

PROPHYLAXIE PRE EXPOSITION du VIH par Ténofovir disoproxil/Emtricitabine

Dr Claire PINTADO

Maladies Infectieuses

Hôpital Saint Louis

Laure DEVILLE

Pharmacien

Pharmacie (Dr I. Madelaine)

Hôpital Saint-Louis

EPIDEMIE du VIH en 2016

➤ Dans le MONDE:

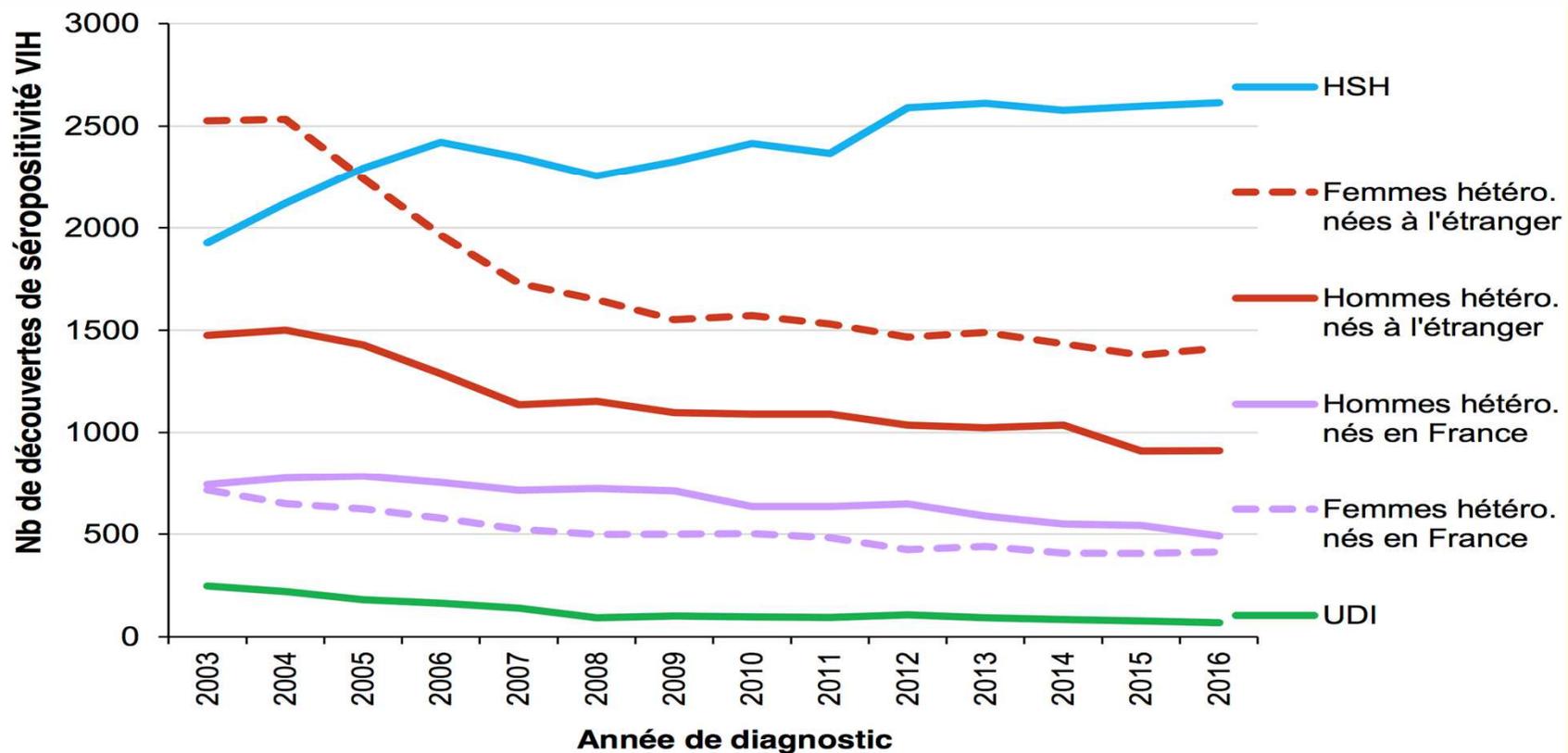
- 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH,
- 1,8 million de personnes nouvellement infectées par le VIH, **soit 5000 personnes/ jour**
- 1 million de personnes sont mortes de maladies liées au sida

➤ En FRANCE:

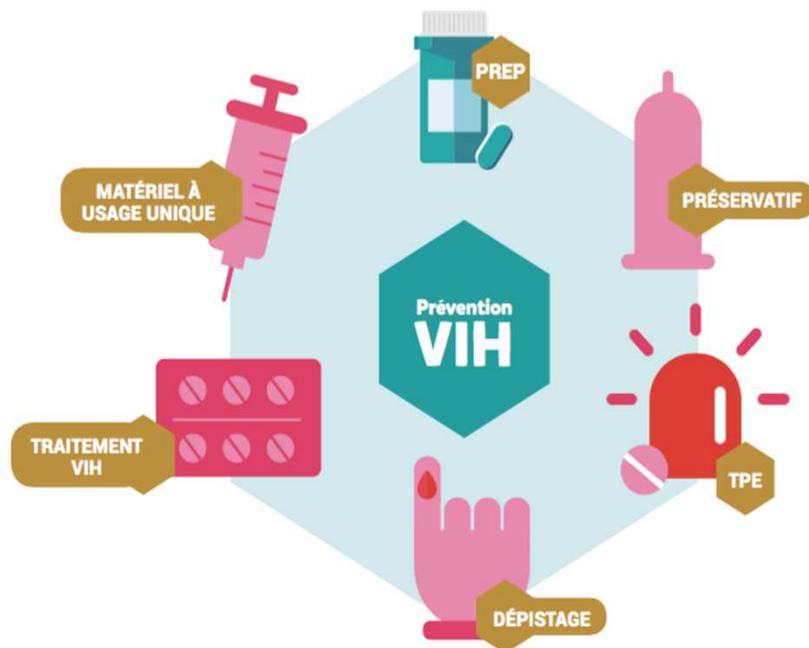
- 153 000 personnes vivant avec le VIH
- 25 000 personnes ignorent leur séropositivité
- 6 003 personnes nouvellement infectées par le VIH
- 2 principaux groupes à risques: HSH 43% et Hétérosexuels nés à l'étranger 38% des nouvelles infections.

EPIDEMIE VIH en France en 2016

Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination
et par lieu de naissance, France, 2003-2016
(Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/06/2017, SpFrance)



LUTTE CONTRE L'ÉPIDÉMIE VIH: La Prévention combinée



Nouvelles recommandations :
+ NOTIFICATION AUX PARTENAIRES
+ MEDIATION en SANTE

La PreP dans les Essais

Population	Essais	Antirétroviral Mode d'administration	Réduction de l'incidence du VIH	Résultats sous groupes « OBSERVANTS »
HSH / Transgenre	- iPrEX - PROUD - IPERGAY	TDF/FTC oral 1/j vs placebo TDF/FTC oral 1/j vs bras différé TDF/FTC à la demande vs placebo	44% 86% 86%	Réduction de l'incidence du VIH de 85 à 92% selon les
Hommes et femmes hétérosexuels	- Partners PrEP - TDF 2	TDF oral 1/j vs placebo TDF/FTC oral 1/j vs placebo	63 - 75% 62%	études chez les HSH et chez les hommes et femmes hétérosexuels
Femmes	- CAPRISA - FACTS - FEM-PREP - VOICE	TDF gel à la demande vs placebo TDF gel à la demande vs placebo TDF/FTC oral 1/J vs placebo TDF oral / gel 1/J vs placebo	39% 0% 6% -49% -15%	EFFICACITE=OBSERVANCE
Usagers de drogues injectables	- BTS	TDF oral 1/J vs placebo	49%	

TDF/FTC= ténofovir disoproxil/emtricitabine = Truvada®

TDF= ténofovir disoproxil= Viread®

PreP dans les Essais

- * Essai IPERGAY phase ouverte: **Réduction de l'incidence du VIH de 97%**
- * Bonne tolérance de la PreP avec très peu d'arrêt pour effets secondaires.
- * Pas d'augmentation des conduites à risque et pas d'augmentation significative des IST chez des personnes déjà à haut risque.
- * Rares cas de sélection de mutations de résistance du VIH sous PreP: uniquement observés chez des personnes présentant une primo-infection non reconnue à l'initiation de la PreP du fait de la «fenêtre sérologique».

→ Intérêt de la surveillance rapprochée de la sérologie VIH au début de la PreP (M1)

La PreP dans la vraie vie

- * Efficacité de la PreP dans la vraie vie > efficacité dans les essais.
- * étude de modélisation: **taux d'efficacité estimé de 99 %.**
- * 4 cas de séroconversion VIH sous PreP dans le monde:
 - 2 cas contaminés par des patients VIH+ non contrôlés sous traitement et ayant un virus résistant au TDF et/ou FTC.
 - 2 cas dont l'analyse a révélé à posteriori qu'ils étaient déjà contaminés à l'initiation de la PreP.
(Ces 4 patients ayant ont été mis sous trithérapie antirétrovirale rapidement avec contrôle virologique parfait)

La PreP dans la vraie vie

* Controverse sur l'augmentation des IST:

- Augmentation des IST depuis 2000 (avant la PreP).
- Augmentation des IST : pas d'impact sur efficacité de la PreP.
- Etude du CDC: l'incidence des IST diminue en augmentant la fréquence des dépistages chez les personnes à haut risque.

ex: Royaume Uni, 2016: ↑ des tests de dépistage des IST a permis une ↓24% de l'incidence des infections à Gonocoque.

→ Le suivi médical régulier lors de la PrEP permet:

- un dépistage plus fréquent des IST (/3mois),
- un traitement plus précoce du patient et de ses partenaires
- peut-être de diminuer l'incidence des IST à long terme (A évaluer)

La PreP dans la vraie vie

- * Diminution de l'épidémie du VIH depuis la mise en place de la PreP:
 - San Francisco: ↓ **49%** des nouveaux cas de VIH entre 2012-2016.
 - Région de Sydney: ↓ **30%** des nouveaux cas de VIH en 2 ans.
 - Londres : ↓ **40-50%** des nouveaux cas de VIH chez les HSH entre 2015 et 2016 (2 plus grandes cliniques de santé sexuelle).
 - France: données épidémiologiques fin 2016, seulement 3000 personnes sous PreP → insuffisant pour avoir un impact sur la dynamique des nouvelles contaminations.
- * Coût-efficacité de la PreP démontré (/coût de la prise en charge d'un patient séropositif)

→ La PreP est un outil complémentaire primordial dans la prévention combinée, en attendant le vaccin contre le VIH

Indications de la PreP

- * La PrEP est actuellement recommandée chez tous les **adultes exposés à un haut risque de contracter le VIH**, dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH est **négatif selon un test ELISA de 4^e génération**.
- * 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

Contre Indications de la PreP

- * **Séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue**
- * **Présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH**
- * **Troubles rénaux avec clairance de la créatinine < 60 ml/min**
- * **Allaitement (manque de données de pharmacovigilance)**
- * **Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit.**
- * **Pour les personnes porteuses du virus de l'hépatite B: contre indication du schéma à la demande.**

Ténofovir disoproxil/Emtricitabine

- * **Seul médicament autorisé en France pour la PrEP.**
- * **Remboursé à 100 % par la sécurité sociale dans le cadre de la PrEP**
- * **2 médicaments antirétroviraux en un seul cp**


**Emtricitabine
(FTC)** + **Fumarate de Ténofovir
disoproxil (TDF)**

Cadre réglementaire

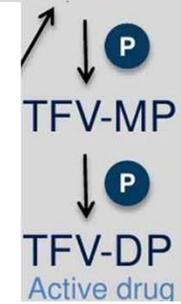
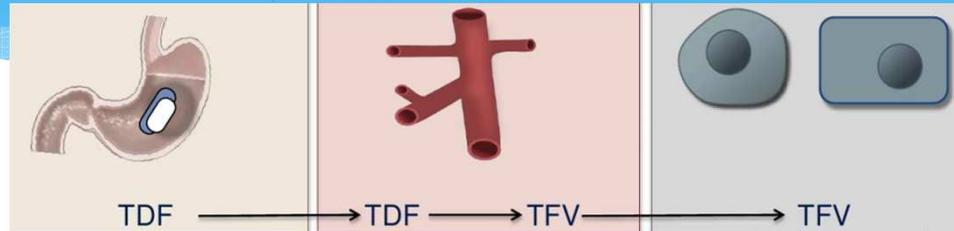
- * ***De janvier 2016 à février 2017*** : Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour la PrEP
- * ***Depuis mars 2017***:
 - * Autorisation de Mise sur le Marché de cette association en prévention du VIH
 - * Remboursement intégral par la sécurité sociale dans le cadre de la PrEP

Mode d'action

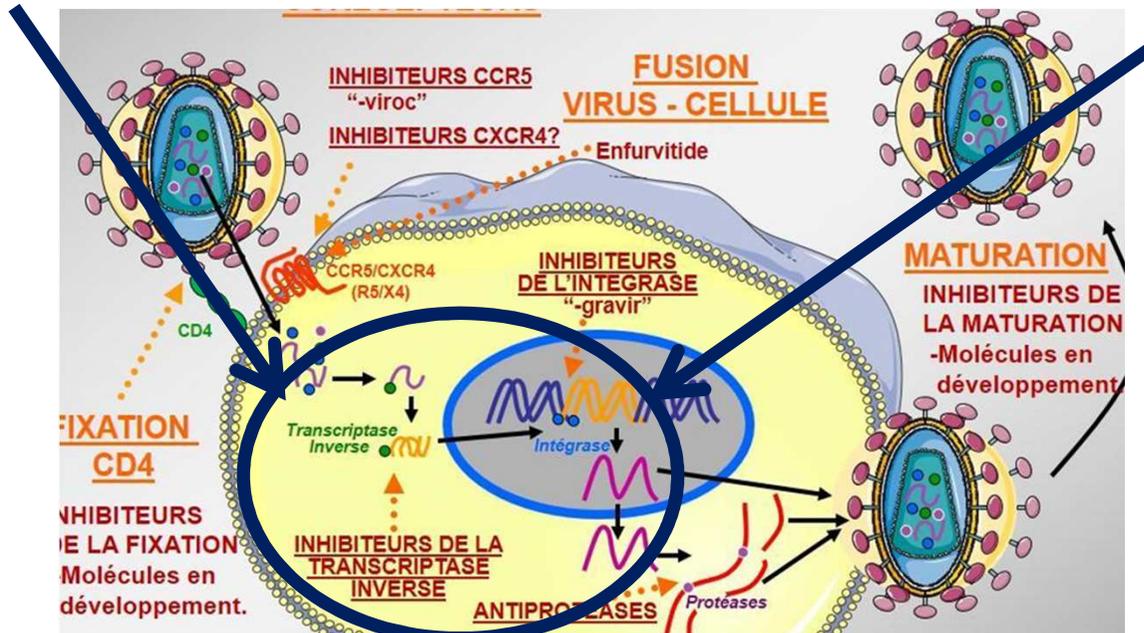
2 inhibiteurs de la transcriptase inverse

Emtricitabine (FTC) +

Fumarate de Ténofovir disoproxil (TDF)

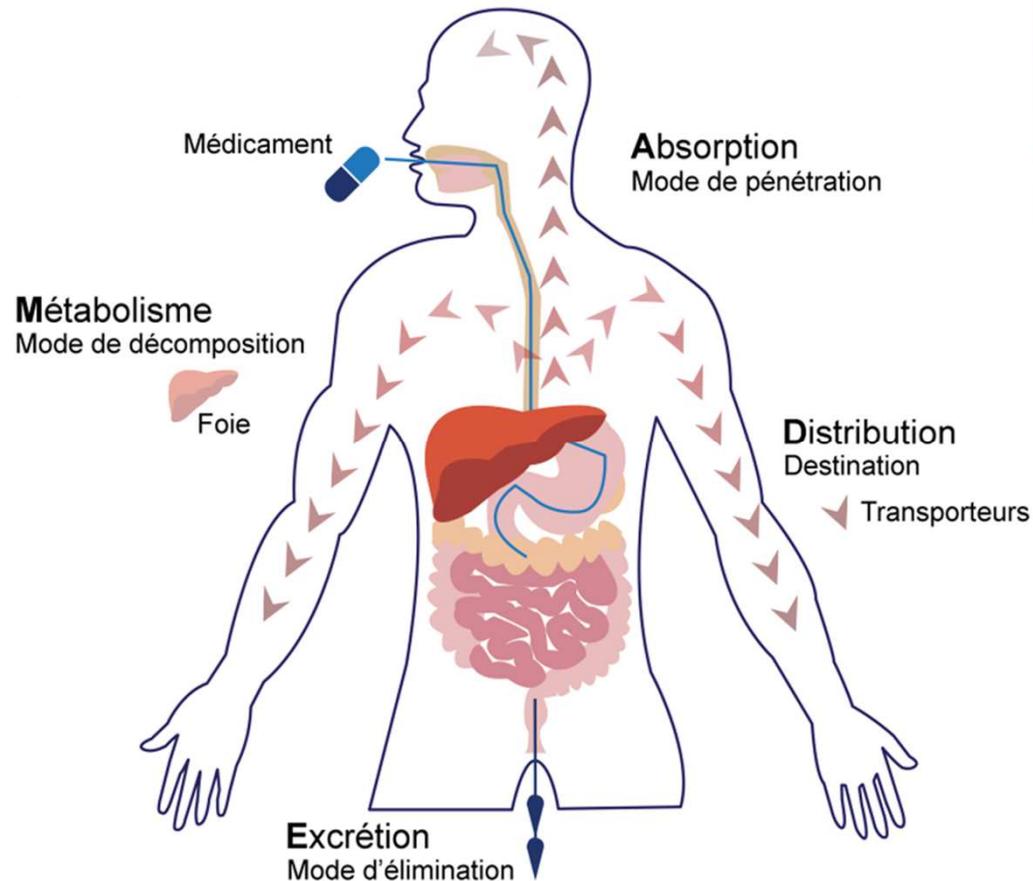


Emtricitabine triphosphate



Pharmacocinétique

Emtricitabine (FTC) + Fumarate de Ténofovir disoproxil (TDF)



A

Rapide

C_{max} en 30 min à 3 h

ASC et C_{max}
augmentées si prise
concomitante de
nourriture

Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tenofovir and emtricitabine in blood, saliva and rectal tissue: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial

Julien Fonsart¹, Sentob Saragosti², Milad Taouk³, Gilles Peytavin⁴, Lane Bushman⁵, Isabelle Charreau⁶, Allan Hance², Lauriane Goldwirt⁷, Stéphane Morel⁸, Fabrizio Mammano², Bénédicte Loze³, Catherine Capitant⁶, François Clavel², Nadia Mahjoub⁹, Laurence Meyer⁶, Peter L. Anderson⁵, Constance Delaugerre^{2,9} and Jean-Michel Molina^{2,3,*}

¹Department of Biochemistry, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ²INSERM U941, Paris, France; ³Department of Infectious Diseases, Hôpital Saint-Louis, AP-HP and University of Paris Diderot, Paris Sorbonne Cité, France; ⁴Department of Pharmacology, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France; ⁵University of Colorado, Denver, CO, USA; ⁶INSERM SC10, Villejuif, France; ⁷Department of Pharmacology, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ⁸AIDES, Pantin, France; ⁹Department of Virology, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, University of Paris Diderot, Paris, France

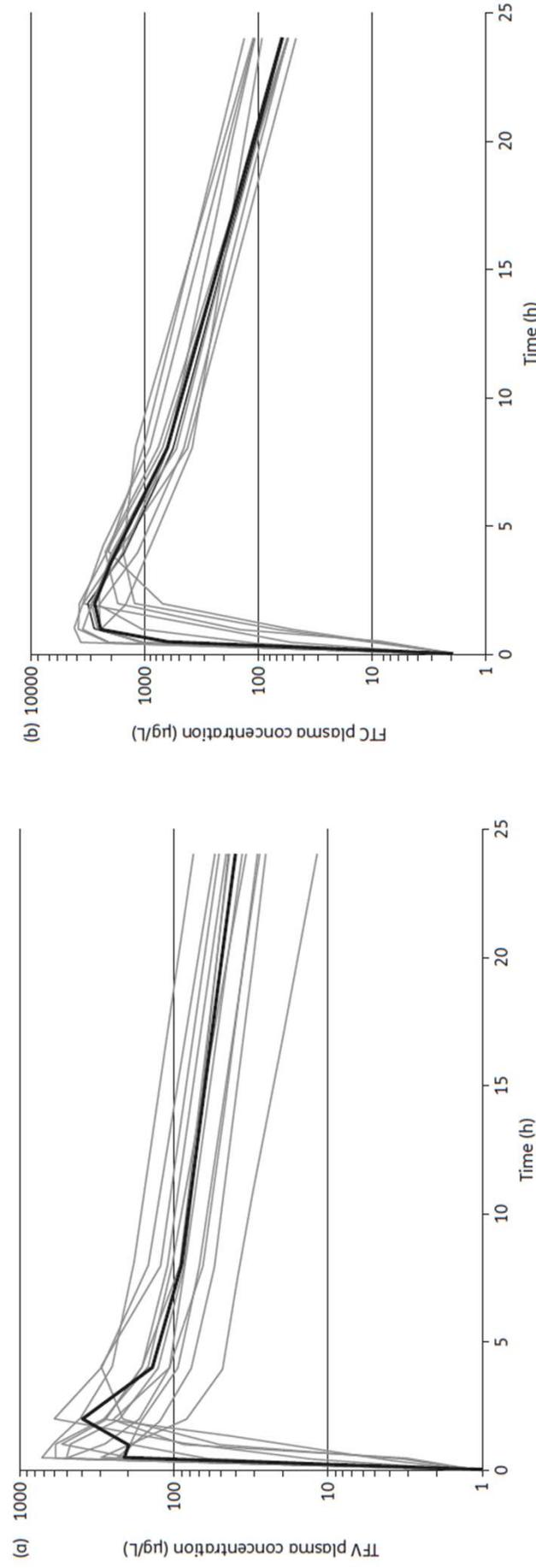
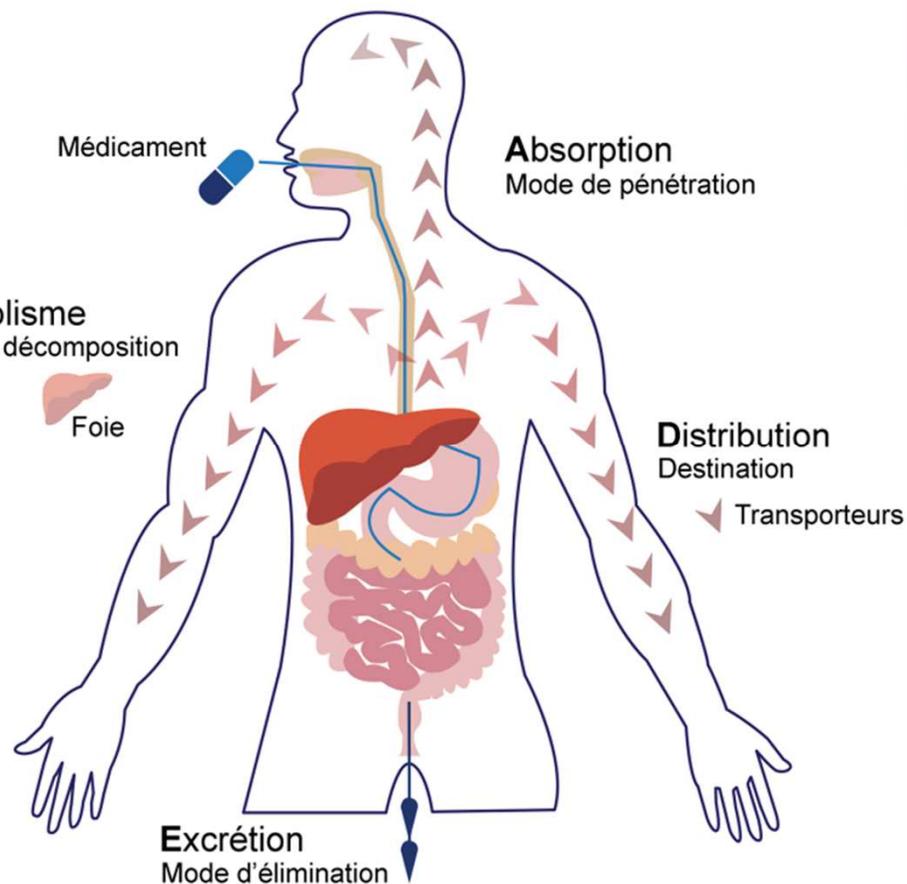


Figure 1. Concentration–time curves of tenofovir (TFV) (a) and emtricitabine (FTC) (b) in plasma following a single oral dose of 600 mg tenofovir disoproxil fumarate/400 mg emtricitabine in 12 healthy participants. Data from individual participants are shown, as well as medians.

Pharmacocinétique

Emtricitabine (FTC) + Fumarate de Ténofovir disoproxil (TDF)



A

Rapide

C_{max} en 30 min à 3 h

ASC et C_{max} augmentées si prise concomitante de nourriture

D

Large diffusion dans les tissus

M

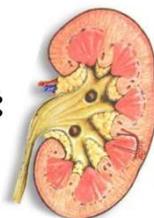
Limité

Oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide

E

Rénale principalement
Retrouvées dans les urines:

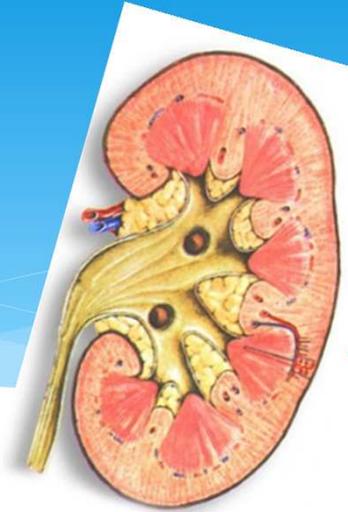
- 86 % dose FTC
- 70-80 % dose TDF



Temps de 1/2 vie

- FTC : 10 h
- TDF : 12-18 h

Elimination principalement rénale



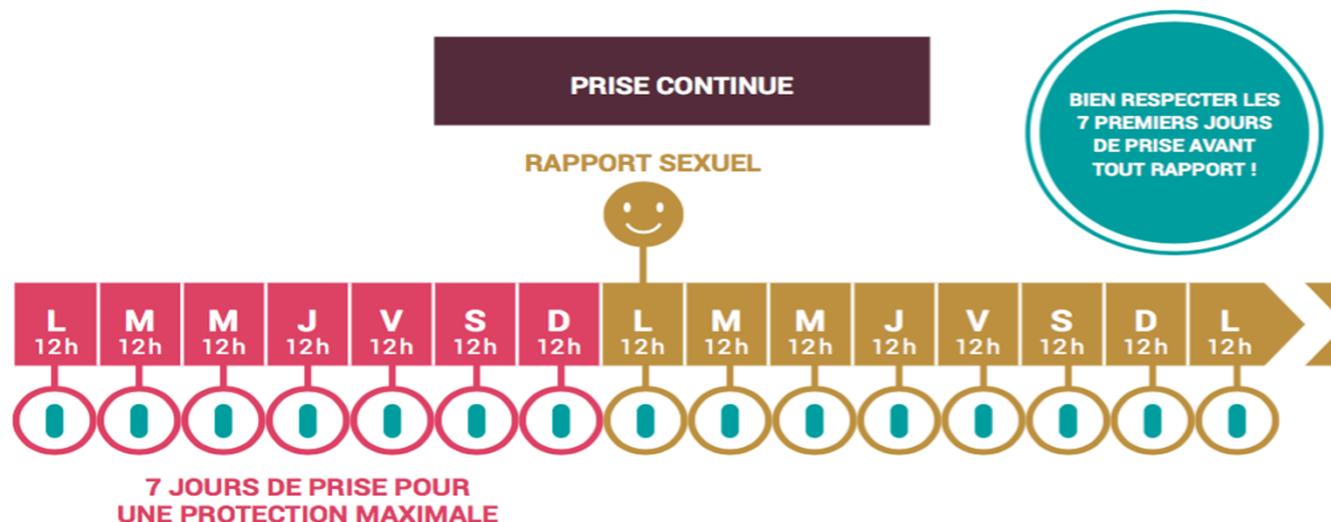
Clairance créatine < 60 ml / min

**Surveillance de la créatinémie à chaque visite
soit**

- J0
- M1
- M3
- Tous les 3 mois

Schéma de prise de la PreP: en continu

Validé pour les HSH/transgenre, Hommes et femmes Hétérosexuels

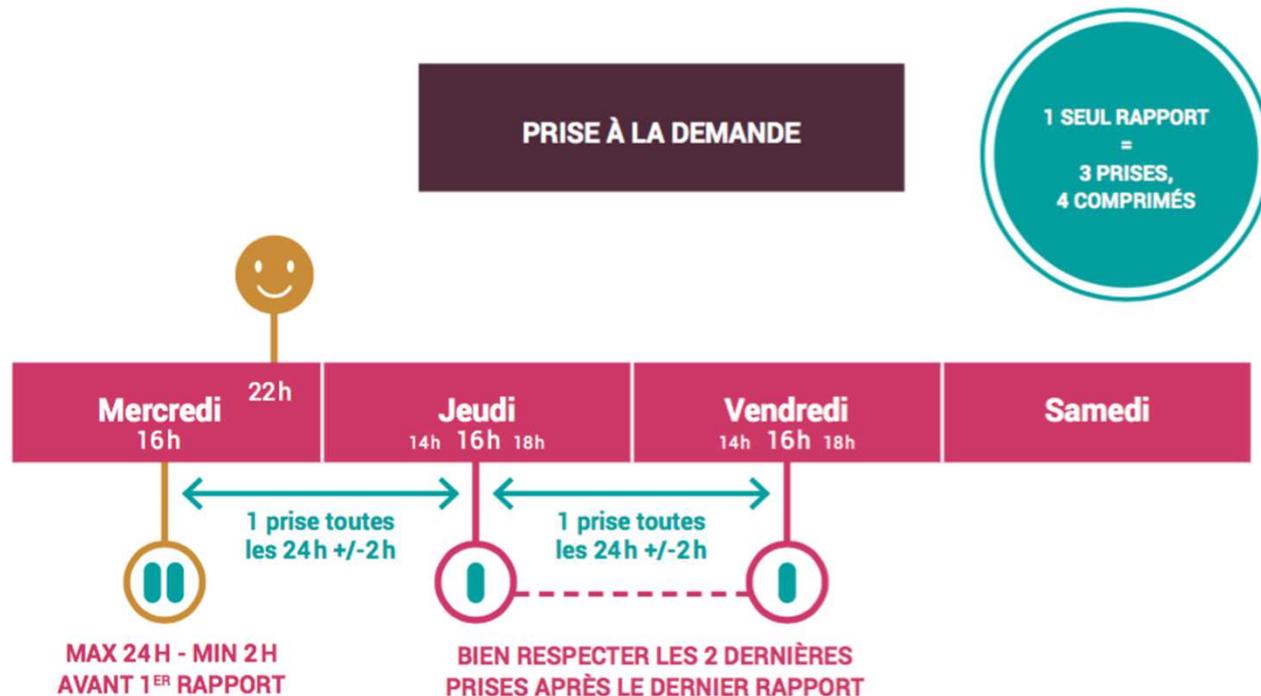


Si vous désirez arrêter de prendre la Prep en continu, l’OMS recommande de continuer à prendre un comprimé par jour pendant sept jours après le dernier rapport sexuel.

Schéma de prise de la PreP

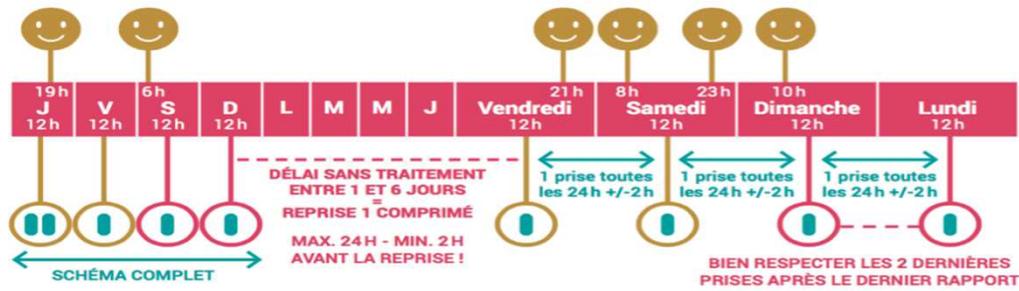
« à la demande »

- Non validé chez les Femmes
- Contre-indiqué chez les personnes porteuses du virus de l'hépatite B (Antigène HbS+).

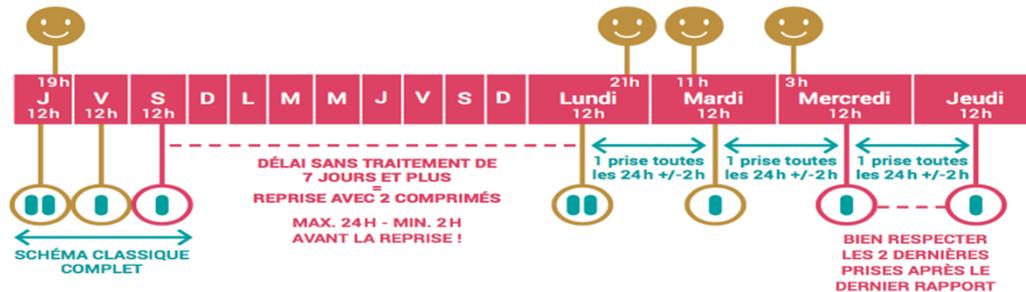


« à la demande »

REPRISE D'UNE ACTIVITÉ SEXUELLE MOINS DE 7 JOURS APRÈS LE DERNIER COMPRIMÉ

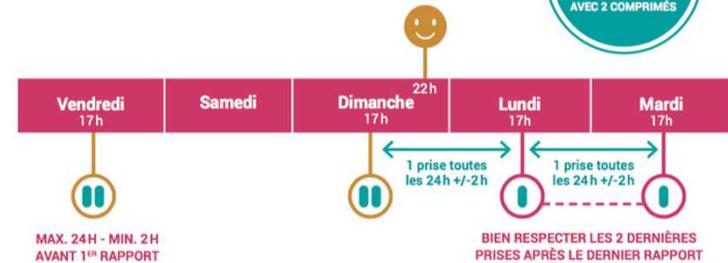


REPRISE D'UNE ACTIVITÉ SEXUELLE 7 JOURS APRÈS LE DERNIER COMPRIMÉ



PRISE INCOMPLÈTE

SI LE SCHÉMA INITIAL N'EST PAS COMPLET À LA DERNIÈRE PRISE, REPRENDRE AVEC 2 COMPRIMÉS



Questions fréquentes sur le schéma de prise de la PreP

- * Schéma « simplifié » chez les hommes :

Débuter par 2 cp dans les 24h à 2h avant les RS. Puis chaque jour à la même heure. Interruption 48h après dernier RS à risque.

- * Observance:

- En continu : 4 cp / semaine suffisant.

- A la demande :

- Délai incompressible pour la 1ère prise < 2h avant RS.
- Souplesse possible pour les prises à H24 et H48 si décalage ou 1 oubli.

- * Doute sur inobservance autour d'un RS à risque : TPE.

Effets indésirables

Très fréquents ($> 1/10$)	Fréquents [$> 1/100 - < 1/10$]	Peu fréquents [$>1/1000 - < 1/100$]	Rares [$> 1/10\ 000 - < 1/1000$]
Céphalées	Insomnie	Augmentation de la créatinine	Insuffisance rénale
Vertiges	Rêves anormaux	Protéinurie	
Diarrhées	Douleurs abdominales	Tubulopathie rénale proximale / syndrome de Fanconi	
Vomissements	Réaction allergique	Pancréatite	
Nausées	Neutropénie	Augmentation des transaminases	Ostéomalacie
Asthénie	Eruptions vésiculo-bulleuse, pustuleuses, maculopapuleuses	Anémie	
Hypophosphatémie	Rash, prurit		

Troubles rénaux: réversibles à l'arrêt du traitement dans la plupart des cas => surveillance

Contre-indications



- **Hypersensibilité**
- **Autres médicaments contenant FTC ou TDF ou ténofovir alafénamide**

Pour les présentations contenant du lactose : Intolérance au lactose ou galactose

Interactions médicamenteuses

Mises en garde et précautions d'emploi

Médicaments néphrotiques:

- AINS (*Ibuprofène...*)
- Antibiotiques : aminosides (*tobramycine, gentamicine*), *vancomycine*,
- Antifongiques: *amphotéricine B*
- *Pentamidine*

- Adéfovir disiprovil (HEPSERA®)

- Antiviraux à action directe (anti VHC):
 - *sofosbuvir / velpastavir (EPCLUSA®)*
 - *Sofosbuvir / Ledipasvir (HARVONI®)*

Surveillance fonction rénale



Pansements gastriques
Charbon activé

A prendre à distance

Absence d'interactions

- Traitements hormonaux
- Contraceptifs oraux
- Millepertuis
- Psyllium



- Alcool
- Drogues récréatives



Deshydratation et
observance

Modalités de prescription et dispensation

Déjà en vigueur depuis 2009 pour les médicaments génériques, l'obligation de prescription en DCI est applicable à l'ensemble des médicaments depuis le 1er janvier 2015.

Prescription initiale et annuelle par

- ✓ Services hospitaliers en charge du VIH
- ✓ Centres gratuits d'information, de dépistage et diagnostic (Cegidd)
- ✓ Centre de santé sexuelles

Renouvellement possible par médecins généralistes

Dispensation

- en pharmacies hospitalières ayant une activité de rétrocession
- en pharmacies de ville



Quelles présentations ?

- * **Princeps : TRUVADA®**
- * **Génériques : EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL 200 MG / 245 MG**
 - * MYLAN
 - * TEVA
 - * BIOGARAN
 - * EG Labo
 - * KRKA
 - * ZENTIVA

Médicaments génériques : définition

Expiration d'un brevet d'un médicament princeps au bout de 20 ans
(couvrant aussi la période de réalisation des études réalisées chez l'animal et chez l'homme ainsi que le délai d'obtention de l'AMM soit environ 10 ans depuis la commercialisation)



Générique

Copie du médicament princeps

Il contient la **même quantité de principe actif** que le princeps

Il est de la **même forme pharmaceutique** que le princeps

Il possède la même biodisponibilité donc la **même efficacité** dans l'organisme

```
graph TD; A[Si refus du générique par le patient, ne souhaite que demande le médicament princeps] --> B[Comme le prévoit la loi*, le patient paie le médicament]; B --> C[Remboursement ensuite en intégralité par sa Caisse d'Assurance Maladie];
```

Si refus du générique par le patient, ne souhaite que demande le médicament princeps

Comme le prévoit la loi*, le patient paie le médicament

*Article L 162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale

Remboursement ensuite en intégralité par sa Caisse d'Assurance Maladie

Princeps et génériques : présentations

EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL

Comprimés

TRUVADA®

19 mm x
8,5 mm



MYLAN

19,8 mm x
9 mm



EG Labo

19,3 mm x
8,8 mm

bleu

KRKA

20 mm x
10 mm

bleu

ZENTIVA

19,35 mm
x 9,75 mm

bleu

TEVA

18 mm x 10
mm

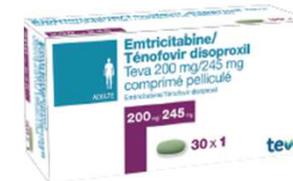


BIOGARAN

19,3 mm x
8,8 mm

bleu

Conditionnement
Flacons /
Blisters
primaire



Prix ville
d'1 boîte
de 30 cp

346,25 €

176 €

Flacons: conservation 30 jours
après ouverture

Princeps et génériques : excipients

TRUVADA	MYLAN	EG Labo	KRKA	TEVA	BIOGARAN	ZENTIVA
Lactose monohydraté	Lactose monohydraté	Lactose monohydraté	Lactose monohydraté		Lactose monohydraté	
Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline,	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline	Cellulose microcristalline,	Cellulose microcristalline
Amidon pré-gélatinisé	Magnésium stéarate	Amidon de maïs modifié,	Amidon pré-gélatinisé,	Hyprolose	Amidon de maïs	Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium	Silice colloïdale anhydre,	Magnésium stéarate	croscarmellose sel de Na,	Sodium stéarylfumarate	Croscarmellose	Talc
Croscarmellose sodique, (sans gluten).	fer rouge oxyde titane	croscarmellose sel de Na,	Sodium stéarylfumarate,	Hypromellose, Mannitol,	Sel de Na, Magnésium stéarate	Silice hydrophobe colloïdale
	Dioxyde, bleu brillant laque		acide stéarique	Poly(alcool vinylique) – partiellement hydrolysé	Alcool polyvinylique, macrogol 4000	Stéarate de magnésium
	Aluminique, fer jaune oxyde		Hypromellose, titane dioxyde, macrogol	Dioxyde de titane	Talc	Poly(alcool vinylique)
	Pelliculage: hypromellose, triacétine		indigotine laque aluminique	Macrogol 3350	Titane dioxyde, indigotine laque aluminique	Dioxyde de titane
				Talc		Macrogol
				Laque aluminique d'indigotine		Talc
				Oxyde de fer jaune		Laque aluminique d'indigotine (E132)

Consultation de prévention du VIH à l'hôpital Saint Louis

- * **Pluridisciplinaire:** secrétaires, infirmières, médecins, accompagnateurs communautaires, pharmaciens.

- * **La consultation médicale (J0, M1, M3 et /3 mois):**
 1. Evaluer prises de risque du VIH et des IST
 2. Evaluer les connaissances et la prise de la PreP
 3. Examen clinique
 4. Prévention des IST
 5. Réduction des risques
 6. Analyse des examens biologiques
 7. Ordonnances

Consultation médicale

1. Evaluer prises de risque du VIH et des IST:

- Pratiques sexuelles: nombre de partenaires, connaissance du statut VIH des partenaires réguliers/occasionnels, conditions d'utilisation du préservatif, lieux fréquentés, pratiques « hard sex »...
- Chemsex: conséquences sur les prises de risque sexuels
- Sexualité « subie »
- ATCD d'IST
- ATCD TPE

→ Corriger les fausses représentations de ressenti des prises de risque

Consultation médicale

2. Evaluer

- Connaissances sur la PreP
- Connaissance et observance des schémas de prise
- Tolérance

→ Adapter prise de PreP aux besoins du patient

3. Examen clinique : Recherche de signes de primo-infection VIH et signes d'IST.

4. Prévention des IST bactériennes: préservatifs, gants, protection des jouets sexuels.

Prévention des IST virales: vaccinations VHA, VHB, HPV, Proctologue.

Penser aux doses de rappel et contrôle des anticorps VHA et VHB

Consultation médicale

5. Réduction des risques liés aux addictions drogues/sexe

drogues utilisées, date début, rythme, voies d'administration, partage de matériel, conséquences sur les prises de risque sexuels, conséquences générales.

→ prévention de la transmission du VHC,

→ orientation: psychologue, sexologue, addictologue, ETP.

Réduction des risques associés et pouvant impacter l'utilisation de la PreP:

- Identifier FDR de troubles rénaux: ATCD de maladie rénale, HTA, diabète, AINS, drogues, poppers, compléments protéinés, stéroïdes anabolisants, déshydratation.
- Identifier FDR osseux: ATCD de maladie osseuse (fracture spontanée)
- Identifier FDR de troubles hépatiques: paracétamol, alcool, drogues, anabolisants.

Consultation médicale

6. Analyse des examens biologiques

A chaque visite: créatinine, ALAT, sérologies VIH, syphilis, VHC, (VHA, VHB), PCR gono/chlam 3 sites; datant de ≤ 15 jours.

En cas de séroconversion VIH:

- Remplir et envoyer une fiche de déclaration de séroconversion au:
 - Centre National de Référence du VIH (CNRVIH), Hôpital Saint-Louis, Paris (marie-laure.chaix@aphp.fr) et
 - CRPV dont vous dépendez.
- Déclaration obligatoire d'infection à VIH

Consultation médicale

7. Ordonnances

Ténofovir/Emtricitabine 1 cp/j même si schéma à la demande (AMM)

- Biologie pour prochaine consultation
- Vaccins, traitement des IST.

Liens utiles

- Sites internet: ANSM, CNS, ANRS, vaccins.net, sexosafe.fr, sites des associations de lutte contre le SIDA, ...
- Liste des sexologues (Inter-COREVIH)
- Appli: AT-PreP, Medisafe®

Merci de votre attention

