

WEBINAIRE INTER CEGIDD

Sujet : PrEP

Mardi 15 décembre 2020

Introduction :

- ✚ Protection avérée tant dans les études « IPrEx, Partners, IPERGAY » que dans « la vraie vie » (Cohorte « prévenir » de l'ANRS)
- ✚ Chute possible d'accès pendant le confinement (Suivi ? Initiation ?)
- ✚ Population vulnérable aux expositions VIH large mais très restreinte aux HSH dans la pratique (Et les autres ?)
- ✚ Prescription initiale (En ville 2021 ? médecins volontaires ? rémunération ? formation ?) SMIT et/ou CeGIDD, renouvellement ville (Consultation 1X/an en milieu spécialisé ?)
- ✚ Groupe de travail PrEP du COREVIH : Initiation en ville, autres populations que HSH ?

Points de discussion :

- ✚ Initiation difficile pour certains groupes : méconnaissance du dispositif, pas de proposition aux populations cibles hors HSH et +/- Trans, loin du soin et de la prévention, expositions aux risques trop importantes, populations particulières (handicapées mentales, psy, sous emprise, peu observantes...)
- ✚ Interactions : médicamenteuses ? psychotropes ? contraception ?
- ✚ Co-morbidités : Insuffisance rénale, fragilité osseuse, VHB ...
- ✚ VHB et PrEP : vaccination ? Est-ce que la PrEP entraîne une protection contre l'acquisition du VHB ? Réactivation d'un VHB à l'arrêt de la PrEP (IRIS) ?
- ✚ Alternatives au Truvada® ? Génériques, autres molécules...

Informations :

✚ AMM TRUVADA et génériques (emtricitabine-tenofovir disoproxil)

Prophylaxie pré-exposition (PrEP) :

Truvada, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle **chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination** (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Prévention de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg :

Un comprimé, une fois par jour.

Insuffisance rénale :

L'emtricitabine et le ténofovir sont éliminés par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir augmente chez les sujets insuffisants rénaux (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Adultes insuffisants rénaux :

Chez les sujets présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 80 ml/min, Truvada devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels.

	Prophylaxie pré-exposition
Insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min)	Des données limitées issues d'études cliniques sont en faveur d'une administration une fois par jour chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr de 60 à 80 ml/min. Utilisation non recommandée chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr < 60 ml/min car elle n'a pas été étudiée dans cette population (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Prise en charge de la fonction rénale en prophylaxie pré-exposition :

Truvada n'a pas été étudié chez les sujets non infectés par le VIH-1 ayant une clairance de la créatinine < 60 ml/min, par conséquent son utilisation n'est pas recommandée dans cette population. Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 60 ml/min chez tout patient recevant Truvada en prophylaxie pré-exposition, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (cf Effets indésirables, Tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par Truvada doit être envisagée chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

L'utilisation de Truvada doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique (cf Interactions). S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante avec des agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine.

Effets osseux :

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (cf Effets indésirables). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée. En cas de *Prophylaxie pré-exposition* :

Dans les études cliniques menées chez les sujets non infectés par le VIH-1, de légères diminutions de la DMO (Densité Minérale osseuse) ont été observées. Dans une étude menée chez 498 hommes, les variations moyennes de la DMO à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale allaient de -0,4 % à -1,0 % au niveau de la hanche, du rachis, du col du fémur et du trochanter chez les hommes qui ont reçu quotidiennement du Truvada en prophylaxie (n = 247) par rapport au placebo (n = 251).

Mode d'administration :

Voie orale. Il est préférable que Truvada soit pris avec de la nourriture.

Le comprimé pelliculé peut être délité dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et administré immédiatement après.

Stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1 :

Truvada n'est pas toujours efficace dans la prévention de l'acquisition du VIH-1. Le délai pour que la protection soit efficace après avoir débuté le traitement par Truvada n'est pas connu.

Truvada doit être utilisé dans la prophylaxie pré-exposition au VIH uniquement dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection au VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du risque d'infection (par exemple : usage correct et systématique de préservatifs, connaissance du statut sérologique du VIH-1, dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles).

Risque de résistance en cas d'infection par le VIH-1 non détectée :

Truvada doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont le statut sérologique du VIH est contrôlé négatif (cf Contre-indications). Pendant la prise de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition, le statut sérologique du VIH de ces sujets doit être contrôlé de nouveau à intervalles réguliers (par exemple : au moins tous les trois mois), en utilisant un test combiné antigène/anticorps.

L'utilisation de Truvada seul ne constitue pas un traitement complet de l'infection au VIH-1 et des mutations de résistance au VIH-1 sont apparues chez les sujets prenant du Truvada seul qui ont une infection au VIH-1 non détectée.

Si des symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë sont présents et si l'on suspecte des expositions récentes au VIH-1 (< 1 mois), l'utilisation de Truvada doit être retardée d'au moins un mois et le statut VIH-1 doit être reconfirmé avant de débiter le traitement par Truvada dans la prophylaxie pré-exposition.

Importance de l'observance :

L'efficacité de Truvada dans la réduction du risque d'acquisition du VIH-1 est fortement corrélée à l'observance comme cela a été démontré par les concentrations sanguines en médicament (cf Pharmacodynamie). Il doit être expliqué à intervalles réguliers aux sujets non infectés par le VIH-1 de respecter strictement le schéma posologique quotidien recommandé de Truvada.

Patients infectés par le virus de l'hépatite B ou C : Les patients infectés par le VIH-1 atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC).

La tolérance et l'efficacité de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHB ou le VHC.

NB : Etudes iPREX et Partners : protection de 48 à 60% ; monte à plus de 75% dans Partners en fonction de l'observance

RECOMMANDATIONS DE LA HAS CONCERNANT LA PREP :

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-tenofovir-disoproxil/emtricitabine-truvada-et-ses-generiques

A qui s'adresse la PrEP ?

- La PrEP est actuellement recommandée chez tous les adultes et les adolescents (≥ 15 ans) exposés à un haut risque de contracter le VIH.
- Les populations exposées à un haut risque sont, notamment :
 - **Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ou les personnes transgenres, répondant à au moins un des critères suivants :**
 - rapports sexuels anaux sans préservatif avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois,
 - épisodes d'IST dans les 12 derniers mois,
 - au moins un recours à un traitement post-exposition au VIH dans les 12 derniers mois,
 - usage de drogues lors des rapports sexuels (chemsex) ;
- **Au cas par cas, les personnes dans les situations suivantes :**
 - usages de drogues injectables avec échanges de seringues,
 - travailleurs du sexe (TDS)/prostitués avec rapports sexuels non protégés,
 - vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH.

Dans la PrEP, TRUVADA® doit être utilisé uniquement chez les personnes dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH est négatif selon un test ELISA de 4e génération. Ce test est fiable dès 6 semaines après la dernière prise de risque.

Schéma de prescription :

Le schéma de prévention par TRUVADA® validé par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est le suivant :

- Prise continue = 1 comprimé par jour.

En cas de prise continue le traitement est réputé efficace après 7 jours de prise chez les hommes et 21 jours chez les femmes. Il doit être poursuivi jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel.

Il existe un schéma alternatif avec TRUVADA® (hors AMM) :

- Prise discontinue (ce schéma ne doit pas être utilisé chez les hommes infectés par le virus de l'hépatite B). Ce schéma n'a été étudié que chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.
 - 1re prise : 2 comprimés à prendre en même temps entre 2h et 24h avant le rapport sexuel.
 - 2e prise : 1 comprimé à prendre environ 24h (+/- 2h) après la 1re prise.
 - 3e prise : 1 comprimé à prendre environ 24h (+/- 2h) après la 2e prise.
En cas de rapports répétés, poursuivre avec 1 comprimé par jour jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel.

Quel bilan initial et quel suivi ?

- La PrEP requiert un bilan et un suivi médical permettant de s'assurer de l'absence d'infection par le VIH et d'autres IST, de l'efficacité du médicament et de sa tolérance, d'accompagner les personnes afin d'améliorer l'adhésion au traitement et de réduire les risques associés à certaines pratiques sexuelles.
 - Un premier bilan, 1 mois avant la prescription de la PrEP, doit être réalisé pour détecter une infection par le VIH et/ou une autre IST, rechercher une insuffisance rénale ou une grossesse. À cette occasion, une vaccination contre les infections à VHB, le virus de l'hépatite A et le Papillomavirus peut être proposée selon le calendrier vaccinal. Il est important d'informer sur la nécessité d'éviter les conduites à risque avant le début du traitement.
 - Le jour de la prescription de TRUVADA® un nouveau bilan de confirmation (statut VIH et grossesse) est nécessaire.
 - Un suivi 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, permet de réaliser un dépistage régulier du VIH et des autres IST, de surveiller la fonction rénale et de rechercher une grossesse. Chez les adolescents, un suivi rapproché (idéalement tous les mois) doit être mis en place en raison de problèmes d'observance plus fréquents que chez l'adulte. Ce suivi devra prendre en compte la vulnérabilité spécifique des adolescents sur le plan psychologique et la confidentialité de la prise en charge.

Doc patient.e, site HAS

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_truvada_maj_avril2019.pdf

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

[\(début page\)](#)

TRUVADA

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière ou par un médecin exerçant en CeGIDD, valable un an. Renouvellement non restreint.

AMM EU/1/04/305/001 ; CIP 3400936565630 (RCP rév 02.09.2020).

Prix : 340,35 euros (30 comprimés).

Remboursement Sécurité sociale à 100 % et Collect.

Chez l'adolescent, dans l'indication « En prophylaxie pré-exposition (PrEP), associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie

sexuelle chez les adolescents à haut risque de contamination » : Remboursement Sécurité sociale à 100 % et agréé Collect uniquement chez les adolescents âgés de 15 ans et plus.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD : UCD 3400892741826 (comprimé) : **8,754 euros.**

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %.

Titulaire de l'AMM :

Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irlande. **GILEAD Sciences**

Prix des génériques tenofovir disoproxil/emtricitabine (nombreux labos) : 168,76 euros (FI/30).

Prescription INITIALE par SMIT ou CeGIDD, renouvellement non restreint après 1^{er} trimestre
La prescription doit être refaite chaque année à l'hôpital ou en CeGIDD (?)

+ **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** (University of Liverpool www.hiv-druginteractions.org) :

TRUVADA®/emtricitabine + ténofovir

Pansements digestifs, antiacides et adsorbants	↓ ténofovir/emtricitabine	Prendre à distance de 2h
Résines chélatrices (ex : cholestyramine)	↓ ténofovir/emtricitabine	Prendre à distance de 2h
Aminosides et autres médicaments néphrotoxiques	Risque de majoration de la néphrotoxicité	Risque de majoration de la néphrotoxicité

Attention au risque si insuffisance rénale et/ou fragilité osseuse

+ **EVOLUTION de la Prescription de PrEP : INITIATION et RENOUELEMENT**

30/11/2018, site ANSM ...Plus de 10 000 personnes ont initié une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada ou génériques - Point d'Information...

27/11/2019-ANSM ...Prévention du VIH : Depuis 2016, plus de 20 000 personnes ont initié une prophylaxie pré-exposition (PrEP) - Point d'Information...

2020 ...Un peu plus de 30.000 personnes étaient sous PrEP en France en juin 2020, selon le ministère de la Santé qui relève, en se basant sur des chiffres récents, "un infléchissement de la dynamique de diffusion de la PrEP du fait de la crise sanitaire" liée au Covid-19.

Site CNS : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2020/11/2020-11-27_cp_jms.pdf

Baisse de moitié des initiations PrEP pendant le confinement ? **Présentation d'EPI-PHARE à la SFLS**, PAS EVIDENT ! Baisse 47% pendant confinement MAIS augmentation de 32% avant et de 14% après, donc ??? ET proba moins d'activité sexuelle pendant le confinement, plus à risque ?, moins à risque ?... Analyse des expo aux risques pendant le confinement, expériences des CeGIDDs ?

file:///C:/Users/p019891/AppData/Local/Temp/https%20www.epi-phare.fr_app_uploads_2020_10_epi-phare_sfls_2020-10-08.pdf

Prophylaxie pré-exposition (PrEP) : EXTRAITS du rapport ANRS, partie PrEP et prévention

https://www.anrs.fr/sites/default/files/2020-07/ANRS_RapportEpidemiologieVIH2013_2018_EN.pdf

Les données de délivrance de la PrEP sont établies sur la base du Système National des Données de Santé (SNDS) qui couvre presque exhaustivement tous les régimes d'assurance maladie. Elles sont établies par EPI-PHARE par semestre. La délivrance du médicament est rapportée au département de domicile de l'assuré et détaillée par sexe, âge, taille d'agglomération, régime d'assurance maladie, région et département et selon le statut d'exercice du praticien prescripteur. Les informations sont disponibles jusqu'au 30 juin 2019 (EPIPHARE, 2019). Il existe un gradient régional dans la diffusion de la PrEP. Soutenue par le déploiement de l'étude ANRS-Prévenir, l'Île-de-France, et les Parisiens en particulier, ont bénéficié plus tôt et plus fortement de la PrEP: ils représentent encore respectivement 45 % et 29 % des assurés sous PrEP. Dans les régions Nouvelle-Aquitaine et Auvergne-Rhône-Alpes, l'évolution lente puis accélérée des initiations s'est également produite, mais proportionnellement à leur population, la PrEP y reste moins diffusée qu'en Île-de-France. L'amélioration de l'accessibilité est aussi traduite par l'accroissement de 17 % à 20 % des bénéficiaires de PrEP résidant dans les agglomérations de moins de 50000 habitants.

Selon les données du SNDS (Système National des Données de Santé), les bénéficiaires de la PrEP sont quasi exclusivement des hommes (97 %), jeunes, avec une lente tendance à un rajeunissement au cours du temps : l'âge médian de 36 ans (IQR: 29-44) au premier semestre 2017 est passé à 34 ans en 2019 (IQR: 27-44) (**tableau 15, p.30**).

En Île-de-France, les données de l'Inter-COREVIH sur les facteurs d'exposition confirment la part majeure des HSH (96 % en 2017 et 93 % en 2018). On observe de très légères progressions pour les personnes trans et les travailleur.ses du sexe (qui représentent des groupes peu nombreux en population), tandis que les hommes et femmes nés en Afrique subsaharienne (qui représentent une part majeure de l'épidémie VIH) ne comptent que pour 2 % des usagers de PrEP en 2018 (**tableau 18, p.31**).

Les résultats de l'enquête EMIS (European MSM Internet Survey, étude européenne menée dans 50 pays, dont la France, réalisée entre fin 2017 et début 2018 via des bannières sur les messageries de rencontres les plus utilisées) permettent d'évaluer le besoin de PrEP au regard des indications de PrEP et les caractéristiques de ces hommes HSH comparées à celles des HSH usagers de la PrEP. Dans l'échantillon France d'EMIS (7 965 participants), parmi les hommes éligibles à la PrEP qui représentent 35 % de l'échantillon des hommes non diagnostiqués pour le VIH, 86 % la connaissent et 50 % souhaiteraient l'utiliser. Par comparaison avec les usagers de PrEP, ceux qui la souhaitent sont plus jeunes, plus souvent bisexuels, moins ouvertement gays, vivent plus souvent en zone rurale, sont moins à l'aise avec la prévention, moins informés de l'effet préventif du traitement et vivent plus souvent dans des départements où les services d'accès à la PrEP sont moins nombreux (Annequin, 2020). Ces résultats suggèrent la multiplicité et l'intrication des obstacles à la PrEP tant du côté du vécu de l'homosexualité, du rapport à la prévention que de l'accessibilité physique de la PrEP.

THC THERAPEUTIQUE

Pour qui ? Pour quoi ? Pour quand ?

https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042410284?tab_selection=all&searchField=ALL&query=cannabis+therapeutique+decret&page=1&init=true

3000 patients max, début mars 2021 max, médecins volontaires

Patients :

Indications retenues pour la phase expérimentale en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirable) des thérapeutiques médicamenteuses ou non accessibles et notamment des spécialités à base de cannabis ou de cannabinoïdes déjà disponibles en tenant compte des recommandations de bonnes pratiques : douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles, certaines formes d'épilepsie pharmaco résistantes, dans certains symptômes rebelles en oncologie (tels que nausées, vomissements, anorexie...), dans les situations palliatives, dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/(offset)/2)