prophylaxie après exposition, il n'existe que peu de renseignements sur la toxicité du produit chez les personnes non infectées et, enfin, le potentiel carcinogène de la zidovudine a été démontré chez les rats et les souris.

Pour le moment, la zidovudine ne peut pas être envisagée comme une composante obligatoire des mesures de prophylaxie après contact avec le virus. Toutefois, les arguments concernant l'utilisation de la zidovudine comme prophylaxie en "post-exposition" doivent faire partie de l'orientation professionnelle et de la formation continue des employés qui courent le risque d'avoir, au cours de leur travail, des contacts avec le VIH. D'après le PHS, lorsqu'un médecin envisage de prescrire la zidovudine à un employé victime d'un contact avec le virus, l'un et l'autre doivent prendre la décision de choisir ce traitement à la lumière des considérations qui suivent.

Remarques sur l'utilisation du la zidovudine après un contact d'origine professionnelle

Risque d'infection par le VIH à la suite d'un contact

Pour évaluer le risque d'infection par le VIH à la suite d'un contact, il faut tenir compte des connaissances accumulées dans les études prospectives sur des employés qui ont été exposés, études d'après lesquelles, en moyenne, le risque de transmission du VIH par incident de contact percutané (ex. une piqûre d'aiguille ou une coupure par un instrument acéré) avec du sang contaminé par le virus est d'environ 0,4 %. Toujours d'après ces études, le risque de transmission du VIH, pour chaque incident de contact d'une muqueuse ou de la peau avec du sang contaminé, est inférieur à celui qui résulte d'un contact percutané[5, 16 à 19]. On ignore le risque de transmission du VIH après un contact d'origine professionnelle avec des sécrétions autres que le sang - et pour la manipulation desquelles il faut prendre les précautions dites universelles. Les cas étudiés étant peu nombreux, il est impossible pour l'instant de connaître le risque de contamination par le VIH chez les personnes qui ont eu une prophylaxie à la zidovudine après un contact.

La détermination du risque doit également comporter la considération des facteurs susceptibles d'augmenter ou de diminuer la probabilité de la transmission du VIH chez une personne qui a eu un contact d'origine professionnelle avec le virus. On ne comprend pas bien ces facteurs, mais on sait que la probabilité que le liquide incriminé ait contenu le VIH, peut-être aussi la concentration du virus dans ce liquide, le mode de contact et la quantité de liquide en cause, en font partie. Par exemple, il y a certainement un plus grand risque de contamination dans le cas d'un contact percutané avec une forte concentration de VIH, dans un laboratoire de recherche, que dans le cas d'un contact semblable avec du sang infecté par le VIH dans un établissement de soins. De même, il y a probablement un plus grand risque de contamination par contact percutané avec du sang infecté par le VIH que par contact d'une muqueuse avec ce même sang. Enfin, il y a sûrement un risque plus élevé de contamination par le VIH après un contact avec une grande quantité de sang infecté (inoculation de plusieurs millilitres) qu'après un contact avec une quantité moindre du même sang (piqûre d'aiguille).

Intervalle entre le contact et le début de l'éventuelle prophylaxie

D'après certaine expériences faites sur des animaux, la prophylaxie contre certaines infections à rétrovirus autre que le VIH peut être plus efficace si elle commence dans les heures qui suivent le contact[20,21]. D'après des études *in vitro* chez l'homme, le VIH peut avoir envahi les

lymphocytes dans les quelques heures qui suivent le contact[22] et, d'après des études épidémiologiques sur des travailleurs de la santé qui ont été exposés, une maladie rétrovirale aigüe peut déjà apparaître deux semaines après le contact[3]. En conséquence, si l'on opte pour une prophylaxie de "post-exposition", il faudra commencer ce traitement très rapidement.

Informations et consentement éclairé

Si l'on opte pour la prophylaxie par la zidovudine, il faut renseigner le travailleur sur: a) les justifications théoriques de la prophylaxie post-exposition; b) le risque de contamination par le VIH à la suite d'un contact d'origine professionnelle; c) les limites des connaissances actuelles sur l'efficacité de la zidovudine comme prophylaxie de "post-exposition"; d) l'état actuel des connaissances sur la toxicité de la zidovudine (y compris les résultats des études sur les animaux et sur l'homme), ainsi que l'impuissance de ces connaissances à prévoir les effets toxiques d'une prophylaxie de "post-exposition" sur des personnes non infectées; enfin, e) la nécessité d'un suivi de "post-exposition" (y compris les examens sérologiques pour le dépistage du VIH), qu'il y ait eu ou non traitement à la zidovudine. **Le travailleur doit également être averti que l'utilisation de la zidovudine comme prophylaxie de "post-exposition" ne recueille pas l'unanimité des médecins et que l'insuffisance de nos connaissances actuelles empêche le PHS de se prononcer pour ou contre l'utilisation du produit pour cette prophylaxie.**

À sa réunion du 20 février 1990, le Comité consultatif national sur le sida a formulé la recommandation suivante:

Il est recommandé que la zidovudine soit offerte aux sujets fortement susceptibles d'avoir été exposés au VIH en milieu de soins, si ces sujets décident d'y recourir après une consultation poussée sur l'efficacité inconnue et les dangers possibles du médicament.

Le temps pendant lequel il faut suivre la personne qui est traitée à la zidovudine, pour savoir si elle a été contaminée par le VIH, ou pour connaître d'éventuels effets toxiques à retardement, reste une inconnue. Il est possible que, pour détecter une séroconversion au VIH, il faille suivre plus longtemps la personne qui a été traitée à la zidovudine après un contact que celle qui n'a pas pris ce produit. Quelle que soit la durée du suivi, il faut mettre au point un système qui permette de retracer le travailleur prenant de la zidovudine, pour le cas où le progrès des connaissances révélerait la nécessité d'effectuer davantage d'examens.

Si un médecin propose la zidovudine comme prophylaxie à un travailleur, après un contact d'origine professionnelle, et que ce dernier choisit ce traitement, le médecin, ou un autre intervenant de la santé, doit obtenir par écrit le consentement éclairé du sujet, avant l'administration du produit. Ce document d'autorisation doit faire état des renseignements donnés à l'occasion de la séance d'information dont nous avons déjà parlé et insister sur la nécessité d'examens médicaux de suivi ainsi que sur les précautions à prendre pour empêcher la propagation du VIH au cours de la période de suivi (ne pas donner de sang, de sperme ou d'organes; ne pas allaiter; s'abstenir d'avoir des rapports sexuels, ou sinon, utiliser des préservatifs de latex, comme nous allons le voir).

Le travailleur qui a été exposé et qui prend de la zidovudine doit, à propos des rapports sexuels, garder à l'esprit: 1) le risque de tératogenèse lié à l'utilisation du produit; 2) le risque de transmettre le VIH à un partenaire sexuel. Le risque de tératogenèse pour l'enfant de l'homme ou de la femme qui prend de la zidovudine n'est pas connu. En conséquence, l'homme ou la femme en âge de se reproduire qui prend de la zidovudine doit s'abstenir de toutes relations sexuelles ou, sinon, utiliser un contraceptif efficace pendant toute la durée du traitement. De plus, pour éviter la transmission du VIH à des partenaires sexuels, tous les travailleurs qui ont été exposés, y compris les femmes enceintes, doivent s'abstenir de relations sexuelles ou, sinon, utiliser des préservatifs de latex pendant toute la période de suivi.

Nécessité de poursuivre les recherches

Il faut davantage de données pour déterminer les facteurs de risque d'une exposition au VIH d'origine professionnelle, pour évaluer les mesures de prévention contre ce genre d'incident et pour découvrir les facteurs de risque de transmission du VIH après un contact au cours du travail. Il faut des expériences animales pertinentes d'infection par le VIH; il faut également que les conditions expérimentales des études sur les animaux reproduisent des conditions semblables à celles des expositions d'origine professionnelle subies par l'homme. Il faut aussi des études sur l'homme pour déterminer si la prophylaxie de "post-exposition" utilisant la zidovudine ou d'autres agents est efficace et, dans l'affirmative, fixer le meilleur moment d'entreprendre la prophylaxie de "post-exposition" ainsi que la durée optimale de cette dernière. Il faut encore évaluer la toxicité des divers agents prophylactiques possibles, établir la posologie optimale pour les personnes en bonne santé et pour celles qui souffrent d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal préexistant et, enfin, déterminer pendant combien de temps la personne qui subit la prophylaxie doit être suivie, pour savoir si elle est contaminée par la VIH. Il faut surveiller les souches du VIH provenant des employés qui ont été traités, pour déceler si elles manifesteront une résistance au produit.

Surveillance élargie des travailleurs qui ont eu un contact d'origine professionnelle avec le VIH

Les CDC ont élargi la surveillance continue qu'ils ont exercée jusqu'ici sur les travailleurs ayant eu un contact d'origine professionnelle avec le VIH[5], dans le but de réunis davantage de renseignements sur la chimioprophylaxie de "post-exposition". Aucun nom ou signe d'identification des travailleurs n'est recueilli.

Les renseignements réunis sont les suivants:

- circonstances entourant le contact;
- posologie de la zidovudine ou d'autres agents antirétroviraux qui ont été prescrits comme chimioprophylaxie de "post-exposition" (dose, fréquence)
- importance de la toxicité qui en résulte
- pourcentage de travailleurs contaminés par le VIH parmi ceux qui ont eu une chimioprophylaxie de "post-exposition" et ceux qui n'en ont pas eu.

Nous invitons tous les médecins qui ont soigné une victime d'exposition au VIH d'origine professionnelle, dans le mois consécutif à l'incident, à inscrire cette dernière au système de surveillance des CDC, qu'il y ait eu ou non traitement par un agent antirétroviral. Les conditions d'inscription et de suivi ont été simplifiées: il n'est notamment plus nécessaire d'envoyer des échantillons de sang aux CDC pour examen sérologique de dépistage du VIH, sauf si le titrage immuno-enzymatique pratiqué par un laboratoire local agréé est positif ou douteux. Les CDC continueront toutefois à offrir, sur demande et gratuitement, un dosage immnuno-enzymatique sur des échantillons sanguins de personnes participant au programme de surveillance. Pour tout renseignement supplémentaire, ou pour obtenir des formulaires d'inscription, prière de s'adresser au *Hospital Infections Program, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Mail Stop C-10, Atlanta, GA 30333* É.-U.; téléphoner au (404) 639-1644.

ADRESSES UTILES POUR LES MÉDECINS ET POUR LES SPÉCIALISTES DES MALADIES PROFESSIONNELLES ET DU CONTRÔLE DES INFECTIONS AUX ÉTATS-UNIS

Pour inscrire une personne qui a eu un contact massif avec le VIH au programme du NIAID sur la prophylaxie à la zidovudine, téléphoner au (800) 537-9978.

- Pour déclarer à la FDA des effets secondaires reliés à l'utilisation de la zidovudine, utiliser le formulaire n° 1639 *"Adverse Reaction Report"*, que l'on peut obtenir à l'adresse suivante:
  Food and Drug Administration
  Office of Epidemiology and Biostatistics
  HFD-730
  Rockville, MD 20857
  États-Unis
  (301) 443-4580.
- Pour inscrire au système de surveillance des CDC un travailleur qui a été exposé, téléphoner au (404) 639-1644
- Pour inscrire une femme qui est traitée à la zidovudine au cours de sa grossesse, contacter:
  Zidovudine in Pregnancy Registry
  Epidemiology, Information, and Surveillance Division
  Burroughs-Wellcome Company
  3030 Cornwallis Road
  Research Triangle Park, NC 27709
  États-Unis
  (919) 248-8465 (en P.C.V.) ou (800) 722-9292.

RENSEIGNEMENTS POUR LES MÉDECINS ET AUTRES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ CANADIENS

- Inscription d'un travailleur au Programme national de surveillance du CFS axé sur l'exposition professionnelle au VIH : (613) 957-1813.
- Déclaration des effets secondaires graves ou inattendus de la zidovudine : Bureau de la surveillance des produits phamaceutiques, Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Ottawa; (613) 957-0337.
- Information sur la zidovudine : *Burroughs-Wellcome Inc.* (1-800-361-9686).

PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE DES CAS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU VIH

Le Centre fédéral sur le sida (CFS) élargit la Surveillance nationale des cas d'exposition professionnelle au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et recueillera désormais des données sur la chimioprophylaxie post-exposition. L'objet de cette étude est de déterminer quel est le risque couru par les travailleurs de contracter l'infection à VIH à la suite d'une exposition par voie parentérale ou muqueuse à du sang ou d'autres liquides organiques infectés par le VIH, ou par un contact avec une telle substance au niveau d'une lésion cutanée. Afin de garantir le caractère confidentiel des données, toutes les formules sont dotées d'un code numérique et aucun nom ne figure sur les documents envoyés au CFS. Des renseignements sont recueillis sur les points suivants:

- la nature et les circonstances de l'exposition;
- la gravité de l'exposition;
- la chimioprophylaxie prescrite, notamment la posologie et la date de la première administration;
- la durée du traitement;
- la survenue de symptômes toxiques;
- les résultats de la sérologie à l'égard du VIH.

Le médecin peut inscrire l'employé exposé dans l'exercice de ses fonctions, si un échantillon de sang a été prélevé au cours de la semaine suivant l'exposition. Pour se renseigner et obtenir le matériel d'inscription, il suffit de s'adresser au Centre fédéral sur le sida, Bureau de l'épidémiologie et de la surveillance, 301, rue Elgin, Ottawa (Ontario), K1A 0L2; (613) 957-1813.

Remerciements

Le CFS tient à remercier le Comité consultatif national sur le sida pour sa déclaration sur la zidovudine, et le Comité consultatif d'experts sur les thérapies contre le VIH pour la revue du contenu canadien et ses commentaires.

Les déclarations et les références canadiennes ont été préparées par K Elmslie, MSc, Dr M Ricketts, MHSc, et L Mulligan du Centre fédéral sur le sida, ainsi que par S Khan, PhD, du Bureau des médicaments humains prescrits (Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé), Santé et Bien-être social Canada, Ottawa.

Références

1. CDC. *Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers.* MMWR 1989;38(n° S-6).
2. CDC. *1988 Agent summary statement for human immunodeficiency virus and report on laboratory-acquired infection with human immunodeficiency virus.* MMWR 1988;37(n° S-4).
3. US Department of Labor, US Department of Health and Human Services. *Joint advisory notice: protection against occupational exposure to hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV).* Washington, DC.: US Department of Labor, US Department of Health and Human Services, 1987.
4. Henderson DK, Gerberding JL. *Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis.* J Infect Dis 1989;160:321-27.
5. Marcus R, CDC Cooperative Needlestick Study Group. *Surveillance of health-care workers exposed to blood from patients infected with the human immunodefiency virus.* N Engl J Med 1988;319:1118-23.
6. CDC. *Recommandations for protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP).* MMWR 1985;34:313-35.
7. CDC. *Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP).* MMWR 1990 (à paraître).
8. CDC. *Update on hepatitis B prevention.* MMWR 1987;36:353-66.
9. CDC. *Public Health Service guidelines for counseling and antibody testing to prevent HIV infection and AIDS.* MMWR 1987; 36:509-15.
10. CDC. *Additional recommendations to reduce sexual and drug abuse-related transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus.* MMWR 1986;35:152-5.
11. CDC. *Prevention of acquired immune deficiency syndrom (AIDS): report of inter-agency recommendations.* MMWR 1983;32:101-3.
12. CDC. *Provisional Public Health Service inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome.* MMWR 1985;34:1-5.
13. Yarchoan R, Mitsuya H, Myers C, Broders S. *Clinical Pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides.* N Engl J Med 1989;321:726-38.
14. Fischl MA, Richmann DD, Grieco MH, et coll. *The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex.* N Eng J Med 1987;317:185-91.
15. Huff BB, ed. *1989 Physicians' desk reference.* 43e éd. Oradell, New Jersey: Edward R. Barnhart, 1989:793-5.

16. Henderson DK, Fahey BJ, Saah AJ, Schmitt JM, Lane HC. *Longitudinal assessment of risk for occupational/nosocomial transmission of human immunodeficiency virus, type 1 in health care workers [résumé].* Dans: Program and abstracts of the twenty-eight Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1988:221.

17. Gerberding JL, Littell CG, Chambers HF, et coll. *Risk of occupational HIV transmission in intensively exposed health-care workers: follow-up [résumé].* Dans: Program and abstracts of the twenty-eight Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1988:169.

18. Elmslie K, Mulligan L, O'Shaughnessy M. *National surveillance program: occupational exposure to human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in Canada.* 5e Conférence internationale sur le sida, Montréal, 4-9 juin 1989:148.

19. McEvoy M, Porter K, Mortimer P, Simmons N, Shanson D. *Prospective study of clinical, laboratory, and ancillary staff with accidental exposures to blood or body fluids from patients infected with HIV.* Br Med J 1987;294:1595-7.

20. Ruprecht RM, O'Brien LG, Rossoni LD, Nusinoff-Lehrman S. *Suppression of mouse viraemia and retroviral disease by 3'-azido-3'deoxythymidine.* Nature 1986;323:467-9.

21. Tavares L, Roneker C, Johnston K, Nusinoff-Lehrman S, de Noronha F. *3'-Azido-3'-deoxythymidine in feline leukemia virus-infected cats: a model for therapy and prophylaxis of AIDS.* Cancer Res 1987:3190-4.

22. Sunyoung K, Byrn R, Groopman J, Baltimore D. *Kinetics of HIV gene expression during the one-step multiplication of HIV [résumé].* 4e Conférence internationale sur le sida, volume 1, Stockholm, 12-16 juin 1988:119.

Références supplémentaires - Centre fédéral du sida

23. Lange J, Boucher C, Hollak C, et coll. *Failure of zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV-1.* N Engl J Med 1990;322:1375-7.

24. Looke D, Grove D. *Failed prophylactic zidovudine after needlestick injury.* Lancet 1990;335:1280. Lettre.

25. Puro V, Ippolito G. *Zidovudine in post-exposure prophylaxis of health-care workers.* Lancet 1990;335:1166-7. Lettre.

ANNEXE I

Résultats d'études sur des animaux menées par la firme Burroughs-Wellcome sur le pouvoir cancérigène de la zidovudine

Au cours d'essais biologiques sur le pouvoir cancérigène de la zidovudine, on a administré à des rats et à des souris, pendant presque toute la durée de leur vie, des doses variées de zidovudine, jusqu'au seuil de tolérance. Au cours de l'étude, il a fallu diminuer les doses pour les deux espèces, à cause de l'apparition et de la persistance d'une anémie reliée à ce produit. Les souris ont reçu, au départ, 30, 60 ou 120 mg/kg/jour; après 90 jours, ces doses ont été réduites respectivement à 20, 30, ou 40 mg/kg/jour. Les rats ont reçu au départ 80, 220 ou 600 mg/kg/jour; après 90 jours, la dose du groupe à 600 mg/kg/jour a été réduite à 450 mg/kg/jour, et après 280 jours, à 300 mg/kg/jour. Même si l'anémie a persisté aux doses réduites, le traitement pharmacologique n'a pas eu d'effet contraire sur la survie de l'une ou l'autre espèce.

Parmi les souris traitées pendant à peu près 22 mois, 7 néoplasmes vaginaux sont apparus chez les 60 femelles traitées aux doses les plus élevées. La tumeur la plus précoce a été découverte après 19 mois d'administration continue; la plupart des tumeurs sont apparues après 21 mois de traitement. Les tumeurs étaient constituées de 5 épithéliomas à cellules squameuses sans métastases et de 2 tumeurs bénignes (un papillome à cellules squameuses et un polype à cellules squameuses). On a découvert une tumeur vaginale bénigne (papillome à cellules squameuses) dans le groupe qui a reçu une dose moyenne, au bout de 22 mois de traitement. Dans tous les cas, on a découvert ces lésions au cours de l'examen histologique des tissus provenant des animaux morts ou sacrifiés, qu'ils soient morts ultérieurement de causes étrangères au traitement ou qu'ils aient été sacrifiés après avoir reçu la totalité de leurs doses.

Parmi les rats qui ont reçu des doses pendant 22 mois environ, l'examen histologique des tissus prélevés sur les animaux ayant reçu les doses les plus fortes a montré 2 épithéliomas vaginaux à cellules squameuses sans métastases. On a découvert ces tumeurs après 20 à 22 mois de traitement. Aucune tumeur vaginale n'est apparue chez les rats qui ont reçu des doses moyennes ou faibles.

Aucune autre tumeur reliée au produit n'a été observée chez les animaux, sans égard à leur sexe ou à leur espèce (Firme *Burroughs-Wellcome* [lettre aux médecins], 5 décembre 1989).

ANNEXE II
Étude de la prophylaxie par la zidovudine, sur des animaux

Les recherches sur les infections à rétrovirus autres que le VIH chez les rats et les souris laissent penser que la zidovudine peut modifier l'évolution de certaines infections à rétrovirus quand elle est administrée avant, ou très peu de temps après le contact avec le virus. Dans une expérience, on a injecté à des souris un inoculum d'amorce massif (1 X 10^4 d'unités formatrices de plaques) du virus de la leucémie murine de Rauscher, puis on leur a administré de la zidovudine à des doses variées, pendant 20 jours, en commençant 4 heures après l'inoculation. Au 69e jour, les souris qui n'avaient pas été traitées étaient toutes mortes d'infection par ce virus, alors que celles qui avaient reçu des doses élevées de zidovudine ne manifestaient aucun signe clinique de contamination et ne présentaient pas de virémie. L'effet protecteur de la zidovudine, ainsi que le taux de survenue d'une hypoplasie de la moelle osseuse secondaire à la zidovudine, croissaient en même temps que les doses[1].

Dans une autre expérience, on a inoculé à des chats une dose d'amorce massive (2 X 10^3 d'unités formatrices de foyers) de virus de la leucémie féline de Rickard et on leur a administré des doses variées de zidovudine à divers intervalles après l'inoculation. Sur 8 chats inoculés et traités pendant 6 semaines par la zidovudine dès une heure après l'inoculation, aucun n'a manifesté de signe clinique de maladie due à ce virus; chez aucun on n'a isolé le virus dans le sérum; chez un seul, la contamination s'est révélée par la production d'un anticorps neutralisant, le tout dans les trois mois qui ont suivi la fin du traitement à la zidovudine. Au contraire, à la même période, 11 des 12 chats non traités ont présenté une virémie ou sont morts d'infection. Quand la prophylaxie par la zidovudine a été amorcée, 3 ou 7 jours après l'inoculation, une proportion importante d'animaux, dans divers groupes de posologies, ont présenté soit virémie, soit production d'anticorps neutralisants, soit même les deux. Tous les animaux dont le traitement a commencé 28 jours après l'inoculation présentaient une virémie au moment où le traitement à la zidovudine a débuté[2].

Des expériences restreintes faites sur des primates n'ont pas été concluantes en ce qui concerne la prophylaxie de "postexposition" à la zidovudine contre le virus d'immunodéficience simiesque (VIS). Dans une étude, on a injecté à des singes macaques une petite dose (10 $TCID_{50}$) d'une variante de VIS (SMM/PBj-14) rapidement mortelle, puis on les a traités à la zidovudine pendant 14 jours. Sur les 3 animaux dont le traitement a été entrepris une heure après l'inoculation, 2 ont souffert d'infection et un est mort. Sur les 3 animaux qui ont été traités dans les 24 heures, tous ont souffert d'infection et deux sont morts. Sur les 3 animaux qui ont été traités dans les 72 heures, tous ont souffert d'infection et 2 sont morts. Sur les 3 animaux témoins auxquels on a inoculé le virus mais qui n'ont pas été traités à la zidovudine, tous ont souffert d'infection et 2 sont morts[3]. Dans une autre expérience sur des singes macaques, un d'une semaine à la zidovudine, commencé 8 heures avant qu'on inocule le VIS aux animaux, n'a pas empêché la virémie mais en a différé l'apparition jusqu'à un ou deux jours après la fin du traitement à la zidovudine[4].

Enfin, il y a eu des expériences sur la souris SCDI-hu, une souris immunodéficitaire, dont le système immunitaire avait été restauré par une transplantation d'organes hématopoïétiques humains sensibles à l'infection par le VIH[5]. Dix-sept souris ont été traitées à la zidovudine, 24 heures avant et pendant 2 semaines après avoir eu une injection intrathymique d'une dose d'amorce classique de VIH (400-4 000 u.i.), la plus petite dose provoquant l'infection chez tous les animaux. Deux semaines après l'injection, aucune des souris n'était positive pour l'ADN du VIH par la réaction en chaîne avec polymérase (RCP), bien qu'on ait détecté, dans quelques cellules, la présence de l'ARN du VIH, par hybridation *in situ*. Quatre semaines après l'interruption de la zidovudine, on a repéré, chez les 17 souris, l'ADN du VIH par RCP. Par comparaison, 2 semaines après l'inoculation, les 40 souris qui n'avaient pas reçu de zidovudine ont eu un test d'ADN du VIH par RCP positif[6].

Références

1. Ruprecht RM, O'Brien LG, Rossoni LD, Nusinoff-Lehrman S. *Suppression of mouse viraemia and retroviral disease by 3'-azido-3'-deoxythymidine.* Nature 1986;323:467-9.
2. Tavares L, Roneker C, Johnston K, Nusinoff-Lehrman S, de Noronha F. *3'-Azido-3'-deoxythymidine in feline leukemia virus-infected cats: a model for therapy and prophylaxis of AIDS.* Cancer Res 1987;47:3190-4.
3. McClure HM, Anderson DC, Fultz P, Ansari A, Brodie A, Lehrman A. *Prophylactic effects of AZT following exposure of macaques to an acutely lethal variant of SIV (SIV/SMM/PBj-14) [Abstract].* 5e Conférence internationale sur le sida, Montréal, 4-9 juin, 1989:522.
4. Lundgren B, Hedstrom KG, Norrby E, Oberg B, Wahren B. *Inhibition of early occurrence of antigen in SIV-infected macaques as a measurement of antiviral efficacy [Abstract]. Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS.* novembre 1988.
5. Namikawa R, Kaneshima H, Lieberman M, Weissman IL, McCune JM. *Infection of the SCID-hu mouse by HIV-1.* Science 1988;242:1684-6.
6. McCune JM, Namikawa R, Shih CC, Rabin L, Kaneshima H. *3'-Azido-3'deoxythymidine suppresses HIV infection in SCID-hu mouse.* Science 1990 (sous presse).