

✓ CHECK-LIST POUR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR

Dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), l'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 les adolescents à haut risque de contamination selon un schéma continu (1 comprimé /jour).

Ce document est une aide pour la prescription et le suivi de la prise de l'Emtricitabine / Ténofovir disoproxil dans l'indication prophylaxie pré-exposition au VIH.

*Ce document concerne les médicaments à base d'Emtricitabine /Ténofovir disoproxil : TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé et les génériques correspondants. A ce jour, certains génériques ne disposent pas de l'indication PrEP.

Remplir cette check-list à chaque visite pour le suivi médical du sujet.

Instauration de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil* dans l'indication Prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH, dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée, avec notamment la promotion de l'usage du préservatif.

Initiation de la PrEP

Les modalités de sécurisation de l'initiation de la PrEP recommandées comportent trois consultations hospitalières / en CeGIDD non hospitalier.

1^{re} consultation d'information préalable à la prescription d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil. Vérifiez que vous avez réalisé les points suivants :

- Évaluation du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle pour le sujet non infecté
- Test de recherche du VIH-1 (test ELISA de 4^{ème} génération combiné antigène/anticorps)
- Recherche de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë

Si notion d'exposition récente au VIH-1, l'utilisation de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil doit être retardée d'un mois

- Dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST) telles que la syphilis et la gonorrhée
- Test de recherche du VHB
- La vaccination anti-hépatite B a été recommandée, le cas échéant
- Réalisation d'un bilan rénal : Clairance de la créatinine (ClCr)

Adultes non infectés :

L'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil n'est pas recommandé chez les adultes non infectés par le VIH-1 ayant une clairance de la créatinine < 60 ml/min

Adolescents non infectés :

L'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil ne doit pas être utilisé chez des adolescents présentant une insuffisance rénale, clairance de la créatinine < 90 mL/min/1,73 m² (valeur plus conservatrice que dans la population adulte).

- Pour les femmes en âge de procréer :
 - Rechercher une grossesse en cours
 - Informer les femmes des données actuellement disponibles sur l'utilisation de TRUVADA au cours de la grossesse
 - Un moyen de contraception doit être conseillé, le cas échéant
- le sujet a été informé et encouragé dans la réduction des comportements sexuels à risque et a reçu des conseils. Il doit être informé que l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil doit être utilisé dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle comprenant notamment l'usage de préservatif.
- Renseignement du prochain rendez-vous de suivi et des dates de dépistage du VIH-1 dans la *Carte de Rappel des prises et rendez-vous* qui a été remise au sujet

Si tous les bilans permettent l'initiation de la PrEP :

2^e consultation (1 mois après) : initiez la prescription de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil

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.

- le sujet a de nouveau été informé et encouragé dans la réduction des comportements sexuels à risque et a reçu des conseils
- Le sujet a été sensibilisé sur :
 - l'importance de connaître son statut vis-à-vis du virus VIH-1 par un suivi régulier et fréquent, notamment par la réalisation de tests réguliers de dépistage
 - l'importance du respect des prises quotidiennes. Il doit être recommandé aux sujets d'ajouter un rappel sur leur téléphone portable ou tout autre dispositif pouvant les alerter lorsque c'est le moment de prendre l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil.
 - **sur le fait qu'il est très important de voir comment adapter ses mesures de protection pendant la période d'initiation de la PrEP sachant que le délai pour atteindre l'efficacité protectrice optimale de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil après initiation du traitement n'est pas connu et peut être de plusieurs jours (voir brochure d'information pour le professionnel de santé)**
 - l'importance de signaler rapidement à son médecin tout signe ou symptôme évocateur d'une primo-infection VIH.
- Pour les femmes en âge de procréer (sans contraception) :
 - 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
- Renseignement du prochain rendez-vous de suivi et des dates de dépistage du VIH-1 dans la *Carte de Rappel des prises et rendez-vous* qui a été remise au sujet
- Remettre la brochure « Informations importantes sur l'utilisation de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil pour réduire le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ».

✓ CHECK-LIST POUR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR

3^e consultation 1 mois plus tard : cette consultation très importante pour consolider la prescription comprend :

- Test de dépistage du VIH-1
- Contrôle de l'observance rapportée par le sujet (par exemple, d'après le calendrier sur la Carte de Rappel) et évaluer la compréhension du sujet quant à la nécessité de l'observance au traitement pour qu'il soit efficace.
- Identification d'effets indésirables et situations particulières (grossesse, mésusages, surdosages, ...)
- Mise en œuvre d'une surveillance rénale selon les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Adultes non infectés :

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 l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie. L'interruption de la prise de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil 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 de la prise de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Adolescents non infectés :

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. L'interruption du traitement doit également être considérée en cas de déclin progressif de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

- Pour les femmes en âge de procréer (sans contraception) :
 - 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
- 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 est mis à disposition des médecins hospitaliers/ en CeGIDD non hospitalier 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 :
 - Remettre au sujet traité le courrier de liaison ainsi que la fiche de déclaration de séroconversion, destinés au médecin généraliste
 - 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.
- Renseignement du prochain rendez-vous de suivi et des dates de dépistage du VIH-1 dans la Carte de Rappel des prises et rendez-vous qui a été remise au sujet

LE SUIVI DOIT ÊTRE ENSUITE RÉALISÉ AU MOINS TOUS LES 3 MOIS.

Les examens / bilans biologiques à effectuer sont résumés dans le tableau ci-dessous :

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, à 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

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.

CONDUITE À TENIR EN CAS DE SÉROCONVERSION :

- En cas de séroconversion VIH pendant la prise de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans 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.
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 devra être adressée conjointement au CRPV dont vous dépendez ([http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](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).

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

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 sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé 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.