



## INFORMATIONS IMPORTANTES CONCERNANT LE BON USAGE DE TRUVADA® DANS L'INDICATION « PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION (PrEP) » AU VIH

**Document destiné au médecin prescripteur**

*Ce document a été validé par l'ANSM  
dans le cadre du plan de gestion de risque.*

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

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

## Informations-clés concernant le bon usage de Truvada dans la PrEP :

- Truvada 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 Truvada 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 à savoir que le délai pour que l'efficacité protectrice optimale soit atteinte n'est pas connu et peut être de plusieurs jours.
- Ne pas débiter (ou reprendre) la prise de Truvada dans 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 Truvada doit être retardée d'un mois et le statut VIH-1 doit être reconfirmé avant de débiter la prise de Truvada.
- De façon générale, afin de sécuriser les modalités d'initiation de Truvada dans 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 Truvada 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 du Truvada dans l'indication PrEP alors qu'ils avaient une infection VIH-1 non détectée.

- Pendant la prise de Truvada dans la PrEP, le statut sérologique du VIH des personnes traitées doit être contrôlé de nouveau à intervalles réguliers (au moins tous les trois mois), en utilisant un test ELISA de 4<sup>e</sup> génération combiné antigène/anticorps.

Il doit être expliqué aux sujets non infectés par le VIH-1 de respecter strictement la prise quotidienne de Truvada.

- Ne pas prescrire Truvada chez les sujets non infectés présentant une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 60 mL/min.
- 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) 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 Truvada 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 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.

## Truvada dans la PrEP doit être utilisé uniquement dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée

L'utilisation du Truvada 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, 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, ou
  - 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 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

Truvada 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 Truvada 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 Truvada 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 Truvada 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 Truvada 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 Truvada 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 prise de Truvada dans la PrEP.

### • Pendant la prise de Truvada 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 Truvada 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 Truvada 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 prise de Truvada dans la PrEP, Truvada 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 à l'aide du formulaire prévu à cet effet. Cette déclaration doit être adressée conjointement au CRPV dont vous dépendez et au CNR VIH (Hôpital Saint-Louis, Paris, HYPERLINK "mailto:marie-laure.chaix@aphp.fr" 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 **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 du Truvada en raison de la survenue d'un **effet indésirable** sous Truvada dans la PrEP, 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 Truvada 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.

- La posologie de Truvada dans le cadre de l'AMM est d'un comprimé, une fois par jour
- Tous les sujets non infectés et à haut risque d'acquisition du VIH-1 prenant Truvada dans la « PrEP » doivent être informés de l'importance de respecter strictement le schéma posologique recommandé de Truvada, afin de diminuer les risques d'infection par le VIH-1.

## Toxicité rénale associée à Truvada

Le profil de sécurité d'emploi de Truvada est principalement caractérisé par une toxicité rénale associée au ténofovir DF. 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 syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir DF 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 DF 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 DF 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 Truvada :**

- D'évaluer la créatininémie et la clairance de la créatinine du sujet :
  - Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min ou en cas de signes de tubulopathie, Truvada ne doit pas être initié.
  - Si la clairance de la créatinine est comprise entre 60 et 80 ml/min, TRUVADA 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 Truvada en PrEP et de renforcer la surveillance de la fonction rénale, le cas échéant.

- 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 Truvada 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 Truvada :**

- De surveiller la fonction rénale du sujet (créatininémie, clairance de la créatinine, phosphate sérique) après 2 à 4 semaines de prise de Truvada, ainsi qu'à 3 mois et tous les 3 mois à six 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.
- 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.

**Critères d'arrêt :**

- Truvada doit être interrompu chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou un taux de phosphate sérique < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) ou en cas de signes de tubulopathie
- L'interruption de Truvada 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 non infectés recevant Truvada. Les conséquences cliniques ne sont pas connues.

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

## Infection par le VHB

Il existe un risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite à l'arrêt de TRUVADA chez les sujets présentant une hépatite chronique B active (ou infectés par l'hépatite B).

Par conséquent, **il est impératif** :

### **Avant l'instauration de TRUVADA :**

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

### **Pendant la prise de TRUVADA :**

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

### **A l'arrêt de TRUVADA :**

- Surveiller étroitement (cliniquement et biologiquement) les sujets infectés par le VHB arrêtant Truvada, pendant plusieurs mois après l'arrêt de la prise de Truvada.

## Utilisation de Truvada 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 Truvada 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 DF (entre 300 et 1000 grossesses) n'a pas montré un risque accru de malformations ni une foetotoxicité pour les enfants exposés. Néanmoins à ce stade, un éventuel effet du TRUVADA 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) ou dans le Dictionnaire Vidal®).

### **Allaitement**

Chez les femmes non infectées par le VIH traitées par Truvada dans le cadre de la PrEP, Truvada 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 TRUVADA en 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 Truvada :

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

- 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 4<sup>e</sup> génération combiné antigène/anticorps
- 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)
- 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 TRUVADA 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) pour :**

- 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 de 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.
- Réaliser la première prescription de PrEP, en informant la personne à qui elle est prescrite de l'absence d'activité protectrice optimale immédiate.
- 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 de TRUVADA 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
- 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-dessous :

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

Examens biologiques	Avant initiation de TRUVADA 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	X
Sérologie VHC	X	X
Dépistage des IST	X	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.

**• Renouvellement**

Dans la mesure où le renouvellement de la prescription de Truvada dans l'indication PrEP peut être fait par un médecin généraliste, un courrier de liaison à remettre au sujet traité est mis à disposition des médecins spécialistes 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.

Il importe que l'ordonnance élaborée par le médecin spécialiste hospitalier/ en CeGIDD non hospitalier prévoit un contrôle de la séroconversion 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 du Truvada dans la PrEP et son suivi.*

**Pour plus d'informations sur Truvada 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 (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal®)*

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

