

# EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL

MMR00026 – V2 - 08/2018

Informations importantes concernant le bon usage de  
L'EMTRICITABINE / TÉNOFOVIR DISOPROXIL\* dans  
l'indication «prophylaxie pré-exposition (PrEP)» au VIH

## DOCUMENT DESTINÉ AU MÉDECIN PRESCRIPTEUR

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil sous l'autorité de l'ANSM. MMR00026 – V.2 - 08/2018.

Dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition (PrEP), pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et adolescents à haut risque de contamination selon un schéma continu (1 comprimé / jour).

Cette AMM est basée sur des essais cliniques menés hors Europe avec Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil en continu chez des Hommes ayant des relations sexuelles avec des Hommes (HSH) à haut risque de d'infection par le VIH-1 et chez des couples hétérosexuels sérodifférents.

**NB : De manière générale, toutes les informations fournies dans ce document concernent l'adulte et l'adolescent. Certaines informations plus spécifiques à l'adolescent sont signalées dans le document.**

\*Ce document concerne les médicaments à base d'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil : TRUVADA 200mg / 245 mg, comprimé pelliculé et les génériques correspondants. A ce jour, certains génériques ne disposent pas de l'indication PrEP. Pour plus d'information, consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

# SOMMAIRE

- **INFORMATIONS-CLÉS CONCERNANT LE BON USAGE DE L'EMTRICITABINE / TÉNOFOVIR DISOPROXIL DANS LA PrEP ..... 2**
- **FACTEURS PERMETTANT D'IDENTIFIER LES SUJETS À HAUT RISQUE D'ACQUISITION DU VIH-1 ..... 3**
- **RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉSISTANCE AU VIH-1 EN CAS D'INFECTION VIH-1 NON DÉTECTÉE ..... 4**
- **TOXICITÉ RÉNALE ASSOCIÉE À L'EMTRICITABINE / TÉNOFOVIR DISOPROXIL ..... 6**
- **UTILISATION DE L'EMTRICITABINE / TÉNOFOVIR DISOPROXIL EN PrEP PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT ..... 8**
- **MODALITÉS DE SÉCURISATION DE L'INITIATION DU TRAITEMENT EN CONSULTATION HOSPITALIÈRE / CeGIDD NON HOSPITALIER ..... 8**

## INFORMATIONS-CLÉS CONCERNANT LE BON USAGE DE L' EMTRICITABINE / TÉNOFOVIR DISOPROXIL DANS LA PrEP :

- L'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez les sujets dont le statut sérologique du VIH est contrôlé négatif.
- Il importe de bien signaler à la personne concernée que la PrEP n'est pas toujours efficace dans la prévention de l'acquisition du VIH-1 et doit donc être utilisé uniquement dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée, avec notamment la promotion de l'usage du préservatif, qui protège non seulement du VIH mais également des autres infections sexuellement transmissibles. Par ailleurs, il est important de bien préciser à la personne consultant pour une PrEP d'adapter ses mesures de protection étant donné que le délai pour l'obtention de l'efficacité protectrice optimale de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil, après le début du traitement, n'est pas connu et peut être de plusieurs jours..
- Ne pas débuter (ou reprendre) la PrEP s'il existe des signes ou symptômes d'infection aiguë au VIH (sauf si les tests prouvent que le sujet est séronégatif). Dans ce cas, l'utilisation de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil doit être retardée d'un mois et le statut VIH-1 doit être reconfirmé avant de débuter la prise de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil.
- De façon générale, afin de sécuriser les modalités d'initiation de la PrEP lors de la consultation hospitalière / CeGIDD (Centres Gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles) non hospitalier, une nouvelle consultation hospitalière est recommandée à la fin du 1<sup>er</sup> mois de prise de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil pour, notamment, confirmer la séronégativité au VIH-1, contrôler la fonction rénale, vérifier l'observance et informer de nouveau sur les méthodes de prévention et de réduction du risque du VIH. Des mutations de résistance au VIH-1 ont été rapportées chez les sujets ayant pris de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans l'indication PrEP alors qu'ils avaient une infection VIH-1 non détectée.
- Pendant la PrEP, le statut sérologique du VIH des personnes traitées doit être contrôlé de nouveau à intervalles réguliers et fréquents (au moins tous les trois mois), en utilisant un test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération combiné antigène/anticorps. Il doit être expliqué aux sujets non infectés par le VIH-1 de respecter strictement la prise quotidienne de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil.
- En cas de séroconversion, une fiche de déclaration de séroconversion doit être remplie et envoyée en parallèle au Centre National de Référence du VIH (CNR-VIH), Hôpital Saint-Louis, Paris ([marie-laure.chaix@aphp.fr](mailto:marie-laure.chaix@aphp.fr)) et au CRPV dont vous dépendez. Une déclaration obligatoire d'infection à VIH doit également être faite.
- Dans la mesure où le renouvellement de la prescription de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans l'indication PrEP peut être réalisé par un médecin généraliste, un courrier de liaison est mis à disposition des médecins spécialistes hospitaliers et en CeGIDD pour garantir la continuité du suivi du sujet. Ce courrier insiste sur la nécessité de contrôler au moins tous les trois mois la sérologie VIH et de maintenir un suivi rénal.

### Chez l'adulte :

- Ne pas prescrire l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil chez les adultes non infectés présentant une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 60 ml/min.

### Chez l'adolescent :

- L'utilisation de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP chez l'adolescent doit être étudiée avec attention et au cas par cas, en considérant l'aptitude, la compréhension de l'individu quant à la nécessité de l'observance au traitement pour qu'il soit efficace, et quant au risque d'être contaminé par d'autres infections sexuellement transmissibles.
- L'observance au traitement s'est révélée plus faible chez les adolescents et jeunes adultes que chez les adultes plus âgés, et il n'existe pas de données concernant l'utilisation de la PrEP chez les filles adolescentes à haut risque de contamination.
- Une carte de rappel est disponible pour aider à l'observance à la fois chez l'adulte et l'adolescent.
- A chaque visite, les sujets doivent être réévalués afin de définir s'ils restent à haut risque d'infection par le VIH-1. Le risque d'infection par le VIH-1 doit être mis en balance avec notamment le risque potentiel d'effets indésirables rénaux et osseux liés à une utilisation à long-terme de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil.
- L'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil ne doit pas être utilisé chez des adolescents présentant une insuffisance rénale, ClCr inférieure à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (valeur plus conservatrice que dans la population adulte)

## **L'EMTRICITABINE / TÉNOFOVIR DISOPROXIL DANS LA PrEP DOIT ÊTRE UTILISÉ UNIQUEMENT DANS LE CADRE D'UNE STRATÉGIE DE PRÉVENTION DIVERSIFIÉE**

L'utilisation de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle. Cette stratégie comporte une information détaillée sur la transmission du VIH et ses méthodes de prévention, la promotion de l'usage de préservatifs qui protège non seulement du VIH mais également des autres infections sexuellement transmissibles, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles, qui peuvent faciliter l'acquisition du VIH et le recours au « Treatment as Prevention/ TasP » et le recours à la PEP (Prophylaxie post-Exposition).

### **FACTEURS PERMETTANT D'IDENTIFIER LES SUJETS À HAUT RISQUE D'ACQUISITION DU VIH-1:**

Les critères suivants peuvent aider à identifier les individus à haut risque :

- **Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes ou personnes transgenres ET au moins l'un des critères ci-dessous :**

- Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois
- Episodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois (Syphilis, gonococcie, infection à Chlamydia, primo-infection hépatite B ou hépatite C)
- Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois
- Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédron) lors des rapports sexuels

- **Autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection par le VIH chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas :**

- Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés
- Sujet en situation de vulnérabilité s'exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée
  - Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH
  - Sujet ayant des partenaires sexuels multiples
  - Sujet usager de drogues injectables
- Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement,
- Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle

## RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉSISTANCE AU VIH-1 EN CAS D'INFECTION VIH-1 NON DÉTECTÉE

L'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP est contre-indiqué chez les personnes infectées par le VIH ou en cours de séroconversion ou chez les personnes dont le statut sérologique VIH n'est pas connu, ceci en raison du risque de développement de souches virales du VIH résistantes aux antirétroviraux. En effet des cas de résistances du VIH aux antirétroviraux ont été rapportés chez des sujets qui avaient débuté l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil lors d'une primo-infection VIH non dépistée. De plus, il est important d'être en mesure de détecter une séroconversion en cours de traitement pour adapter au plus vite la prise en charge et ne pas risquer de maintenir une personne sous bithérapie par Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil alors qu'une répllication virale existe. En effet, il y a dans ce cas un risque d'émergence de résistance aux antirétroviraux. Une résistance acquise à l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil compromettrait l'utilisation de cette combinaison dont la place est importante à ce jour dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Ainsi, il faut dire aux personnes consultant pour une PrEP l'importance d'un suivi régulier et l'importance de signaler tout signe ou symptôme évocateur de primo-infection VIH. Enfin, il faut souligner que la séroconversion sous traitement antirétroviral pourrait avoir une présentation différente. Le faible nombre de séroconversions observées dans les essais cliniques est insuffisant pour conclure.

### • Par conséquent, avant de commencer l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP :

- Confirmer la séronégativité du sujet avec un test de dépistage du VIH-1 (test ELISA de 4<sup>e</sup> génération combiné antigène/anticorps).
- Si des symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë sont présents et s'il existe des notions d'expositions récentes au VIH-1 (<1 mois), l'utilisation de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil doit être retardée d'un mois compte-tenu de la fenêtre sérologique qui est habituellement d'une vingtaine de jours (la fenêtre sérologique étant le délai entre la contamination et l'apparition des anticorps).

Le statut VIH-1 devra être reconfirmé avant de débiter la PrEP.

### • Pendant la prise de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP :

- Le test de dépistage du VIH-1 (test ELISA de 4<sup>e</sup> génération combiné antigène /anticorps) devra être réalisé à la fin du 1<sup>er</sup> mois de prise de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP puis **à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.**
- Si des symptômes compatibles avec une infection aiguë par le VIH-1 apparaissent après un rapport pouvant avoir entraîné une exposition au virus, la prise de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil doit être suspendue jusqu'à ce qu'un test ait confirmé que le statut virologique du VIH-1 du sujet est toujours négatif.

En cas de séroconversion VIH pendant la PrEP, l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil doit être immédiatement arrêté, le génotypage de résistance au VIH-1 doit être fait

et un traitement antirétroviral à visée thérapeutique doit être instauré rapidement de façon notamment à limiter le risque de transmission secondaire.

### • **Surveillance nationale des cas de séroconversion VIH - Information à la personne**

Tout cas de séroconversion VIH doit faire l'objet d'une déclaration de séroconversion par le médecin à l'aide du formulaire prévu à cet effet afin d'analyser au mieux les cas de séroconversion (si résistance, transmission d'une souche virale mutée ou acquisition de mutations). Cette déclaration doit être adressée conjointement au CRPV dont vous dépendez (<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/centres-regionaux-de-pharmacovigilance/offset/4>) et au CNR VIH, Hôpital Saint-Louis, Paris ([marie-laure.chaix@aphp.fr](mailto:marie-laure.chaix@aphp.fr)).

Au préalable, n'oubliez pas d'informer la personne de la transmission au CNR VIH, de données la concernant. Vous devez également l'informer de ses droits d'accès et de rectification à ses données, qu'elle pourra exercer par votre intermédiaire. La personne peut aussi s'opposer, pour des motifs légitimes, à la transmission de ses données. Le traitement mis en œuvre assure la confidentialité des données traitées ainsi que la protection de la vie privée de la personne. Les données à caractère personnel collectées seront conservées par le CNR VIH pour une durée qui n'excèdera pas trois ans après le signalement du cas.

La déclaration d'infection à VIH doit également être faite sur le formulaire CERFA ou par télétransmission sur l'application sécurisée e-DO (<http://e-do.santepubliquefrance.fr/teleDO/Bienvenue.do>).

En cas de survenue d'une séroconversion suite à l'arrêt de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil en raison de la survenue d'un effet indésirable, il est rappelé la nécessité de faire également une déclaration de pharmacovigilance de ces effets indésirables au CRPV dont vous dépendez à l'aide du formulaire CERFA.

## **IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE**

Dans les essais cliniques, l'efficacité de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP dans la diminution du risque d'acquisition du VIH-1 a été fortement corrélée à l'observance comme cela a été objectivé par la mesure des concentrations sanguines de principe actif dans le sang.

L'obtention d'une bonne observance est un élément critique pour tous les sujets candidats à la PrEP a fortiori pour la population des adolescents.

- La posologie de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans le cadre de l'AMM chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, et pesant au moins 35 kg est d'un comprimé, une fois par jour.
- Tous les sujets non infectés et à haut risque d'acquisition du VIH-1 sous PrEP doivent être informés à intervalles réguliers et fréquents de l'importance de respecter strictement le schéma posologique recommandé, afin de diminuer les risques d'infection par le VIH-

**Il est également recommandé aux sujets sous PrEP d'ajouter un rappel sur leur téléphone portable ou tout autre dispositif pouvant les alerter lorsque c'est le moment de prendre leur comprimé.**

# TOXICITÉ RÉNALE ASSOCIÉE À L'EMTRICITABINE / TÉNOFOVIR DISOPROXIL

Le profil de sécurité d'emploi de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil est principalement caractérisé par une toxicité rénale associée au ténofovir disoproxil. En effet, des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris un syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VIH. De plus, les études de cohorte dans la population VIH (telles que les cohortes EuroSIDA ou D.A.D) ont identifié le ténofovir disoproxil comme étant un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique. Il est reconnu que les patients ayant des facteurs de risque rénaux ou recevant de manière concomitante des médicaments néphrotoxiques sont plus à risque de développer une atteinte rénale sous ténofovir disoproxil et qui peut perdurer après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, la prise d'AINS à fortes doses ou l'association de plusieurs AINS peut également majorer le risque rénal notamment chez les sujets présentant d'autres facteurs de risque de dysfonction rénale.

**Pour la fonction rénale, les modalités d'initiation et de suivi sont différentes entre le traitement du VIH et la prophylaxie pré-exposition** (Cf. *Résumé des Caractéristiques du Produit*).

Compte-tenu de cette toxicité rénale, **il est recommandé :**  
**Avant d'initier l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil :**

- D'évaluer la créatininémie et la clairance de la créatinine du sujet :

#### **Chez l'adulte :**

- Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min ou en cas de signes de tubulopathie, l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil ne doit pas être initié.
- Si la clairance de la créatinine est comprise entre 60 et 80 ml/min, l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels dépassent les risques ; il convient de s'assurer de l'absence de pathologies sous-jacentes qui pourraient altérer la fonction rénale avant d'initier l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil en PrEP et de renforcer la surveillance de la fonction rénale, le cas échéant.

#### **Chez l'adolescent :**

- L'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil ne doit pas être utilisé chez des adolescents présentant une insuffisance rénale, ClCr inférieure à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (valeur plus conservatrice que dans la population adulte).
- Il n'existe pas de données sur les effets à long-terme de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil utilisé dans la PrEP chez des adolescents non infectés. De plus, la réversibilité de la toxicité rénale après arrêt du traitement n'a pas été établie.

#### **Pour tous les sujets :**

- De s'assurer que le sujet n'est pas traité par ailleurs par des médicaments néphrotoxiques ou par des AINS (à forte dose ou association de plusieurs AINS). S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil et d'agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine.
- D'informer les sujets sur la potentialisation du risque d'altération de la fonction rénale en cas de prise concomitante d'AINS (y compris en automédication).

#### **Pendant la prise de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil :**

- De surveiller la fonction rénale du sujet (créatininémie, clairance de la créatinine, phosphate sérique) après 2 à 4 semaines de prise de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil, ainsi qu'à 3 mois et tous les 3 mois à 6 mois par la suite.
- De renforcer impérativement la fréquence de la surveillance rénale chez les sujets présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

Chez l'adulte :

- En cas d'anomalie de la clairance de la créatininémie (< 60 ml/min) ou des

phosphates sériques (< 1,5 mg/dl ou < 0,48 mmol/l), l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie, et un avis spécialisé en néphrologie est recommandé

Chez l'adolescent :

- Une réévaluation doit être effectuée à chaque visite afin de définir si le sujet reste à haut risque d'infection par le VIH-1. Le risque d'infection par le VIH-1 doit être mis en balance avec le risque potentiel d'effets indésirables rénaux et osseux liés à une utilisation à long-terme de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil.

Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), valeur plus conservatrice que dans la population adulte, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie.

Si des anomalies rénales sont suspectées ou détectées, une consultation auprès d'un néphrologue est nécessaire afin de considérer l'interruption du traitement.

### **Critères d'arrêt :**

Chez l'adulte :

- L'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil doit être interrompu 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) ou en cas de signes de tubulopathie.

Chez l'adolescent :

- L'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil doit être interrompu chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (valeur plus conservatrice que dans la population adulte).

Pour tous les sujets :

- l'interruption de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil s'impose également en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

### **EFFETS OSSEUX**

De légères diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) ont été observées chez des sujets adultes non infectés recevant de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil. Les conséquences cliniques ne sont pas connues.

La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Adolescents :

**Le risque osseux doit être particulièrement pris en compte dans l'évaluation de la balance bénéfique/risque chez l'adolescent :**

Le ténofovir disoproxil peut provoquer une diminution de la DMO. Les effets des variations de la DMO associées au ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus. Une réévaluation doit être effectuée à chaque visite afin de définir si le sujet reste à haut risque d'infection par le VIH-1. Le risque d'infection par le VIH-1 doit être mis en balance avec le risque potentiel d'effets indésirables osseux liés à une utilisation à long-terme de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil.

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses chez les adolescents doit nécessiter une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

### **INFECTION PAR LE VHB**

Il existe un risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite à l'arrêt de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil chez les sujets infectés par l'hépatite B.

Par conséquent, **il est impératif :**

**Avant l'instauration de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil :**

- de réaliser un dépistage systématique de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs),
- de recommander la vaccination aux sujets non immunisés,
- d'adresser le sujet à un spécialiste pour avis et prise en charge s'il a une sérologie positive et/ou une hépatite chronique B active,
- chez ces derniers, toute interruption du traitement par l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil



expose à des risques d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite.

### **Pendant la prise de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil :**

→ de contrôler régulièrement le statut sérologique B d'un sujet non immunisé.

### **A l'arrêt de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil :**

→ de surveiller étroitement (cliniquement et biologiquement) les sujets infectés par le VHB arrêtant l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil, pendant plusieurs mois après l'arrêt.

## **UTILISATION DE L'EMTRICITABINE / TÉNOFOVIR DISOPROXIL EN PrEP PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT**

### **Grossesse**

Pour les femmes en âge de procréer, un moyen de contraception doit être conseillé.

Le rapport bénéfice/risque de la prophylaxie doit être évalué chez les femmes qui sont enceintes ou qui planifient une grossesse.

Les données suivantes sont à prendre en considération dans le cadre d'une utilisation chez la femme enceinte ou en âge de procréer : les études menées chez l'animal avec l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction. En clinique, l'analyse d'un nombre modéré de grossesses exposées à l'emtricitabine et au ténofovir disoproxil (entre 300 et 1000 grossesses) n'a pas montré un risque accru de malformations ni une fœtotoxicité pour les enfants exposés. Néanmoins à ce stade, un éventuel effet de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil sur le rein et l'os fœtal en cas d'exposition prolongée ne peut être exclu.

Il est vivement recommandé de déclarer au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez toute survenue d'une grossesse sous traitement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

### **Allaitement**

Chez les femmes non infectées par le VIH traitées par l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans le cadre de la PrEP, l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil est contre-indiqué en cas d'allaitement en raison des données limitées sur la toxicité de cette combinaison chez l'enfant allaité exposé via le lait maternel.

## **MODALITÉS DE SÉCURISATION DE L'INITIATION DU TRAITEMENT EN CONSULTATION HOSPITALIÈRE / CeGIDD NON HOSPITALIER**

Compte-tenu de ce qui précède, l'instauration de la PrEP requiert un suivi particulier comme suit, des sujets traités et visant à s'assurer de sa bonne observance, de l'efficacité et de la tolérance de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil :

### **• Première consultation d'information préalable à la prescription de la PrEP :**

- La recherche de signes cliniques de primo infection VIH,
- Une incitation lors de l'entretien à l'absence de rapport sexuel non protégé,
- La prescription d'un test de dépistage du VIH ELISA de 4e génération combiné antigène/anticorps,

- Un test de recherche du VHB,
- La prescription d'un bilan rénal (créatinine plasmatique, phosphates sériques) afin de pouvoir estimer la clairance de la créatinine (la PrEP n'est pas recommandée si < 60 ml/min pour l'adulte et < 90ml/min/1.73m<sup>2</sup> pour les adolescents),
- La recherche d'IST, notamment **la syphilis et la gonorrhée**,
- Pour les femmes en âge de procréer :
  - Rechercher une grossesse en cours,
  - Informer les femmes des données actuellement disponibles sur l'utilisation de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil au cours de la grossesse,
  - Un moyen de contraception doit être conseillé, le cas échéant.

• **Deuxième consultation pour établir la prescription (un mois plus tard) :**

**Lorsque le sujet revient pour la prescription d'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil avec une sérologie VIH négative, il convient de s'assurer qu'il n'y a pas eu d'exposition récente au VIH (< à 1 mois) qui inciterait à décaler la prescription avec un nouveau contrôle de la sérologie VIH.**

- Rechercher à nouveau des signes cliniques de primo-infection VIH,
- Analyser le premier bilan biologique visant à dépister IST, infection active par le virus de l'hépatite C ou infection par le VHB,
- Analyse du bilan rénal
- Pour les femmes en âge de procréer :
  - Rechercher une grossesse en cours
  - Informer les femmes des données actuellement disponibles sur l'utilisation de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil au cours de la grossesse
  - Un moyen de contraception doit être conseillé, le cas échéant
- Réaliser la première prescription de PrEP, en informant la personne à qui elle est prescrite de l'absence d'activité protectrice optimale immédiate et de la nécessité de voir comment adapter ses mesures de protection pendant cette période d'initiation de la PrEP
- Une nouvelle vérification du statut sérologique VIH (test ELISA de 4<sup>e</sup> génération combiné antigène/anticorps) afin de dépister une éventuelle contamination récente par le VIH
- Remettre la brochure «Informations importantes sur l'utilisation d'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil pour réduire le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) »

• **Troisième consultation un mois plus tard : cette consultation est très importante pour consolider la prescription afin de :**

- Vérifier l'observance et d'évaluer la compréhension du sujet **quant à la nécessité de l'observance au traitement pour qu'il soit efficace**
- Vérifier l'absence de séroconversion au VIH (sérologie VIH)
- Informer sur les méthodes de prévention du VIH,
- Rechercher des effets indésirables éventuels et/ou situations particulières incluant grossesses, surdosages, mésusages (interrogatoire, bilan sanguin rénal, ...),
- Remettre au sujet traité le courrier de liaison destiné au médecin généraliste, s'il est envisagé un renouvellement de la prescription par un médecin généraliste

Après ces consultations une surveillance clinique et biologique régulière (au moins tous les trois mois) est recommandée, comme résumée dans le tableau ci-contre :

## Récapitulatif des modalités pratiques d'initiation et de suivi :

Examens biologiques	Avant initiation de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP	Suivi (1 mois après initiation puis ensuite tous les 3 mois minimum)
Créatinémie	X	X*
Clairance créatinine estimée	X	X*
Phosphates sériques	X	X*
Sérologie VIH	X	X
Sérologie VHB	X	**
Sérologie VHC	X	**
Dépistage des IST	X	**
Recherche d'une grossesse	X	X

\* Suivi de la fonction rénale après 2 à 4 semaines de traitement, après 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite. La fréquence de la surveillance rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

\*\* Test à pratiquer une fois par an ou en cas d'indication clinique.

### • Renouvellement

**A chaque visite, les sujets doivent être réévalués afin de définir s'ils restent à haut risque d'infection par le VIH-1. Le risque d'infection par le VIH-1 doit être mis en balance avec le risque potentiel d'effets indésirables rénaux et osseux liés à une utilisation à long-terme de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil.**

De plus, dans la mesure où le renouvellement de la prescription de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans l'indication PrEP peut être fait par un médecin généraliste, un courrier de liaison au sujet traité est mis à disposition des médecins spécialistes hospitaliers / en CeGIDD pour garantir la continuité du suivi du sujet. Ce courrier insiste sur la nécessité de contrôler au moins tous les trois mois la sérologie VIH et de maintenir un suivi rénal.

Il importe que l'ordonnance élaborée par le médecin spécialiste hospitalier / en CeGIDD prévoit un contrôle de la séroconversion au moins tous les 3 mois afin que le médecin généraliste dispose des résultats de séroconversion pour le renouvellement de la prescription.

La fiche de déclaration de séroconversion est à fournir au médecin généraliste avec le courrier de liaison.

*Il existe une check-list pour vous aider à l'instauration de l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil dans la PrEP et son suivi.*

**Pour plus d'informations sur l'Emtricitabine / Ténofovir Disoproxil et son indication dans la prévention pré-exposition (PrEP) de l'infection au VIH-1, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.**

*Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).*

*Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM .*

*Il est également vivement recommandé de déclarer au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez toute survenue d'une grossesse sous traitement.*

