Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Inspection générale
des affaires sociales

Evaluation de la recommandation temporaire d'utilisation de TRUVADA® dans la prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH : un enseignement pour la santé publique

RAPPORT DEFINITIF

Établi par

Dr Gilles DUHAMEL Dr Aquilino MORELLE

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

avec l'appui d'Alexandre DREZET, stagiaire

- Juin 2018 -

- 2017-065R -

SYNTHESE

L'inspection générale des affaires sociales (IGAS) a été saisie par Mme Marisol TOURAINE, alors ministre des affaires sociales et de la santé, afin d'évaluer la mise en œuvre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du TRUVADA® dans l'indication de la prophylaxie pré-exposition de l'infection à VIH (*pre-exposition prophylaxis* ou PrEP). L'IGAS a estimé indispensable d'élargir le champ de cette évaluation à l'instruction de la RTU ; surtout, dans cette perspective, la mission a été amenée à examiner la genèse de la PrEP afin d'en saisir tout l'enjeu.

Dans ce travail d'analyse historique, la mission s'est efforcée d'éviter les deux écueils classiquement rencontrés lors d'une telle démarche : l'anachronisme -juger des actes d'hier à la lumière des connaissances d'aujourd'hui- et le fatalisme -considérer que le passé tel qu'il s'est produit était inéluctable, et cela pour la seule raison qu'il s'est produit. A cette fin, elle a pris soin de resituer dans leur contexte -scientifique, médical, culturel- les décisions prises, mais de le faire en donnant leur juste part aux positions qui, pour avoir été à contre-courant de l'opinion dominante sur le moment et, à ce titre, négligées ou combattues, n'étaient pas seulement rationnellement fondées mais, surtout, s'avérèrent *in fine* pertinentes.

Longtemps, le préservatif a été considéré comme l'instrument principal, pour ne pas dire unique, de la prévention de l'infection par le VIH. Or, contrairement à une idée très répandue, loin d'avoir une *« efficacité de 100 % »*, le préservatif n'atteint dans ce domaine que des taux de 80 % chez les hétérosexuels et de 70 % chez les *« hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes »* (HSH). Ces résultats mitigés sont dus à une observance médiocre et structurelle, renvoyant à des considérations anthropologiques sur la nature même de la sexualité. Ce constat a été confirmé dans le temps par les enquêtes disponibles aussi bien chez les personnes hétérosexuelles que chez les HSH. Au sein de cette dernière population, elle a pris les formes particulières du *« relapse »* et du *« bareback »*. Cette observance médiocre, ainsi que la méconnaissance persistante par de trop nombreuses personnes de leur statut virologique, sont les deux principales explications d'une situation épidémique qui demeure grave et préoccupante en France, marquée par plus de 6.000 nouvelles contaminations par an, une épidémie toujours concentrée, dans notre pays, plus de 35 ans après son apparition, au sein de la population des HSH.

Dans un contexte mondial de pandémie persistante, la redécouverte du concept de chimio-prophylaxie a fini par s'opérer, conduisant à l'adoption d'une stratégie de prévention dite *« combinée »* ou *« diversifiée »*, associant préservatif et chimio-prophylaxie (PrEP). Mais ce résultat n'a été acquis qu'au terme d'un très long processus ; un étirement dans le temps qui ne peut manquer de frapper.

En effet, dans l'histoire des maladies infectieuses, la notion de chimio-prophylaxie, ou chimio-prévention, est ancienne, bien connue et étayée : elle est définie comme le recours à un traitement médicamenteux afin d'éviter l'apparition et la propagation d'une infection donnée. L'expression correspondante en anglais est celle de *« preventive chemotherapy »*. Il s'agit du traitement d'une maladie donnée, mais administré de façon préventive, avant que celle-ci n'apparaisse et afin qu'elle n'apparaisse pas.

Une chimio-prophylaxie est donc conduite avec le même médicament que celui utilisé normalement dans le traitement de la maladie lorsque celle-ci est déclarée[1].

Sur le plan physiopathologique, ce type de traitement n'empêche pas l'intrusion de l'agent infectieux dans l'organisme traité ; en revanche, il conduit à sa destruction immédiate et empêche ainsi sa reproduction et sa diffusion.

Chaque année, des centaines de millions de personnes se protègent du paludisme : toujours grâce à l'usage de moustiquaires et de répulsifs les mettant –relativement- à l'abri de la piqure de l'anophèle femelle susceptible de leur transmettre *Plasmodium* ; surtout, depuis que ce type de médicament est disponible, grâce à l'absorption d'un médicament antipaludéen. Rappelons que le paludisme concerne la moitié de la population mondiale, que 250 millions de cas cliniques de cette maladie grave sont recensés chaque année, aboutissant à environ 500.000 décès par an.

La tuberculose reste un fléau sanitaire préoccupant, dans les pays en développement, mais aussi dans le monde industrialisé. Ainsi, aux Etats-Unis, l'éradication de cette maladie est-elle poursuivie grâce à la chimio-prophylaxie antituberculeuse[2].

L'organisation mondiale de la santé (OMS), quant à elle, a érigé la chimio-prophylaxie des infections tropicales *« négligées »* (helminthiases, onchocercose, notamment) au rang de priorité, avec la mise en place d'une stratégie mondiale permettant le traitement préventif, chaque année, de plus de 700 millions de personnes[3].

Ces exemples montrent bien que la chimio-prophylaxie non seulement fait partie, en tant que notion, du bagage théorique classique de la médecine des maladies infectieuses et tropicales, mais que, de surcroît, d'un point de vue pratique, en tant que traitement préventif, elle est utilisée à une très large échelle de par le monde, et cela depuis de nombreuses décennies.

Or, dans le cas de l'infection par le VIH, tout s'est passé comme si cette notion et cette pratique avaient été oubliées, comme si elles avaient disparu des esprits et des raisonnements comme des prises en charge et des prescriptions, et cela en dépit de l'existence, puis de l'accumulation dans le temps, de données scientifiques très solides, ayant même connu des applications pratiques.

En ce sens, l'histoire de l'épidémie de VIH-SIDA peut être lue et envisagée aussi comme la lente redécouverte du concept de chimio-prophylaxie infectieuse. Une très lente redécouverte dont les principales étapes représentent, pour certaines d'entre elles, autant d'occasions manquées.

- Elle débute en 1994-1995 par la mise en évidence, chez le singe macaque, de l'effet préventif du ténofovir, un des deux composants de TRUVADA. En novembre 1995, une équipe américaine publie dans la grande revue *Science* les résultats d'une expérience ayant consisté à inoculer le SIV -un virus très proche du VIH et dont celui-ci est issu- à des singes macaques, certains d'entre eux ayant été, au préalable, traités de façon préventive par le ténofovir, les autres non.

  Compte-tenu de la parenté entre SIV et VIH et de la proximité physiologique entre le macaque et l'homme, toutes deux très bien connues et ayant justifié la conduite d'un tel essai, ces

[1]Ainsi, dans le cas de la chimio-prophylaxie anti-palustre, utilise-t-on les mêmes antipaludéens de synthèse que ceux employés dans le traitement du paludisme avéré (chloroquine ou méfloquine, en particulier). De même pour la tuberculose, avec le traitement par l'isoniazide.

[2] CDC, MMWR, May 18, 1990 / 39(RR-8) ; 9-12. *The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee for elimination of tuberculosis*.

[3] Voir, à ce sujet : WHO, *Preventive chemotherapy in human helminths*, 2006 ; et WHO, *Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases*, 2010.

résultats frappants, établissant un effet préventif du ténofovir sur l'infection par le SIV permettaient d'envisager un effet similaire dans l'espèce humaine pour le VIH.

C'est précisément à cette conclusion que parvenait l'éditorial de *Science* qui accompagnait la publication de l'étude[4] : *« researchers are already speculating that PMPA might eventually find a role in preventing infection in people who have been accidentally exposed to HIV (…) And there's even talk about its potential for prevention in high-risk groups »*.

Dès 1995, la publication de cet essai dans *Science* avait donc, de manière très logique, conduit à envisager le principe non seulement de la PEP (*post exposure prohylaxis* ou traitement post-exposition), mais aussi de la PrEP.

- La mise en évidence d'un même effet préventif au regard de la transmission dite *« verticale »*, entre la mère et l'enfant (TME), est intervenue à peu près à la même époque : les premiers éléments datent de 1994 et ont reçu confirmation en 1999.
- La troisième étape a été impulsée au même moment (1995-1996) lorsqu'il s'est agi de définir une conduite à tenir en cas de suspicion de contamination professionnelle d'un membre du personnel soignant par du sang potentiellement porteur du VIH ou dans une situation de risque comparable (PEP pour *post exposition prophylaxis* ou traitement post-exposition). Il faut souligner que les autorités sanitaires françaises ont alors agi de façon exemplaire, faisant preuve d'une très grande réactivité. En application bien comprise du principe de précaution, la DGS a proposé le recours à un traitement antirétroviral (ARV) alors même qu'il n'existait pas de preuves *« irréfutables »* de son efficacité dans cette indication.

A partir de l'année 2000 et durant toute la décennie, se sont accumulées des données établissant l'absence de risque de transmission sexuelle du VIH au sein des couples séro-divergents ; la notion selon laquelle une charge virale indétectable (CVI) chez la personne infectée au sein du couple mettait à l'abri d'un risque de contamination pour la personne non infectée est ainsi affirmée dès 2008 (*Swiss statement*) : un traitement ARV efficace aboutissant à une CVI prévient la transmission du virus. La notion de traitement comme prévention (*treatment as prevention* ou TasP) s'est ainsi faite jour : c'est la quatrième étape. Au-delà du seul bénéfice individuel pour la personne traitée (arrêt de la progression de la maladie, réduction de la crainte et de l'angoisse de transmettre le VIH), le traitement ARV présente donc un intérêt majeur en termes de santé publique, puisqu'il peut prévenir efficacement la transmission du VIH au sein d'une population donnée. Dès lors le traitement par ARV n'a plus seulement été envisagé comme seule thérapeutique individuelle mais aussi comme un mode de prévention.

Désormais, traiter ce n'est plus seulement soigner, c'est aussi prévenir. C'est pourquoi le TasP a été consacré *« Découverte de l'année 2011 »* par la revue *Science*[5].

Sa reconnaissance, cependant, par la communauté scientifique internationale n'est intervenue que progressivement : ce n'est qu'en août 2011 qu'une étude clinique est venue confirmer définitivement les conclusions du *Swiss statement*, dont les premiers avocats ont été longtemps critiqués du fait qu'il s'agissait là de données observationnelles (épidémiologiques et virologiques) et non d'un essai clinique contrôlé randomisé.

[4] Cohen J. New Drug Shows Promise in Monkeys. *Science*. 1995 november 17th ; 270(5239) :1121-2.
[5] *Breakthrough of the year 2011.* Disponible sur http://www.sciencemag.org/.

- Cinquième et dernière étape : parallèlement au TasP, est apparue la prophylaxie pré exposition (PrEP), s'adressant, cette fois, à des personnes séronégatives. Les premiers résultats montrant une efficacité préventive de la prise de TRUVADA® chez les HSH particulièrement exposés au risque de contamination du fait de leurs pratiques sexuelles et de leur rejet du préservatif ont été publiés fin 2010 (étude IPREX). A peine un mois plus tard, en janvier 2011, les autorités sanitaires américaines, dans une démarche avant tout pragmatique, indiquaient qu'elles s'attachaient à la rédaction de recommandations destinées à faciliter le bon usage de TRUVADA® dans la PrEP, ou plus précisément à en éviter le mésusage. A la suite d'IPREX une série d'études épidémiologiques est venue confirmer ses résultats. Le laboratoire GILEAD, détenteur du brevet de TRUVADA®, a déposé une demande d'extension de son AMM dans la PrEP et l'agence américaine lui a accordé cette autorisation en juillet 2012.

Il aura fallu 17 ans (1995-2012) pour que la PrEP soit autorisée pour la première fois, aux Etats-Unis, alors même que son principe -la chimio-prophylaxie- était bien connu dans le domaine des maladies infectieuses (avec, comme exemple topique, la chimio-prophylaxie anti palustre) et que des données frappantes sur l'efficacité préventive du ténofovir étaient disponibles dès 1995.

Même si, encore aujourd'hui, trop souvent l'unité conceptuelle et pratique qui existe entre traitement curatif de l'infection par le VIH (TasP), traitement préventif après un contact contaminant (PEP) et traitement préventif avant un contact contaminant (PrEP), n'est pas comprise ou est ignorée, cette unité est fondamentale à saisir.

- *Cette unité est d'abord clinique*

En effet, que le patient porte en lui le virus (il est séropositif) et soit traité pour cela (TasP), ou qu'il soit séronégatif et ait été exposé au VIH (PEP) ou redoute de l'être (PrEP), il est traité par l'ARV que le médecin lui a prescrit.

Préventif ou curatif, prophylactique ou thérapeutique : dans les trois cas, il s'agit toujours d'un même traitement médicamenteux, réalisé avec la même molécule. Ainsi, l'AMM accordée en 1974 à la chloroquine (NIVAQUINE®) est-elle celle du *« traitement curatif et préventif du paludisme »*.

Et le traitement ARV possède toujours, comme tous les traitements anti-infectieux, et cela de façon irréductible, deux dimensions indissociables : préventive et curative. La traduction concrète la plus éclatante de cette dualité réside dans le TasP, puisque ce dernier est à la fois le traitement *« normal »* d'une personne séropositive et le moyen de prévenir de nouvelles contaminations par voie sexuelle.

- *Cette unité est aussi physiopathologique*

Quand une personne séronégative est contaminée à la suite d'un accident professionnel ou d'un contact sexuel et reçoit un traitement post-exposition (PEP), le virus a pénétré dans son organisme et y est immédiatement détruit grâce au traitement qui lui est administré et qui doit, précisément pour cette raison, être prescrit dans un délai très court après l'événement contaminant. Il en va de même dans le cas de la PrEP : là encore, s'il y a intrusion virale, il y aura destruction immédiate du VIH grâce à la couverture médicamenteuse dispensée. Quant à la personne séropositive traitée par ARV, ce traitement vise à obtenir la disparition de la présence visible, objectivable, du VIH, c'est-à-dire à atteindre une CVI.

- *Cette unité vaut également sur le plan juridique*

Dans les trois cas, le mécanisme d'action est identique : l'empêchement de la réplication du VIH, puis sa destruction et, enfin, sa disparition du sang et des fluides corporels (CVI).

C'est pour toutes ces raisons qu'il existe une unité juridique commune à ces trois types de traitement, celle que le juge anglais a reconnu, au plus haut niveau, celui de la *Court of Appeal*, lorsqu'il a été amené à se prononcer sur ce sujet : les personnes recevant une PrEP ont été considérées par lui comme bénéficiant d'un traitement, à l'instar de celles soignées pour une infection par le VIH déclarée, et, à ce titre, doivent être envisagées comme des patients, car elles bénéficient d'un traitement, préventif certes, mais traitement néanmoins. Dans sa décision, le juge suprême anglais a affirmé l'unité substantielle de la PrEP et du PEP : *« (…) there is no difference of substance between PrEP and PEP »*[6].

- *Cette unité est avérée enfin au regard de la santé publique*

Dans le cas de la PrEP ou du PEP, le traitement prophylactique s'inscrit dans le cadre de la prévention primaire. Dans le cas du TasP, on entre dans le domaine de la prévention secondaire ou tertiaire. Dans les trois cas, le traitement considéré participe de la prévention.

C'est pour ne pas avoir saisi assez tôt l'unité de cette chimio-prophylaxie et le lien qui existe entre TasP, PEP et PrEP que nombre de médecins ont tardé à envisager la perspective de la PrEP.

De surcroît, l'habituel effet d'entrainement des Etats Unis dans le domaine scientifique et médical n'a pas eu lieu : près de 6 ans après son autorisation par la FDA (16 juillet 2012), le recours à la PrEP est encore très loin de s'être généralisé dans le monde.

Dans ce contexte, la France fait figure de pionnière.

L'initiative de déclencher la procédure de validation de la PrEP revient à une association -AIDES- et non à la communauté médicale ou aux autorités sanitaires. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est saisie par AIDES dans la mesure où, suite à l'affaire du MEDIATOR®, la France avait intégré dans son droit positif une disposition permettant de reconnaitre l'usage d'un médicament en dehors d'une indication validée par son AMM (*« hors AMM »*) tout en encadrant son utilisation : la RTU, procédure inventée à cette fin par la DGS, en allant toutefois à l'encontre des conclusions des Assises du médicament, et procédure dont l'élaboration relève de l'ANSM.

Dès lors, en janvier 2013, débute une instruction de la RTU TRUVADA qui s'avérera anormalement longue.

Accusant dès le départ un retard de 4 mois, après que le laboratoire a dépassé les délais opposables (sous couvert de l'autorisation de l'agence), et alors qu'aucun acte de procédure discernable n'est intervenu pendant 9 mois, est finalement mis en place par l'ANSM en janvier 2015 (deux ans après la saisine) un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) *ad hoc* afin d'examiner la balance bénéfices/risques du TRUVADA dans la PrEP. Ce comité aboutira en juin de la même année. Mais l'agence convoque alors un deuxième groupe d'experts qui se réunira en octobre ; et ce n'est qu'en novembre 2015 que le directeur général de l'ANSM donne une suite favorable. Après les procédures nécessaires à sa prise en charge par l'assurance maladie, la RTU devient effective en janvier 2016 soit 3 ans après la saisine initiale.

Objectivé par la mission, le retard accumulé dans l'instruction de la RTU du TRUVADA® avait été relevé par la plupart des acteurs importants de l'époque : partenaires de l'administration de la santé publique au premier chef -responsables associatifs, en particulier-, mais aussi parties prenantes, collaborateurs et même dirigeants de cette administration.

[6] Court of Appeal. Appeal n°: C1/2016/3115, *Approved judgement*, november 10th 2016.

Plusieurs d'entre eux ont ainsi rapporté que le dossier RTU, pourtant important en termes de santé publique, leur avait paru être *« enlisé »* ou *« enterré »* pendant de trop longs mois.

Effectivement, d'une certaine façon, on peut considérer que l'instruction de la RTU TRUVADA® n'a véritablement commencé qu'à l'automne 2014, lorsque, à la suite de l'interruption des essais PROUD et IPERGAY, s'est opérée la prise de conscience collective de l'intérêt de la PrEP.

Ce retard a conduit à une application inversée du principe de précaution.

Ce principe, souvent déformé ou caricaturé, est un principe d'action : il consiste, lorsqu'il faut décider en situation d'incertitude, à comparer les avantages et les risques liés à la décision considérée, en tenant compte à la fois de leurs probabilités respectives d'occurrence et de la gravité estimée des conséquences des risques s'ils étaient avérés.

L'exemple le plus fréquemment rencontré de l'application du principe de précaution en médecine est celui de la prescription d'un médicament, qui doit toujours être appréciée au regard de la balance bénéfices/risques de celui-ci.

Ce principe est ainsi au cœur aussi bien de la médecine personnalisée et de la relation médecin/patient, que de la décision pour un grand nombre et de la santé publique.

Il existe deux façons d'ignorer le principe de précaution, avec toutes les conséquences préjudiciables qui peuvent en découler :

- La première est, et de loin, la mieux connue : elle consiste à sous-estimer la gravité d'un risque, risque identifié donc, mais minoré ;
- La seconde, souvent ignorée, consiste en l'erreur inverse : surestimer un risque, risque réel certes, mais majoré dans ses conséquences.

La première version de cette méconnaissance du principe de précaution renvoie à l'imprudence. La seconde, elle, participe de l'excès de prudence.

Quoiqu'opposées dans leur fonctionnement, ces deux versions aboutissent à un résultat identique : la bonne décision, celle qui réduirait le risque sanitaire, est retardée.

C'est la seconde version de cette application inversée du principe de précaution qui a été à l'œuvre dans le cas de la PrEP. Au lieu d'introduire, dès que les données scientifiques le permettaient, la PrEP comme élément d'une stratégie de prévention renouvelée afin d'éviter des contaminations par le VIH toujours graves, le risque de cette introduction a été surestimé, notamment en raison de la survalorisation relative accordée à l'efficacité du préservatif au regard de la prévention de l'infection par le VIH.

En effet, l'efficacité du préservatif, pourtant relativisée par de multiples études de terrain indiquant soit une observance médiocre, soit un *« relapse »*, efficacité n'ayant fait l'objet que de peu d'études cliniques, aux résultats mitigés, de surcroît, a néanmoins été érigée -nombre de personnes auditionnées par la mission l'ont souligné- en véritable *« dogme préventif »* et même *« moral »*.

La prégnance de cette vision explique que la question, importante, de l'éventuelle application de la PrEP aux personnes hétérosexuelles n'ait pas été débattue de manière aussi large et publique que nécessaire. Au terme de la procédure de la RTU, ces personnes ont été écartées du bénéfice de la PrEP parce qu'elles ont été considérées comme n'appartenant pas à un des groupes les plus à risque -ce qui est exact-, et parce que la PrEP n'était alors envisagée que pour ces seuls groupes particulièrement exposés -ce qui est discutable, et doit donc être discuté.

Car cette question méritait, et mérite toujours, d'être explorée, analysée et discutée de manière publique et transparente.

Elle doit aussi être posée en des termes renouvelés : face à une supériorité préventive du préservatif que *« la vie réelle »* contredit -et cela aussi bien, pour des raisons différentes, chez les homosexuels ou les hétérosexuels-, l'usage de la PrEP comme moyen sérieux de prévention combinée pour tous doit être débattu publiquement.

C'est là une question d'égalité entre les personnes autant qu'une priorité de santé publique.

Le retard accumulé dans l'instruction de la RTU TRUVADA a entraîné des conséquences préjudiciables pour la santé publique.

Si l'on compare la durée totale de l'instruction (35 mois) à la moyenne de celle de pays comparable (USA, Angleterre, Ecosse, Union Européenne), durant le retard accumulé (20 mois) plusieurs centaines de contaminations, qui auraient pu être évitées, sont intervenues. A l'inverse, le fait d'avoir mis en place un accès à la PrEP grâce au dispositif de RTU a permis à la France de gagner 7,5 mois par rapport à l'extension de l'AMM européenne et ainsi d'éviter des contaminations. La mission n'a pas disposé des éléments de calcul qui lui auraient permis de préciser cet impact sanitaire.

La mission a porté un jugement critique sur la procédure suivie par l'ANSM, l'estimant non seulement complexe et lourde, mais également inappropriée au cas de TRUVADA®. Mais ses critiques s'adressent également à la communauté médicale, aux autorités sanitaires, et aux associations de lutte contre le SIDA, profondément divisées sur la question de la PrEP. Elle estime que dans le retard pris par l'ANSM chacun porte sa part, variable, de responsabilité.

Plusieurs éléments, aux yeux de la mission, sont intervenus dans la lenteur de la décision publique :

- la vision erronée, mais érigée en véritable dogme, selon laquelle le *« tout préservatif »* devait se suffire à lui-même en matière de prévention ;
- l'influence excessive des associations de lutte contre le VIH sur la décision publique, ayant abouti à une forme de *« cogestion »* du système de santé VIH en France ;
- la sous-estimation collective, conséquence de l'efficacité des ARV et du passage de l'infection par le VIH du statut de maladie mortelle à celui de maladie *« chronique »*, de la gravité persistante de toute contamination par le VIH ;
- la véritable *« dictature »* des essais randomisés contrôlés en double aveugle sur le raisonnement médical, et partant, sur les décisions et les stratégies de santé publique, et cela au mépris de données observationnelles pourtant solidement établies ;
- l'insuffisante prise en compte des données cliniques existantes par les médecins du secteur, principalement dans l'attente des résultats de l'essai IPERGAY mené par l'Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites (ANRS) ;
- la faiblesse persistante de la santé publique en France, et singulièrement celle de l'administration sanitaire.

A cet égard, le contraste entre la réaction remarquable -rapide et pragmatique- qui fut celle de la DGS en 1995-1996 en matière de PEP et son manque d'anticipation action dans le cas de la PrEP est navrant. La DGS n'a pas correctement anticipé les évolutions en termes de prévention de l'infection par le VIH que la chimio-prophylaxie allait susciter.

Ce constat est d'autant plus regrettable qu'en l'occurrence, avec le dossier PrEP, elle n'avait pas à traiter la procédure administrative de la RTU –relevant de l'ANSM- et aurait pu, par conséquent, se concentrer sur la stratégie sanitaire, qui représente précisément l'essentiel de sa mission. En

réalité, la DGS se trouvait dans l'impossibilité de le faire parce qu'elle connaît toujours, en dépit des réformes successives qui l'ont concernée depuis plus de 20 ans, un déficit –quantitatif et qualitatif- de compétences et d'expertises qui continue à la pénaliser. Les cinq anciens directeurs généraux de la Santé que la mission a pu rencontrer ont souscrit de manière univoque à ce constat.

Cette faiblesse explique que, dans le domaine de la politique de prévention et de lutte contre le VIH-SIDA, elle ait, progressivement, renoncé à cette mission et ait adopté une attitude suiviste, en particulier par rapport à une institution puissante, elle, et dotée des moyens intellectuels et humains de sa mission : l'ANRS. C'est ce qu'a reconnu devant la mission l'ancien directeur de cette agence, le Pr. Jean-François DELFRAISSY : *« Dans une certaine mesure, l'ANRS a pris le pouvoir sur la DGS dans le domaine de la prévention du VIH et des hépatites car il manquait alors -et il manque probablement toujours- une vision stratégique de santé publique »*.

Le même constat doit être dressé pour ce qui concerne le cabinet de la ministre qui, s'il s'est toujours tenu informé de l'évolution du dossier et ne l'a pas négligé, n'a pas, en revanche, joué le rôle d'orientation stratégique qui devait être le sien.

Une fois la RTU définie, sa mise en œuvre s'est déroulée de façon globalement satisfaisante.

Elle a été accompagnée d'une campagne d'information sur la prévention à l'automne 2016. Le recours des personnes à la PrEP s'est fait très progressivement (comme aux USA quelques années auparavant). L'encadrement et le suivi médical des personnes ont été convenablement menés. Seul bémol, l'impact de cette mise à disposition n'a pas été –loin s'en faut- suffisant. La mise en œuvre de la PrEP est restée concentrée dans certaines zones géographiques et au sein de la population des HSH, dans la continuité des prises en charge de l'essai IPERGAY. Il en est encore probablement de même aujourd'hui et la situation n'est pas satisfaisante : les HSH n'ont pas suffisamment recours à la PrEP et les autres populations et personnes à risque n'y accèdent pas ou peu.

Aussi est-il nécessaire de relancer des campagnes adaptées à ces différentes personnes. Les efforts ne doivent pas concerner que la PrEP, mais celle-ci doit trouver sa juste place dans la stratégie globale de lutte contre l'infection à VIH. Or force est de constater qu'elle n'apparaît que de façon marginale dans la stratégie nationale de santé sexuelle pour 2017-2030 et qu'elle est absente de la stratégie nationale de santé pour 2018-2022. Sa place doit être renforcée dans les populations à risque reconnues. Elle doit également être revisitée, notamment pour permettre son accès aux adolescents à haut risque. Il paraît également indispensable, aux yeux de la mission, que l'opportunité d'élargir l'accès de la PrEP plus généralement à toute personne étant ou se sentant en situation de risque fasse l'objet d'un débat public.

Une attention toute particulière doit être portée à la situation extrêmement préoccupante en Guyane, où les enjeux de prévention, de dépistage et de traitement s'additionnent et se potentialisent, aboutissant à une flambée épidémique très grave. Cette situation appelle une réflexion stratégique nouvelle et urgente.

Enfin, la mission s'est interrogée sur le dispositif le mieux adapté aux prescriptions médicamenteuses *« hors AMM »* en général.

Il lui apparaît que c'est sous l'angle de la santé publique, plutôt que sous celui du statut réglementaire du médicament, que doit être défini et mis en œuvre un dispositif à visée avant tout opérationnelle. La mission , plutôt que d'avoir recours à une licence d'office, inopérante ici, suggère de s'inspirer des recommandations des Assises du médicament qui avaient fait suite à l'affaire de MEDIATOR® en 2011 et de confier à la Haute autorité de santé (HAS) le soin de définir des recommandations et des modalités d'encadrement de la prescription, et de s'affranchir du bon vouloir des laboratoires pharmaceutiques en faisant accorder par l'ANSM une AMM d'office dans l'indication concernée.

SOMMAIRE

SYNTHESE 3

RAPPORT 15

1 POUR ENDIGUER LA PROGRESSION DE L'EPIDEMIE DE VIH-SIDA, LA FRANCE A INSTAURE LA PREP DE FAÇON PIONNIERE 16

1.1 Une épidémie qui demeure grave et préoccupante en France 16

1.1.1 Brève histoire de l'épidémie de VIH 16

1.1.2 Une épidémie qui demeure préoccupante, notamment par son degré de concentration 20

1.1.3 Le chemin chaotique vers une stratégie de prévention *« combinée »* 24

1.2 La PrEP : la (trop) lente redécouverte du concept de chimio-prophylaxie infectieuse 25

1.2.1 Première étape : la découverte, dès 1995, de l'effet préventif du ténofovir chez le singe 27

1.2.2 Deuxième étape : la mise en évidence de l'effet préventif du traitement ARV au regard de la transmission dite *« verticale »*, celle entre la mère et l'enfant (prévention de la transmission mère-enfant ou PTME) 28

1.2.3 Troisième étape : le traitement post-exposition ou PEP (*post exposure prophylaxis*) 29

1.2.4 Quatrième étape : le traitement comme prévention, *« treatment as prevention »*, ou TasP. .. 31

1.2.5 Dans le même temps, parallèlement au TasP, s'est imposée la prophylaxie pré-exposition ou *Pre-Exposure Prophylaxis* (PrEP) 35

1.2.6 La chimio-prophylaxie : une unité conceptuelle entre curatif et préventif 36

1.3 La France, pionnière dans le monde au regard de l'instauration de la PrEP 40

1.3.1 Le contre-exemple anglais 41

1.3.2 Le pragmatisme écossais 43

2 LA RTU DE TRUVADA® : UNE PROCEDURE LARGEMENT INADAPTEE, UNE INSTRUCTION ANORMALEMENT LONGUE, UNE APPLICATION INVERSEE DU PRINCIPE DE PRECAUTION 46

2.1 La RTU : une procédure nouvelle, complexe et lourde, largement inadaptée au cas du TRUVADA 46

2.1.1 L'invention de la RTU 46

2.1.2 La RTU : une procédure complexe et lourde 52

2.2 Une instruction anormalement longue, une procédure largement inadaptée au cas du TRUVADA® 57

2.2.1 Une instruction de la RTU accusant dès le départ un retard de 4 mois 58

2.2.2 Le laboratoire GILEAD dépasse les délais opposables de mise à disposition des données auprès de l'ANSM sous couvert de son autorisation 59

2.2.3 Aucun acte de procédure de la part de l'ANSM n'est discernable entre le 14 octobre 2013 et le 21 juillet 2014, soit pendant 9 mois 60

2.2.4 La mise en place d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) : une précaution contestable 62

2.2.5 La commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé sollicitée *in extremis* 66

2.2.6 La HAS s'autosaisit et émet une recommandation favorable pour une prise en charge dérogatoire de TRUVADA® dans la PrEP 68

2.2.7 Un retard ainsi accumulé aux conséquences préjudiciables à la santé publique 68

2.2.8 Une procédure RTU marquée par des incohérences et largement inadaptée au cas du TRUVADA® 71

2.3 Une application inversée du principe de précaution 74

2.3.1 La *« dictature »* des essais cliniques randomisés en double aveugle 76

2.3.2 La faiblesse persistante de la santé publique en France 80

2.3.3 Le poids excessif, en France, des associations de lutte contre le VIH dans la prise de décision en santé publique 87

3 EN DEPIT D'UNE MISE EN ŒUVRE GLOBALEMENT SATISFAISANTE DES EVOLUTIONS SONT NECESSAIRES AUSSI BIEN POUR LA PREP QUE POUR LA RTU 91

3.1 Le contenu de la RTU répondait aux exigences réglementaires de santé publique 91

3.1.1 Les mentions requises réglementairement figuraient dans la RTU 91

3.1.2 Le protocole de RTU a été élaboré de manière satisfaisante 91

3.1.3 Les modalités de suivi étaient pertinentes 93

3.2 Les données collectées ont respecté le protocole prévu 95

3.2.1 Le laboratoire a dûment suivi le dispositif et en a rendu compte correctement 95

3.2.2 A son initiative, la DGS a organisé un suivi régulier de la RTU 100

3.3 La prise en charge à 100 % de la PrEP était nécessaire et légitime 101

3.4 Toutefois, la PrEP reste d'un impact limité en raison d'une information insuffisante et d'une grave inégalité territoriale 103

3.4.1 Une information insuffisante 104

3.4.2 Une rupture d'égalité géographique 105

3.5 La stratégie et les conditions de recours à la PrEP doivent faire l'objet d'un débat renouvelé et public 106

3.6 La transition de la RTU au régime de droit commun (AMM) a été quelque peu chaotique 107

3.6.1 Un manque d'anticipation dans le passage de la RTU à l'AMM 107

3.6.2 Un avis anachronique et décalé de la commission de transparence 110

3.6.3 Une nouvelle RTU pour encadrer l'administration discontinue de la PrEP paraît inutile 113

3.7 Le dispositif d'accès à des médicaments *« hors AMM »* doit être revu 113
3.7.1 Les prescriptions *« hors AMM »* : un besoin persistant 113
3.7.2 Le dispositif actuel d'accès et d'encadrement du *« hors AMM »* peut être amélioré 114
CONCLUSION 118
RECOMMANDATIONS DE LA MISSION 121
LETTRE DE MISSION 123
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES OU CONTACTEES 125
ANNEXE 1 : DATES CLEES 129
ANNEXE 2 : NOTE DGS 02 OCTOBRE 2015 141
ANNEXE 3 : LES RTU OCTROYEES PAR L'ANSM 149
ANNEXE 4 : PRESENTATION SYNTHETIQUE DU PRODUIT TRUVADA® 153
ANNEXE 5 : CYCLE DE VIE DU PRODUIT TRUVADA® 155
ANNEXE 6 : CENTRES PAR NOMBRE DE SUJETS INCLUS DANS LA RTU 157
SIGLES UTILISES 165

RAPPORT

[1] Par note en date du 15 mars 2017, la ministre des Affaires Sociales et de la Santé a confié au chef de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) une mission d'évaluation relative à la mise en œuvre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la spécialité pharmaceutique TRUVADA® dans la prophylaxie préexposition (PrEP) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)[7].

[2] Ce travail a été confié aux docteurs Gilles DUHAMEL –coordonnateur– et Aquilino MORELLE, inspecteurs généraux, par ordre de mission en date du 20 avril 2017. Alexandre DREZET y a été associé en qualité de stagiaire. Jean DEBEAUPUIS, inspecteur général, a été désigné comme relecteur.

[3] Singulière et importante par les questions scientifiques et sociétales qu'elle soulève, par le nombre non négligeable de patients français en ayant bénéficié, par des éléments relatifs à la nécessaire mise en application de l'extension d'AMM européenne, la RTU de TRUVADA®, dont l'instruction fut engagée au début de l'année 2013 et la mise en œuvre interrompue en février 2017, appelait légitimement un bilan et une évaluation, tant au regard du dispositif instruit puis mis en œuvre, qu'à celui du fonctionnement, de la coordination et de la cohérence d'action entre les administrations et institutions ayant œuvré à son instruction et à son déploiement.

[4] Suite au passage de la mission en comité des pairs du collège santé (Copairs Santé) le 19 juin 2017, à la validation effectuée en réunion de lancement de la mission avec la chef de corps le 21 juin 2017, aux débats collégiaux et aux ajouts de fond, comme de méthode, formulés en ces deux occasions, une note de cadrage est venue, conformément à la méthodologie de l'IGAS, définir précisément le contenu de la mission IGAS 2017-065 R.

[5] Il s'agissait, en l'occurrence, de compléter le texte de la lettre de saisine, afin d'explorer des points jugés essentiels, tels qu'ils étaient apparus à la mission dans la phase d'examen préalable (20 avril-20 juin) et tels que validés collectivement. Conditions d'instruction de la RTU, chronologie des événements relatifs à l'utilisation de TRUVADA® dans le cadre de la PrEP, natures et portées des débats les ayant accompagnés, genèse scientifique de la PrEP : outre les questions soulevées par la lettre de saisine, qui ont fait l'objet d'une étude approfondie, la mission a donc examiné ces différents points, conformément à la note de cadrage citée ci-dessus.

[6] Au-delà de la complexité et du caractère délicat de ce dossier, nos travaux ont été ralentis et rendus plus ardus encore par l'attitude de certains responsables d'administration centrale ou de certains anciens membres de cabinet ministériel. Arguant de ce que la mission ne s'inscrivait pas dans le cadre d'un contrôle mais d'une évaluation, ceux-ci n'ont répondu qu'avec lenteur et après plusieurs relances à nos demandes d'entretien ou de communication de pièces administratives ; voire, pour certains, n'y ont pas répondu.

[7] L'acronyme *« PrEP »* est un anglicisme et signifie *« Pre Exposure Prophylaxis »*, soit *« Prophylaxie Pré-Exposition »*. Bien que son équivalent existe en français –*« PPrE »*- et soit notamment utilisé par les institutions et acteurs canadiens de la lutte contre l'infection par le VIH-SIDA, le présent rapport utilisera la formule PrEP, très largement diffusée désormais.

[7] Au total, le rapport final de la mission est structuré autour des trois parties suivantes :

- un indispensable rappel du contexte scientifique et médical, mais aussi épidémiologique et sanitaire, national comme international, permettant de saisir les enjeux collectifs ayant conduit à l'introduction de la procédure de RTU TRUVADA® en France ;
- une analyse poussée des conditions, des modalités, des obstacles rencontrés et des résultats de l'instruction de cette procédure de RTU, permettant d'en faire un bilan raisonné ;
- un travail de même nature quant à la mise en œuvre, cette fois, de la RTU TRUVADA® complété d'une palette de recommandations relatives à la PrEP, d'une part, et à la procédure de la RTU, d'autre part.

[8] La dimension parfois très technique, aussi bien sur le plan scientifique qu'administratif, du sujet exploré par la mission -la RTU du TRUVADA- ne saurait occulter une considération centrale : l'enjeu de ce travail est la PrEP, c'est-à-dire non seulement la qualité de vie de milliers de personnes, mais leurs vies tout court. Quels qu'aient pu être les remarquables progrès de la médecine, l'infection par le VIH reste une maladie grave, encore mortelle.

[9] Chaque contamination par le VIH qui peut être évitée doit être évitée.

[10] En ce sens, ce rapport, riche d'enseignements, illustre la faiblesse persistante et toujours regrettable de la santé publique en France -que ce soit sur le plan culturel ou politique- et représente, à bien des égards, un cas d'école qui révèle les formes nouvelles que cette faiblesse a pu prendre.

1 POUR ENDIGUER LA PROGRESSION DE L'EPIDEMIE DE VIH-SIDA, LA FRANCE A INSTAURE LA PREP DE FAÇON PIONNIERE

1.1 Une épidémie qui demeure grave et préoccupante en France

1.1.1 Brève histoire de l'épidémie de VIH

[11] Un virus est un micro-organisme infectieux, composé d'un acide nucléique (ADN ou, le plus souvent, ARN) entouré d'une enveloppe (capside), qui s'introduit à l'intérieur d'une cellule, s'y reproduit, provoquant la mort de celle-ci, avant de reprendre son essaimage vers d'autres cellules.

[12] Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) appartiennent à la famille des rétrovirus, dont ils sont les représentants les plus fréquents.

[13] Les rétrovirus sont très répandus dans le monde animal. On distingue actuellement trois groupes au sein des rétrovirus humains : les oncovirus à ARN de type HTLV (*human T-lymphotropic virus*), les spumavirus et, enfin, les lentivirus dont font partie les VIH. Les VIH-1 et VIH-2 sont apparentés aux lentivirus de primates appelés SIV pour *simian immunodeficiency virus*. Les SIV les plus proches du VIH-1 sont le SIVcpz et SIVgor qui infectent naturellement respectivement les chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) et les gorilles (*Gorilla gorilla*) d'Afrique centrale.

[14] Les virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 et VIH-2 sont le résultat de plusieurs transmissions inter-espèces de SIV à l'homme, survenues au début du XXème siècle, dans l'ouest de l'Afrique centrale, franchissements de la barrière d'espèces à l'occasion de contacts sanguins

d'hommes avec des singes infectés, lors de blessures de chasse, de la préparation de viandes de brousse ou de morsures d'animaux[8].

[15] Ces considérations phylogéniques expliquent que les modèles expérimentaux utilisant le SIV chez le singe macaque -physiologiquement très proche de l'homme- permettent d'approcher avec une grande fiabilité les mécanismes à l'œuvre lors de l'infection par le VIH dans l'espèce humaine.

[16] L'infection par le VIH, dont les premiers cas identifiés comme tels ont été décrits au début des années 1980[9], s'est développée à la fin du XXe siècle et est devenue, en 25 ans, une pandémie touchant près de 40 millions de personnes dans le monde, ayant déjà fait plus de 25 millions de victimes et continuant à représenter, au XXIe siècle, l'une des premières causes de mortalité dans les pays du Sud.

[17] Les rétrovirus présentent la caractéristique –qui leur a conféré leur nom- de disposer d'une enzyme (la transcriptase inverse ou *« reverse »* en anglais) leur permettant de transcrire leur ARN en ADN pro-viral, celui-ci pouvant ensuite s'intégrer au génome de la cellule infectée. On désigne donc par médicaments antirétroviraux (ARV) les molécules capables d'empêcher la reproduction de ces virus.

[18] Les rétrovirus pénètrent à l'intérieur de la cellule hôte grâce à une glycoprotéine présente à la surface de leur capside, celle-ci reconnaissant spécifiquement un récepteur membranaire de la cellule. Ainsi, le VIH reconnaît-il de manière spécifique le récepteur CD-4 situé à la surface de cellules impliquées dans la défense immunitaire de l'organisme humain : les lymphocytes T dits *« helper »*, pour l'essentiel[10].

[19] Une fois pénétré dans le lymphocyte T, le VIH convertit son ARN en ADN grâce à sa transcriptase inverse, puis intègre cet ADN pro-viral dans le génome de la cellule infectée qu'il parasite ainsi, provoquant la fabrication de ses propres protéines constitutives et la réplication de son propre ARN, ce cycle réplicatif aboutissant à la production de nouvelles et nombreuses particules virales et, enfin, à la mort de la cellule infectée.

[20] Cette disparition des lymphocytes T provoque un déficit immunitaire acquis (d'où le nom de *« syndrome d'immunodéficience acquise »* ou SIDA), stade ultime de l'infection à VIH, caractérisé par l'apparition d'infections dites *« opportunistes »* -c'est-à-dire rarement rencontrées chez l'individu bénéficiant d'un système immunitaire normal et, à l'inverse, se développant avec une fréquence anormalement élevée chez les patients dont les défenses immunitaires se trouvent affaiblies ou annihilées par l'action du VIH-, ou de tumeurs malignes rares -tel le sarcome de Kaposi-, toutes pathologies à l'issue également fatale.

[21] C'est ainsi que les premiers cas de SIDA furent répertoriés par la découverte, en 1981, de 5 cas d'une infection rare –la pneumonie due à l'agent pathogène *Pneumocystis carinii*-, cas

[8] A propos de cette question, essentielle, de l'émergence de l'infection humaine par le VIH, voir, par exemple : M. Peeters, M.-L. Chaix et E. Delaporte, « Phylogénie des SIV et des VIH. Mieux comprendre l'origine des VIH », *Médecine-Sciences*, 2008 ; 24 :621-8 et L. Etienne et M. Peeters, « Origine du VIH. Une réussite émergentielle, » *Virologie*, 2010, 14(3) : 171-84.

[9] Des examens sérologiques réalisés sur des échantillons sanguins ou des biopsies effectués dans les années 60 en Afrique, et conservés depuis jusque-là, ont établi l'existence de cas d'infection humaine par le VIH dès cette époque.

[10] Mais aussi les macrophages et les monocytes.

convergents dans le temps - découverts entre octobre 1980 et mai 1981-, dans l'espace –survenus à Los Angeles- comme dans la sociologie -concernant 5 hommes jeunes, homosexuels actifs[11].

[22] L'isolement et l'identification, en 1983, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) par des chercheurs de l'Institut PASTEUR[12] et l'équipe américaine de R. GALLO, découverte scientifique majeure, ont été rapidement suivis (1987) de la mise au point, de la validation et du déploiement de médicaments puis de combinaisons de médicaments antirétroviraux (ARV). Cette dernière avancée thérapeutique a bouleversé la vie des personnes atteintes par le VIH ; elle représente aussi un facteur important d'évolution de l'histoire naturelle de cette maladie infectieuse.

[23] Les ARV actuellement disponibles visent à empêcher la réplication du VIH dans les lymphocytes T, une fois ceux-ci infectés par le virus ; ils connaissent deux mécanismes d'action principaux[13] :

- l'inhibition de la transcriptase inverse : en neutralisant l'enzyme permettant la synthèse de l'ADN pro-viral à partir de l'ARN viral, ces ARV bloquent l'intégration de cet ADN dans le génome de la cellule infectée, agissant ainsi sur la phase précoce du cycle de réplication virale. Cet ensemble recouvre deux familles pharmacologiques. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), tout d'abord, groupe qui renferme deux types de molécules : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse proprement dits, comprenant notamment l'ARV *« historique »*, la zidovudine ou AZT (RETROVIR®), et l'emtricitabine ou FTC, l'un des deux composants du TRUVADA® ; et les inhibiteurs nucléotidiques, représenté pour l'heure par le seul ténofovir[14] (VIREAD®), le second composant du TRUVADA®. La seconde famille est celle des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- l'inhibition de l'assemblage des protéines virales produites lors du processus de réplication : il s'agit là d'empêcher la reconstitution physique du VIH ; on rassemble ces molécules sous le terme d'inhibiteurs des protéases.

[24] Depuis une vingtaine d'années, on emploie des traitements associant des molécules de différentes classes pharmacologiques, afin de potentialiser leurs effets combinés.

[25] En effet, malgré une mise à disposition précoce, dès 1987, de la zidovudine ou AZT, premier représentant des INTI, dans un premier temps les personnes séropositives développaient irrémédiablement le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Ceci a conduit les médecins à combiner entre eux les INTI alors disponibles, ce qui a permis une amélioration partielle de l'efficacité du traitement, mais a aussi conduit à l'apparition de souches de VIH résistants au traitement.

[26] Il a fallu attendre l'avènement, en 1996, des *« trithérapies »* –combinaison de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de la protéase– à la puissance antivirale potentialisée par rapport à celle des monothérapies jusqu'alors disponibles, pour observer une amélioration notable du pronostic de la maladie. Il n'en demeurait cependant pas moins que la toxicité cumulative de ces traitements, les contraintes inhérentes à leurs nombreuses prises

---

[11] Centers for diseases control (CDC), *Mortality and morbidity weekly report (MMWR)*, June 5, 1981 / 30(21) ;1-3, Pneumocystis pneumonia – Los Angeles.

[12] Barré-Sinoussi F et al. *« Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)"*, *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71.

[13] Auxquels on doit ajouter, pour être exhaustif, et même si leur usage est beaucoup plus rare, trois autres classes pharmacologiques : les inhibiteurs de la fusion (enfuvirtide), les inhibiteurs d'intégrases (raltegravir) et les inhibiteurs du récepteur CCR-5 (maraviroc).

[14] Disponible sous deux formes chimiques : le ténofovir disoproxyl (TDF) et le ténofovir alafenamide (TAF).

journalières, ainsi que leur efficacité modeste sur les souches résistantes, ont freiné leur impact sur la dynamique de la maladie.

[27] Au début des années 2000, les progrès effectués sur les plans pharmacologiques et galéniques ont permis de limiter la toxicité de ces premières trithérapies et d'améliorer la qualité de vie des patients, grâce en particulier à la diminution du nombre de prises quotidiennes et du nombre de comprimés par prise.

[28] Progressivement, de nouvelles molécules ARV furent identifiées par la recherche pharmacologique, publique et privée[15], et de nombreux essais cliniques permirent de mettre en lumière les combinaisons médicamenteuses optimales, au regard de l'efficacité thérapeutique comme de la diminution des effets indésirables (lipodystrophies sévères, troubles glucidiques et lipidiques) et de la limitation de l'apparition de virus résistants.

[29] Certaines molécules ont ainsi été abandonnées en raison de leur toxicité (AZT, ddI, ddC ou d4T), au profit principalement du ténofovir (TDF) en combinaison avec l'emtricitabine (FTC) -c'est-à-dire le TRUVADA®-, ou avec la lamivudine (3TC).

[30] Les traitements antirétroviraux, lorsqu'ils sont efficaces, ont pour résultat de diminuer fortement la présence du virus dans le sang -mesurée par le taux d'ARN viral plasmatique et désignée comme *« charge virale plasmatique »*- ainsi que dans les divers fluides corporels et, en particulier, dans le sperme et les sécrétions sexuelles. Cette charge virale plasmatique peut être mesurée par le nombre de copies du VIH retrouvées par millilitre de sang, indice du degré de réplication du virus.

[31] A l'inverse, le sang d'une personne récemment infectée par le VIH (primo-infection) et non traitée contient des centaines de milliers de copies virales ; c'est pourquoi celle-ci est alors particulièrement contaminante.

[32] Initialement, l'objectif des traitements par les premiers ARV (AZT, en particulier) n'était pas d'éradiquer le VIH de l'organisme infecté, mais de stabiliser le processus infectieux, de parvenir à une forme d'équilibre pérenne entre le virus et le système immunologique du patient qu'il a infecté. Ceci permettait de restaurer les défenses immunitaires du patient et de le mettre ainsi à l'abri des infections opportunistes.

[33] Progressivement, avec la montée en puissance des médicaments ARV, il s'est ensuite agi de réduire autant que faire se pouvait la quantité de virus présente dans l'organisme, jusqu'à atteindre désormais une charge virale qualifiée *« d'indétectable »*, et cela le plus longtemps possible.

[34] Autorisé en 2005 par la FDA, le TRUVADA® est très rapidement devenu un des principaux traitements en première intention de l'infection par le VIH.

[35] De par la singularité de son mode d'action –il est le seul inhibiteur nucléotidique au sein de la famille pharmacologique des INTI- le ténofovir (TDF) possède une efficacité élevée ; son association avec l'emtricitabine (FTC) confère à la spécialité correspondante, le TRUVADA®, une grande puissance antivirale, qui a fait de ce médicament, avec sa bonne tolérance, l'un des plus

[15] Il faut souligner et saluer ici le rôle central joué par le Dr. Erik de Clercq et l'Institut Riga à Leuven. Pour une histoire de cette page de la recherche biomédicale, voir en particulier De Clercq, Milestones in the discovery of antiviral agents : nucleosides and nucleotides, *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2012 ;2(6) :535-548 et An Odyssey in antiviral drug development – 50 years at the Riga Institute : 1964-2014, *ibid*., 2015 ;5(6) :520-543.

utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH ; et, surtout, celui choisi pour cette forme de particulière de traitement –le traitement préventif- que représente la PrEP[16].

[36] Tous ces progrès pharmacologiques ont ainsi débouché sur ce résultat considérable : dès lors que le traitement ARV est suivi correctement, de constamment mortelle, l'infection par le VIH est devenue maladie chronique.

[37] Pourtant, malgré cette réussite scientifique et médicale de premier ordre, l'épidémie du VIH s'est poursuivie et amplifiée, aucune région du monde –et notamment pas la France- n'en étant épargnée.

[38] En effet, malgré le volontarisme affiché des pouvoirs publics français, l'épidémie de VIH dans notre pays demeure un grave problème de santé publique.

1.1.2 Une épidémie qui demeure préoccupante, notamment par son degré de concentration

[39] Selon les estimations de Santé Publique France, la prévalence de l'infection demeure élevée : entre 155.000 et 205.000 personnes vivaient avec le VIH en France à la fin de l'année 2014[17].

[40] Quant à l'incidence de l'infection par le VIH –c'est-à-dire le nombre de nouvelles contaminations enregistrées dans l'année- elle atteignait, en 2014, selon la méthode d'estimation retenue, de 5.700 à 6.600 nouveaux cas.

[41] Ces résultats sont cohérents et congruents avec l'estimation du nombre de découvertes de séropositivité, soit 6.003 pour l'année 2016. Le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité VIH reste donc élevé en 2016 ; parmi elles 27 % ont été diagnostiquées à un stade avancé de l'infection et 43 % n'avaient jamais été testées auparavant. Rapporté à la population totale, le taux de découverte de séropositivité est de 90 par million d'habitants, toujours en 2016[18].

[42] Ces chiffres soulignent l'importance du dépistage du VIH, indispensable pour atteindre le premier des objectifs de l'ONUSIDA (90 % de personnes diagnostiquées parmi celles vivant avec le VIH) dans la lutte contre l'épidémie.

[43] Ces données étant déclaratives, elles ne sont que parcellaires, un certain nombre de personnes nouvellement contaminées ignorant leur séropositivité.

[44] Corrigée de cet aléa, l'incidence du VIH est estimée à 7.100 nouveaux cas annuels[19].

[45] Surtout, quelles que soient les données d'incidence retenues (observées ou estimées), celles-ci s'accordent sur le caractère toujours très concentré de l'épidémie en France, que ce soit au regard des territoires ou des populations considérés[20].

---

[16] Sur ce dernier point, voir Peter. L. Anderson, Jennifer J. Kiser et *al.*, Phamacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011 ; 66 : 240-250.
[17] Sources : Inserm UMRS 1136 et Santé Publique France, in *Données de prévalence et d'incidence disponibles et données sur les découvertes de séropositivité VIH (novembre 2017)*, Santé Publique France.
[18] *Ibid.*
[19] Marty L, Cazein F, Pillonel J, Costagliola D, Supervie V. *Mapping the HIV epidemic to improve prevention and care: the case of France. Abstract TUAC0203*. 21th International AIDS Conference July 18-22, 2016 Durban, South Africa. 2016. http://programme.aids2016.org/Programme/Session/975

❖ La concentration de l'épidémie de VIH est d'abord géographique

[46] Ainsi, en termes de prévalence, les régions Ile de France, PACA et les DOM (Guadeloupe, Martinique et Guyane) représentent à eux seuls environ 50 % de l'ensemble des cas d'infection par le VIH recensés.

[47] On retrouve cette même concentration du point de vue de l'incidence de l'infection par le VIH, celle-ci ayant été estimée par Santé Publique France, pour la période 2009-2010, dans les 3 départements français d'Amérique, en moyenne, à 59 pour 100 000, résultat plus élevé qu'en Ile-de-France (39/100.000) et, *a fortiori*, que dans le reste de la métropole (11/100.000). Sur cette même période, de façon détaillée, le taux d'incidence avait été évalué à 147 nouvelles contaminations par le VIH pour 100.000 habitants en Guyane, à 56 en Guadeloupe et à 17 en Martinique.

[48] Le nombre de personnes ayant découvert leur infection VIH en Guyane a été estimé à 230 [103-331] en 2016. Ce nombre est relativement stable depuis 2008. Rapporté à la population, le taux de découvertes de séropositivité VIH en Guyane est, et de loin, le plus élevé en France : 907/100.000 habitants, comme l'indique la carte ci-dessous.

[49] Encore faut-il noter que celle-ci ne rend qu'imparfaitement compte de la gravité de la situation guyanaise, dans la mesure où l'index de couleur correspondant aux taux de découvertes de séropositivité les plus élevés renvoie à un écart entre ces taux très grand (100-907), la valeur maximale (907), celle de la Guyane, étant 4,4 fois plus élevée que celle de la région Ile de France (206) et 3,8 fois plus que celle de la Guadeloupe (238).

Graphique 1 : Taux de découvertes de séropositivité VIH (par million d'hab.) par région de domicile, France, 2016.

Source : : Santé publique France

[20] Les données chiffrées et graphiques qui suivent sont tirées du document Santé Publique France, *Données de prévalence et d'incidence (…), op.cit.*

[50] Avec un taux de prévalence moyen chez la femme enceinte supérieur à 1 % depuis plus de 10 ans, la situation épidémiologique correspond à la définition d'épidémie généralisée selon l'OMS ; elle est sans commune mesure avec celle des autres DOM et *a fortiori* de la métropole, y compris de l'Ile de France[21].

[51] La prévalence maximale est observée sur le Maroni (pays amérindien mis à part, pour l'instant). A l'est, dans le bassin de l'Oyapock, le fait que la prévalence soit encore modeste chez les femmes enceintes ne doit pas rassurer et une évolution explosive du type de celle qui a été observée à l'Ouest en pays bushinengue est à craindre. Au plan populationnel, l'épidémie est plus marquée au sein des groupes *« vulnérables »* : travailleuses du sexe, consommateurs de crack, HSH, personnes incarcérées, migrants, et probablement d'autres groupes qui restent à explorer (orpailleurs, notamment).

[52] Les séropositifs ignorant leur statut jouent un rôle essentiel dans l'entretien de l'épidémie. Cette *« épidémie cachée »*, estimée entre 500 et 1.000 individus -à comparer à une file active aux alentours de 2000 patients- reflète notamment les insuffisances du dépistage comme les retards et interruptions de prise en charge. Elle se voit alimentée par un flux renouvelé de migrants originaires des pays hyper-endémiques (Haïti, Amapa, Surinam, Guyana) ; flux qui n'est pas près de se tarir du fait des crises économiques ou politiques affectant ces pays et ces régions.

- **La concentration de l'épidémie en France est également populationnelle**

[53] En ce qui concerne l'incidence de l'infection par le VIH, environ la moitié des contaminations survenues en 2014 sont liées à des rapports sexuels entre hommes (51 %, soit environ 2.900 contaminations chez les HSH en 2014), 48 % à des rapports hétérosexuels et 1 % au partage de seringues entre usagers de drogues. L'incidence a diminué depuis 2008 chez les HSH (et depuis 2003 chez les hétérosexuels).

Graphique 2 : Estimation du nombre de nouvelles contaminations VIH par mode de contamination, France, 2004-2014

Source : Santé publique France

[21] Les données épidémiologiques qui suivent proviennent de la note *« Lutte contre le VIH-SIDA en Guyane »*, de F. Lacapère, D. Le Bourrhis et la cellule de coordination du COREVIH Guyane, juillet 2016.

[54] Parmi les quelque 6.000 personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2016, les HSH et les hétérosexuels nés à l'étranger (dont les ¾ sont nés dans un pays d'Afrique subsaharienne) sont toujours les deux groupes les plus concernés. Ils représentent respectivement 44 % et 39 % des découvertes en 2016. Les hétérosexuels nés en France et les usagers de drogues injectables représentent respectivement 15 % et 1 %.

[55] Près de 2.600 HSH ont découvert leur séropositivité en 2016, nombre stable depuis 2013, après avoir augmenté entre 2003 et 2013.

[56] Il s'agit du seul groupe de transmission pour lequel le nombre de nouveaux diagnostics ne faiblit pas, comme l'indique le graphique suivant, si l'on met de côté la légère reprise des contaminations observées en 2016 chez les femmes hétérosexuelles nées à l'étranger[22].

Graphique 3 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination et par lieu de naissance, France, 2003-2016.

Source : Santé publique France. N.B. UDI pour « usagers de drogues intra-veineuses ».

[57] Allant dans le même sens, les premiers résultats de l'étude PREVAGAY 2015 relèvent que 14,3 % des 2 600 HSH fréquentant des lieux de convivialité gaie dans cinq grandes villes françaises (Paris, Lyon, Lille, Montpellier et Nice) sont séropositifs. Bien que son extrapolation soit limitée par l'existence de biais de sélection (villes retenues, lieux de fréquentation inclus…), cette prévalence est comparable à celle des pays où la prévalence de l'infection VIH est la plus élevée[23].

[58] Et c'est bien la gravité de ce problème qui a conduit à compléter la stratégie de prévention de l'infection par le VIH grâce à l'introduction de la PrEP.

[59] L'*«abandon »* relatif de l'usage du préservatif, conjugué à la multiplication des facteurs de risque comportementaux et à l'altération de la perception du risque liée aux succès des trithérapies peuvent, pour partie, expliquer la situation de concentration de l'épidémie française chez les HSH. Aussi, pour faire face aux difficultés d'endiguement de cette pandémie, de nouvelles stratégies de prévention se sont progressivement développées.

[22] Santé Publique France. Infections par le VIH et les IST bactériennes – Données épidémiologiques. 29 novembre 2016.
[23] Santé Publique France. Estimation de la prévalence du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay de cinq villes française – PREVAGAY 2015.

1.1.3 Le chemin chaotique vers une stratégie de prévention *« combinée »*

[60] Comme cela a été mis en évidence par les enquêtes comportementales, l'usage systématique du préservatif en France est en baisse constante depuis près de vingt ans et notamment dans la population la plus à risque, celle des HSH. Quelles que soient leurs limites méthodologiques, notamment en matière d'inclusion (étude déclarative par le biais de la presse gay et lesbienne), les enquêtes initiées en 1985 par le sociologue M. POLLAK[24] ont permis de mettre en évidence que, depuis 2000, l'utilisation du préservatif est, en effet, en diminution chez les HSH, et cela quel que soit le statut sérologique des répondants[25].

[61] A compter de 1996, avec le succès des tri-thérapies dans les pays occidentaux, la perception collective de l'infection par le VIH a en effet changé : même si elle reste une affection sérieuse, grave, et même encore mortelle, la peur joue dès lors de moins en moins son rôle d'aiguillon et la norme préventive que représente le préservatif perd de sa prégnance, en particulier chez les HSH[26]. La lassitude observée devant la norme, très exigeante, que représente l'usage systématique du préservatif explique aussi ce relâchement.

[62] Ce relâchement de la norme préventive, celle de l'usage systématique et généralisé du préservatif lors d'un rapport sexuel (*« Tout le monde et tout le temps »*), est désigné par le terme *« relapse »*[27].

[63] De manière plus générale, et en dépit des messages de communication répétés, **le préservatif est un moyen de prévention de l'infection par le VIH dont l'observance est médiocre.** Ce constat vaut aussi bien pour les personnes hétérosexuelles que pour les HSH.

[64] Et c'est principalement cette observance médiocre qui explique l'efficacité, certes bonne mais loin d'être excellente, du préservatif dans la prévention de l'infection par le VIH. Ainsi, une revue de la littérature scientifique *« Cochrane »*, comportant une méta-analyse de 14 études de cohorte, établit un taux d'efficacité du préservatif correspondant à une diminution de 80 % du taux de séroconversion chez les hétérosexuels ayant des partenaires sexuels séropositifs[28]. Une étude récente, conduite chez des HSH américains, parvient, elle, à un taux de 70 %[29].

[65] Au même moment, à la fin des années 90, est apparu le phénomène du *« bareback »*, terme américain signifiant *« monter à cru »* et, en l'occurrence, *« baiser sans capote »*[30]. L'irruption de cette rupture avec la recommandation d'une sexualité systématiquement protégée a ouvert un débat polémique, et parfois violent, qui a divisé la communauté gaie. Comme le commente un excellent connaisseur de l'histoire du SIDA et de sa prévention :

[66] *« Dans un premier temps, le débat va violemment opposer Act Up Paris et deux écrivains (G.Dustan et E. Rémès), qui se retrouvent propulsés porte- parole des barebackers. Le bareback pose problème aux promoteurs de la prévention du sida, car il comporte explicitement une conception de*

---

[24] Pollak M, Les homosexuels et le sida, sociologie d'une épidémie, *Métailié*, 1988.
[25] Annie Velter, Leila Saboni, Alice Bouyssou, Caroline Semaille. Comportements sexuels entre hommes à l'ère de la prévention combinée - Résultats de l'Enquête presse gays et lesbiennes 2011. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*.
[26] M. Calvez, M.-A. Schiltz, Y. Souteyrand (dir.), Les homosexuels face au sida, rationalité et gestion des risques, Paris, ANRS, 1996.
[27] Voir, à ce sujet, par exemple, CNS, *Communiqué de presse sur le « relapse »*, 25 octobre 2000.
[28] S. Weller, K. Davis et *al.*, Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002 ;1(1) :CD003255.
[29] D.K. Smith, J.H. Herbst et *al.*, Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among MSM in the United States, *Journal of Acqui. Immune Defic. Syndr.*, volume 68, number 3, March 1, 2015.
[30] C. Martet, *« Bareback, la fin du safe-sex ? »*, Têtu n°34, Avril 1999, p. 54/57.

prise de risque intentionnelle et récurrente, quand jusqu'alors les débats portaient sur les « défaillances » ou « relâchements » préventifs (…) Ces constats, loin de susciter des réponses consensuelles parmi les acteurs de la prévention du sida, vont au contraire révéler des points de vue divergents et conflictuels. En effet, passée la première phase de débats avec les écrivains, le conflit se déplace notamment sur la notion de « réduction des risques », portée par AIDES et contestée par d'autres associations, dont Act Up Paris (…) Pour nombre d'observateurs de la vie gaie, la revendication, par des homosexuels séropositifs, de ne pas protéger toutes leurs relations sexuelles, vient bouleverser le paysage de la prévention. Selon certains, cette revendication remet fondamentalement en question le principe d'exemplarité[31] *des homosexuels dans la lutte contre le sida (…) En ce début des années 2000, c'est le contenu même des normes de la prévention qui est en jeu »*[32].

[67] Ce débat va durer quinze ans (1999-2014) et emporter des conséquences qui dépasseront la seule communauté gaie en France. Ainsi, va-t-il influer sur les discussions scientifiques et médicales, comme sur les positions officielles et les décisions de l'administration de la santé publique –au sens large de cette expression.

[68] Ce débat sera tranché, en fin de compte, à la fois par les faits –l'usage du préservatif ne pouvant plus être considéré comme systématique et, par conséquent, ne devant plus fonder, à lui seul, une norme de prévention-, et par les progrès de la science –la chimio-prophylaxie va s'imposer, via la PrEP. Et il aura effectivement des conséquences importantes sur la stratégie de prévention de l'infection par le VIH.

[69] Construite et centrée, dans un premier temps (1981-2000), sur l'usage du préservatif, la prévention de l'infection par le VIH -la recherche du vaccin contre le VIH ayant donné des résultats jusqu'ici décevants- s'est vue ensuite progressivement complétée par l'utilisation des ARV sous le mode de la PrEP, progressivement apparue comme un moyen supplémentaire de limiter la propagation de la pandémie en diminuant le nombre de nouvelles contaminations.

[70] Cette nouvelle stratégie de prévention, dite *« combinée »*, est désormais, au terme d'une décennie d'affrontements et de tergiversations, acquise.

[71] Cette nouvelle dimension de l'action des ARV –la prévention de l'infection par le VIH et non plus son seul traitement- représente une césure notable dans l'histoire de l'épidémie de VIH-SIDA, que l'on envisage cette histoire au regard de la pratique médicale comme aussi, et peut-être surtout, de la représentation collective de cette maladie.

1.2 La PrEP : la (trop) lente redécouverte du concept de chimio-prophylaxie infectieuse

[72] Dans l'histoire des maladies infectieuses, la notion de chimio-prophylaxie, ou chimio-prévention, est ancienne, bien connue et étayée.

[73] Elle est définie comme l'usage de médicaments afin d'éviter l'apparition et la propagation d'une infection donnée. L'expression correspondante en anglais est celle de *« preventive chemotherapy »*.

---

[31] Pour une défense de cette exigence d'exemplarité de la communauté gaie, voir en particulier D. Lestrade, *The End*, Denoël, 2004.

[32] Gabriel Girard. *« De quel homosexuel parle la prévention du sida ? Réflexion autour des débats sur le bareback »*, Jean-Philippe Cazier. L'objet homosexuel, *Sils Maria, 2009, <http://www.silsmaria.org/lobjet-homosexuel/>. <halshs-01270236>.*

[74] Il s'agit du traitement d'une maladie donnée, mais administré de façon préventive, avant que celle-ci n'apparaisse et afin qu'elle n'apparaisse pas.

[75] Une chimio-prophylaxie est donc conduite avec le même médicament que celui utilisé normalement dans le traitement de la maladie lorsque celle-ci est déclarée.

[76] Ainsi, dans le cas de la chimio-prophylaxie anti-palustre, utilise-t-on les mêmes anti-paludéens de synthèse que ceux employés dans le traitement du paludisme avéré (chloroquine ou méfloquine, en particulier). De même pour la tuberculose, avec le traitement par l'isoniazide.

[77] Sur le plan physiopathologique, le traitement, même administré avant le contact avec l'agent infectieux considéré, n'empêche pas l'intrusion de celui-ci dans l'organisme traité ; mais, en revanche, il conduit à sa destruction immédiate et empêche sa reproduction.

[78] Chaque année, des centaines de millions de personnes se protègent du paludisme : toujours grâce à l'usage de moustiquaires et de répulsifs les mettant –relativement- à l'abri de la piqure de l'anophèle femelle susceptible de leur transmettre *Plasmodium* ; surtout, depuis que ce type de médicament est disponible, grâce à l'absorption d'un antipaludéen. Rappelons que le paludisme concerne la moitié de la population mondiale, que 250 millions de cas cliniques de cette maladie grave sont recensés chaque année, aboutissant à environ 500.000 décès par an.

[79] La tuberculose reste un fléau sanitaire préoccupant, dans les pays en développement, mais aussi dans le monde industrialisé. Ainsi, aux Etats-Unis, l'éradication de la tuberculose est-elle envisagée grâce à la chimio-prophylaxie antituberculeuse, comme le soulignaient il y a près de trente ans les *Centers for disease control* (CDC) : *« The appropriate use of preventive therapy will play a crucial role in efforts to eliminate tuberculosis in the US by the year 2010 »*[33].

[80] L'organisation mondiale de la santé (OMS), quant à elle, a érigé la chimio-prophylaxie des infections tropicales *« négligées »* (helminthiases, onchocercose) au rang de priorité, avec la mise en place d'une stratégie mondiale permettant le traitement préventif, chaque année, de plus de 700 millions de personnes[34].

[81] Ces exemples montrent bien que la chimio-prophylaxie non seulement fait partie, en tant que notion, du bagage théorique classique de la médecine des maladies infectieuses et tropicales, mais que, de surcroît, d'un point de vue pratique, en tant que traitement préventif, elle est utilisée à une très large échelle de par le monde, et cela depuis de nombreuses décennies.

[82] Or, dans le cas de l'infection par le VIH, tout s'est passé comme si cette notion et cette pratique avaient été oubliées, comme si elles avaient disparu des esprits et des raisonnements, et cela en dépit de l'existence, puis de l'accumulation dans le temps, de données scientifiques très solides, ayant même connu des applications pratiques.

[83] En ce sens, l'histoire de l'épidémie de VIH-SIDA peut être lue et envisagée aussi comme la lente redécouverte du concept de chimio-prophylaxie infectieuse. Une très lente redécouverte dont les principales étapes représentent, pour certaines d'entre elles, autant d'occasions manquées.

---

[33] CDC, MMWR, May 18, 1990 / 39(RR-8) ; 9-12. *The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee for elimination of tuberculosis.*

[34] Voir, à ce sujet : WHO, *Preventive chemotherapy in human helminths*, 2006 ; et WHO, *Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases*, 2010.

1.2.1 Première étape : la découverte, dès 1995, de l'effet préventif du ténofovir chez le singe

[84] En novembre 1995[35], Che-Chung TSAI et ses collègues de l'université de Washington, du NIH et du laboratoire GILEAD rapportaient dans la prestigieuse revue *Science* que le (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine ou PMPA –qui sera commercialisé sous la dénomination commune internationale (DCI) de ténofovir[36]– prévient l'infection d'un échantillon de macaques par le SIV.

[85] Dès cette époque, le PMPA ou ténofovir était identifié par le principal chercheur de cette étude *« comme le plus puissant antiviral que nous ayons vu »* et comme *« 100 fois moins toxique que l'AZT »*[37].

[86] Dans cette étude préclinique, les chercheurs avaient inclus 35 macaques repartis en cinq groupes de traitement :

- un groupe de 5 macaques traités quotidiennement par injection de ténofovir à la posologie de 20 mg/kg, 48 heures avant l'exposition au SIV ;
- un groupe de 10 macaques traités quotidiennement par injection de ténofovir à la posologie de 30 mg/kg, 48 heures avant l'exposition au SIV ;
- un groupe de 5 macaques traités quotidiennement par injection de ténofovir à la posologie de 30 mg/kg, 4 heures après l'exposition au SIV ;
- un groupe de 5 macaques traités quotidiennement par injection de ténofovir à la posologie de 30 mg/kg, 24 heures après l'exposition au SIV ;
- un groupe contrôle composé de 10 macaques non traités.

[87] L'inoculum viral injecté par voie sous-cutanée à l'ensemble des singes inclus dans l'essai était massif, équivalent à dix fois la dose infectieuse nécessaire pour observer une séroconversion chez 50 % des macaques.

[88] Les résultats obtenus par l'équipe américaine étaient univoques :

- aucun des macaques traités, quel que soit son groupe, n'avait contracté le SIV, et cela après un délai de 36 semaines d'observation au minimum ;
- tous les macaques du groupe contrôle avaient rapidement été contaminés.

[89] Compte-tenu de la parenté entre SIV et VIH et de la proximité physiologique entre le macaque et l'homme, toutes deux très bien connues et ayant justifié l'essai conduit, ces résultats frappants permettaient d'envisager un effet similaire dans l'espèce humaine.

[90] C'est précisément à cette conclusion que parvenait l'éditorial de *Science* qui accompagnait la publication de l'étude[38] : *« researchers are already speculating that PMPA might eventually find a role in preventing infection in people who have been accidentally exposed to HIV (…) And there's even talk about its potential for prevention in high-risk groups »*.

---

[35] Tsai CC, Follis KE, Sabo A et *al*. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science*. 1995 Nov. 17;270(5239):1197-9.
[36] Cette molécule, le PMPA, comme le PMEA dont elle est un dérivé, avait été isolée par l'équipe du Riga Institute à Leuven.
[37] Déclaration du Dr. Che-Chung Tsai, in Cohen J. New Drug Shows Promise in Monkeys. *Science*. 1995 november 17th ; 270(5239):1121-2.
[38] Cohen J. New Drug Shows Promise in Monkeys. *Science*. 1995 november 17th ; 270(5239) :1121-2.

[91] Comme on le constate, dès 1995, la publication de cet essai dans *Science* avait, de manière très logique, conduit à envisager le principe non seulement de la PEP (*post exposure prohylaxis* ou traitement post-exposition), mais aussi de la PrEP.

[92] Et l'éditorial de se conclure sur une perspective, elle aussi logique : *« GILEAD chemist, Norbert BISCHOFBERGER, which is working on developing an oral form of PMPA, hopes to begin human trials next year »*[39].

[93] Or, malgré ces résultats précliniques remarquables, et en dépit des annonces de l'éditorial de *Science*, en 1995, le ténofovir seul (VIREAD) ne sera autorisé par la FDA dans l'indication du traitement de l'infection par le VIH que le 05 février 2002 et la combinaison ténofovir /emtricitabine (TRUVADA®) ne sera commercialisée, elle, que dix ans plus tard (2005).

[94] De même, l'étude ayant permis de démontrer que l'utilisation orale ou injectable d'emtricitabine seul ou en association au ténofovir réduisait le nombre d'infection par le *simian immunodeficiency virus* (SIV) chez des singes macaques exposés au virus par voie anale date-t-elle de 2008[40].

[95] Quant aux études précliniques de PrEP, visant à valider plus largement la preuve de concept envisagée dès 1995, elles ne débuteront qu'en 2007[41].

1.2.2 Deuxième étape : la mise en évidence de l'effet préventif du traitement ARV au regard de la transmission dite *« verticale »*, celle entre la mère et l'enfant (prévention de la transmission mère-enfant ou PTME)

[96] La transmission mère-enfant du VIH (TME) est la principale cause d'infection à VIH chez l'enfant. Elle peut survenir au cours de la grossesse, du travail et de l'accouchement, mais aussi de l'allaitement maternel. En l'absence de toute intervention et sans allaitement maternel, le risque de TME est de 15 à 30 %. Lorsque la mère est séropositive, l'allaitement augmente ce risque de 5 à 20 %, le risque total de TME atteignant alors de 20 à 45 %.

[97] La prévention ante ou postpartum de la transmission verticale (mère – enfant) dispose d'un niveau de preuve important depuis 1994 (essai du *Pediatric AIDS Clinical Trials Group* 076)[42]. Cette étude, conduite chez des femmes enceintes séropositives concluait à une diminution du taux de transmission des 2/3 dans le groupe de celles traitées par l'AZT –le premier ARV historiquement disponible, et pas le plus efficace- par rapport au groupe témoin.

[98] Sept mois avant la publication définitive de cette étude, les CDC avaient, sur le fondement de ses résultats intermédiaires, émis de premières recommandations quant au traitement par l'AZT des femmes enceintes séropositives.[43]

[99] Cinq ans plus tard, en 1999, une nouvelle étude est venue confirmer le lien entre charge virale et risque de TME[44].

---

[39] *Ibid.*
[40] Garcia-Lerma JG et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med*. 2008 Feb;5(2):e28.
[41] Etudes CAPRISA 004 et iPrEX.
[42] Edward M. Connor, Rhoda S. Sparling et *al.*, Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment, *N Engl J Med*, november 3, 1994, vol. 331, n°18, pp.1173-80.
[43] CDC, Zidovudine for prevention of HIV transmission from mother to infant, *Mortality and morbidity weekly report (MMWR)*, April 29, 1994 / 43(16) ; 285-87.

[100] L'Organisation Mondiale de la Santé a alors émis des recommandations (lignes directrices concernant l'utilisation des ARV pour la PTME), publiées pour la première fois en 2000[45], puis révisées en 2004 puis en 2006. Le risque de TME peut ainsi être réduit à moins de 2 % par l'utilisation d'un ensemble d'interventions comprenant : la prophylaxie antirétrovirale (ARV) prise par la mère pendant la grossesse et le travail, et par l'enfant pendant les premières semaines de vie ; l'accouchement par césarienne élective (pratiquée avant le début du travail et avant la rupture des membranes) ; et l'absence totale d'allaitement maternel. Grâce à ces interventions, les nouveaux cas d'infection par le VIH chez l'enfant sont désormais de plus en plus rares dans les pays les plus riches.

[101] La démonstration de l'effet protecteur du traitement ARV sur la transmission du VIH entre la mère et son enfant emportait de grandes conséquences du point de vue du raisonnement physiopathologique : en effet, l'exposition de l'enfant au VIH de la mère qui le porte est beaucoup plus importante et intense que celle liée à un rapport sexuel contaminant, environ 100 fois plus élevée (30 % contre 0,3 %).

[102] Dès lors, il était logique d'en déduire que le traitement ARV devrait se révéler très efficace dans la prévention de la transmission sexuelle du VIH.

[103] Cette perspective était par ailleurs congruente avec les données disponibles à propos du traitement post-exposition (PEP).

1.2.3 Troisième étape : le traitement post-exposition ou PEP (*post exposure prophylaxis*)

[104] La question de la conduite à tenir en cas de suspicion de contamination professionnelle d'un membre du personnel soignant par du sang ou un autre liquide biologique potentiellement porteur du VIH fut abordée, avec une très grande réactivité, il faut le souligner, dès 1995,[46] par les autorités sanitaires françaises ; cette position fut révisée en 1996[47].

[105] Cette seconde version (1996), actualisant notamment le traitement recommandé en cas d'accident professionnel (passage de la zidovudine à la lamivudine (3TC)), contient des considérants intéressants et importants à rappeler :

[106] *« (…) des données expérimentales chez le macaque montrent l'efficacité d'une nouvelle famille d'inhibiteurs nucléosidiques, type PMPA (phosphonylmethoxypropyl adenine), dans la prévention de l'infection par le VIS (virus de l'immunodéficience simiesque).*

[107] *Chez les humains, l'efficacité préventive de la zidovudine dans la transmission materno-fœtale et l'efficacité relative de celle-ci au cours des primo-infections symptomatiques sont des arguments pour une action bénéfique en prophylaxie chez les soignants.*

---

[44] P.M. Garcia, L.A. Kalish et *al.*, Maternal levels of plasma HIV-1 RNA and the risk of perinatal transmission, *N Engl J Med*, 1999 ; 431 :394-402.

[45] WHO Technical Consultation on Behalf of the UNFPA/ UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-child Transmission of HIV. Geneva, World Health Organization, 2001.

[46] Note d'information DGS/DH/DRT n°81 du 25 septembre 1995, relative aux mesures de prévention de la transmission du VIH chez les professionnels de santé et la conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang ou à un autre liquide biologique.

[47] Note d'information DGS/DH/DRT n°666 du 28 octobre 1996, relative à la conduite à tenir pour la prophylaxie d'une contamination par le VIH, en cas d'accident avec exposition au sang ou à un autre liquide biologique chez les professionnels de santé.

[108] *Par ailleurs, une étude rétrospective cas-témoin, publiée récemment part le CDC, montre une réduction de 80 % du risque de contamination par le VIH après exposition percutanée chez les soignants ayant pris de la zidovudine (étude rapportée dans le BEH 18/1996 du 29 avril 1996).*

[109] *Seul un essai randomisé, en double insu contre placebo, permettrait de mettre en évidence avec certitude l'efficacité (ou l'inefficacité) d'une telle prophylaxie après exposition au VIH. Un tel essai ne serait pas éthique ».*

[110] Comme on le voit, le rédacteur de l'époque de la DGS conduisait un raisonnement très bien informé –il connaît et fait explicitement mention de l'article sur l'efficacité du traitement préventif du ténofovir sur le SIV paru dans *Science* quelques mois auparavant-, rigoureux et juste en termes de santé publique puisque, après avoir sacrifié à l'inévitable référence à l'essai randomisé, il allait néanmoins recommander un schéma thérapeutique préventif par le 3TC en cas d'accident professionnel exposant au VIH, appliquant ainsi parfaitement le principe de précaution : face à un risque (la contamination professionnelle par le VIH) faible, mais dont la conséquence serait extrêmement grave (à l'époque, la mort, ou, à tout le moins, une pathologie très lourde), prescrire un traitement sans grand inconvénient et, potentiellement, efficace.

[111] Suite aux résultats de l'étude cas-témoins des *centers for disease control* (CDC), en 1997, montrant la réduction de 80 % du risque de contamination par le VIH chez les personnels soignants après traitement par la zidovudine (AZT)[48], la recommandation d'une PEP a été étendue, dès 1998, à toutes les personnes potentiellement exposées à un risque de transmission du VIH, quelle que soit la nature de l'exposition -professionnelle, sexuelle ou liée à l'usage de drogues intraveineuses- sous la forme de l'administration de plusieurs ARV pendant 4 semaines[49].

[112] Or cette extension de l'indication du traitement par les ARV à toutes les personnes potentiellement contaminées par le VIH s'est alors faite sans modifier l'AMM des spécialités concernées : l'agence du médicament a autorisé ce traitement *« hors AMM »*, tout en organisant une évaluation de celui-ci (juillet 1999-décembre 2003), évaluation ayant abouti à une actualisation de cette prise en charge prophylactique[50].

[113] Dans le cas de la PEP, la réaction des autorités sanitaires françaises, de la DGS en particulier, a donc été remarquable, car extrêmement rapide -dès 1995 pour les professionnels de santé et dès 1998 pour l'ensemble de la population- et adaptée au risque sanitaire.

[114] Surtout, cette protection de la population exposée au VIH après un événement contaminant (PEP) n'a pas entraîné de révision, en l'occurrence d'extension, de l'AMM des médicaments ARV concernés : elle s'est faite de façon pragmatique, très rapide, en exploitant pertinemment les données scientifiques disponibles, en privilégiant la santé publique et la sécurité sanitaire sur les considérations juridiques et bureaucratiques, en l'occurrence en autorisant l'utilisation des ARV *« hors AMM »*, avec une évaluation médicale.

---

[48] Cardo DM, Culver DH et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *New England Journal of Medicine* 1997;337:1485-90.

[49] Circulaire DGS/DH/DRT/DSS n° 98/228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.

[50] Circulaire DGS/DHOS/DRT/DSS/SD6A n° 2003-165 du 2 avril 2003 relative aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.

[115] Dès 1995, il était donc possible de tenir un raisonnement juste et approprié à la situation sanitaire, aussi bien au regard de la PEP que de la PrEP.

[116] A ce sujet, il faut souligner l'étroitesse du lien unissant les deux concepts et les deux pratiques, PEP et PrEP : la PEP consiste à prévenir la contamination par le VIH d'une personne séronégative après un épisode considéré comme dangereux ; la PrEP représente la même attitude avant que cet épisode ne survienne.

1.2.4 Quatrième étape : le traitement comme prévention, *« treatment as prevention »*, ou TasP.

[117] Dès 2000, une étude importante, menée dans un groupe de couples sérodivergents –un couple sérodivergent ou sérodifférent est composé d'une personne séronégative et d'une personne séropositive- montrait que le risque de transmission du VIH dépend de la charge virale de la personne séropositive, d'une part, et, d'autre part, que ce risque était *« rare »* en dessous du seuil de détection du VIH disponible à l'époque : *« The viral load is the chief predictor of the risk of heterosexual transmission of HIV-1, and transmission is rare among persons with levels of less than 1.500 copies of HIV-1 RNA per millimeter »*[51].

[118] Il est ensuite progressivement apparu, au cours de la décennie 2000, qu'une personne bénéficiant d'un traitement efficace, et le suivant régulièrement, voyait le nombre des copies virales présentes dans son sang -et dans ses humeurs sexuelles, le sperme en particulier, la présence dans ces divers milieux physiologiques évoluant de manière parallèle- descendre en dessous du seuil de détection : on a alors forgé le concept et la formule éponymes de *« charge virale indétectable »* (CVI) pour décrire cette réalité médicale nouvelle.

[119] La même évolution favorable fut notée dans les liquides sexuels, lorsque, là-encore, le patient bénéficiait d'un traitement ARV efficace : on observait alors la disparition de toute trace virale dans le sperme[52] comme dans les sécrétions cervico-vaginales[53].

[120] Si le VIH est alors indétectable, il n'en reste pas moins présent dans l'organisme de la personne infectée ; celle-ci reste séropositive et ne retrouve pas un statut de séronégativité. Indétectable, le VIH n'en a pas pour autant été éliminé : disposer, grâce au traitement par les ARV[54], d'une CVI ne signifie en aucun cas avoir retrouvé un statut de personne séronégative.

[121] En revanche, bénéficiant d'une CVI, cette personne, bien que séropositive, ne transmet plus le VIH.

[122] En effet, dans ce qui est resté dans l'histoire de la médecine sous le nom *« d'avis suisse »* ou *« Swiss statement »*, les professeurs Pietro VERNAZZA et Bernard HIRSCHEL ont montré en 2008 que les personnes séropositives suivant un traitement ARV efficace et ayant une charge virale

---

[51] Thomas C. Quinn, Maria J. Wawer and *al.*, Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1, *N Engl J Med*, March 30, 2000, volume 342, n°13, pp. 921-29.
[52] Pietro L. Vernazza, Luigi Troiani and the Swiss HIV Cohort Study, Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV, *AIDS 2000,* 14 : 117-121.
[53] S. Cu-Uvin, A.M. Caliendo and the Swiss HIV Cohort Study, Effect of highly active antiretroviral therapy on cervico-vaginal HIV-1 RNA, *AIDS 2000* ; 14 : 415-421.
[54] A noter, pour mémoire, que dans quelques cas aussi exceptionnels qu'inexpliqués, cette CVI est obtenue spontanément, sans le bénéfice du traitement par les ARV.

indétectable pendant un temps significatif (6 mois), et ne souffrant pas, par ailleurs, d'une autre infection sexuellement transmissible (IST), ne transmettaient pas le VIH par voie sexuelle[55].

[123] Publiée dans une revue s'adressant aux médecins praticiens suisses, cette analyse se voulait pragmatique, tournée vers l'action et la décision médicales.

[124] La France étant coutumière des conflits opposants les acteurs de la lutte contre le SIDA depuis les années 1990, cet article a, au même titre que d'autres stratégies de prévention des risques antérieurement mises en place, été à l'origine de très vives oppositions entre associations[56].

[125] Les critiques adressées aux auteurs de cette alerte sanitaire, en France et ailleurs dans le monde, portaient sur la nature de leur démonstration : celle-ci, reposant sur la revue de données tirées de l'observation et colligées dans l'ensemble de la littérature scientifique et médicale internationale, n'avait pas, aux yeux de ces sceptiques, une valeur épistémologique suffisante, valeur ne pouvant procéder, toujours pour les mêmes, que d'un essai clinique randomisé en double aveugle. Nous reviendrons plus loin sur cette question, essentielle.

[126] Aussi faudra-t-il attendre trois années supplémentaires pour, qu'en août 2011, une étude clinique vienne confirmer les conclusions du *Swiss statement* : bien traitée, une personne séropositive bénéficiant d'une CVI depuis au moins six mois ne présente plus qu'un risque très faible de transmettre le VIH à une personne séronégative lors d'une relation sexuelle[57]. Résultat qui sera conforté par la publication, en 2016, du suivi à cinq ans de cette étude, qui indique une diminution de 93 % de l'incidence de la contamination dans le groupe des partenaires sexuels des patients traités par ARV[58].

[127] Dès lors, le traitement par les ARV n'a plus seulement été envisagé comme ce qu'il est et comme ce qu'il reste -une thérapeutique individuelle-, mais aussi comme un mode de prévention, permettant d'endiguer la contamination sexuelle par le VIH et, partant, la progression de l'épidémie : est alors apparue la notion de *« Treatment as Prevention »* (TasP) : le traitement en tant que prévention.

[128] Bien entendu, comme n'importe quel traitement médicamenteux (ou vaccinal, au demeurant), le TasP n'est pas efficace à 100 % et ne saurait l'être ; son efficacité dépend de deux conditions :

- une observance rigoureuse du traitement par les ARV ;
- l'absence d'autre infection sexuellement transmissible (IST) associée. En effet, la présence concomitante d'une IST -souvent, de surcroît, méconnue- est un facteur d'augmentation de la charge virale du VIH et, par conséquent, de moindre efficacité du traitement.

[129] Si ces deux conditions sont réunies, il est désormais scientifiquement admis que le TasP est extrêmement efficace contre la transmission sexuelle du VIH.

[130] Au-delà du seul bénéfice individuel pour la personne traitée (arrêt de la progression de la maladie, réduction de la crainte et de l'angoisse de transmettre le VIH), le traitement par les ARV

---

[55] Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des médecins suisses*. 2008;89: 5

[56] Seule l'association Warning va soutenir le « *Swiss statement* ».

[57] Cohen MS, Chen YQ, Marybeth McCauley et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.

[58] Cohen M.S, Chen Y.Q. et alii, Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission, *N Engl J M*ed, 2016, september 1 ; 375 :830-9.

présente donc un intérêt majeur en termes de santé publique, puisqu'il peut prévenir efficacement la transmission du VIH au sein d'une population donnée.

[131] Désormais, traiter ce n'est plus seulement soigner, c'est aussi prévenir.

[132] C'est pourquoi le TasP a été consacré *« Découverte de l'année 2011 »* par la prestigieuse revue scientifique *Science*[59].

[133] En France, le TasP est mentionné dès les recommandations du Conseil National du SIDA (CNS) de 2009[60] et celles du rapport d'experts sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH de 2010[61].

[134] Le statut des médicaments ARV a donc évolué au gré du temps, passant de celui de traitement curatif individuel –dimension qui perdure évidemment- à celui de vecteur d'une stratégie préventive collective, au point de devenir le principal moyen de contrôle de l'épidémie.

[135] La nouvelle stratégie de santé publique qui se met alors progressivement en place avec le TasP consiste à *« casser »* la dynamique de transmission du VIH, en bloquant sa circulation au sein de populations données et entre celles-ci, grâce à un haut niveau de couverture en ARV au sein de ces populations. L'objectif principal est d'isoler les différents *« réservoirs »* de transmission du VIH, de les rendre *« étanches »* et, ainsi, de tarir les sources de contamination par le VIH et d'interrompre la propagation de l'épidémie.

[136] Il s'agit donc de cantonner le virus là où il est déjà présent et d'éviter autant que faire se peut qu'il ne se répande ailleurs.

[137] Dès 2009, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a avancé, sur le fondement d'un modèle biomathématique mis au point dans son département VIH/SIDA, une stratégie projetant de réduire, en 50 ans, la prévalence du VIH dans le monde à moins de 1 %, et cela grâce au couplage d'un dépistage universel du VIH et d'un traitement immédiat par les ARV en cas de séropositivité avérée[62].

[138] Cinq ans plus tard, en 2014, pour juguler l'épidémie, et dans le même esprit, ONUSIDA[63] a défini et adopté une stratégie résolue de lutte contre le VIH, grâce à la poursuite simultanée de trois objectifs *« en cascade »*, objectifs exigeants en matière de résultats quant au traitement de l'infection, et cette fois à l'horizon de 2020[64].

[139] L'institution recommandait ainsi que, dans le monde entier :

- 90 % des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique ;
- 90 % de toutes les personnes infectées soient sous traitements ARV ;
- 90 % des patients traités aient une charge virale indétectable.

---

[59] *Breakthrough of the year 2011.* Disponible sur http://www.sciencemag.org/.
[60] Avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de lutte contre l'épidémie d'infection à VIH. CNS. Avril 2009.
[61] Rapport sous la direction du Pr. P. YENI « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Recommandations du groupe d'experts ». *La Documentation Française*, 2010.
[62] R.M. Granich et al. « *Universal volontary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model*". Lancet, vol. 373, january 3, 2009.
[63] ONUSIDA (UNaids en anglais) est un programme de l'Organisation des Nations Unies (ONU) dont l'objectif est de conduire une politique permettant l'accès universel à la prévention, au traitement, au soin et au soutien dans la lutte contre le VIH.
[64] ONUSIDA. 90-90-90. Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida. 2014.

[140] L'objectif de cette stratégie dite *« 90-90-90 »* consiste à interrompre le flux des nouvelles transmissions, pour l'essentiel par voie sexuelle, en rendant négligeable le nombre de personnes séropositives et ignorant leur statut, tout en rendant les personnes séropositives incapables de transmettre le VIH, grâce à un traitement ARV efficace.

[141] Poursuivi de façon volontariste, cet enchaînement de causalités épidémiologiques emboîtées représente l'innovation essentielle de la nouvelle stratégie de santé publique préconisée. En effet, jusqu'alors la stratégie de prévention utilisée reposait exclusivement sur une approche comportementale, approche centrée à la fois sur l'usage -envisagé et recommandé comme systématique- du préservatif, et sur la prise en charge et le conseil des personnes séropositives.

[142] En réduisant drastiquement, dans un premier temps, le nombre des contaminations nouvelles, ONUSIDA vise, à terme, la disparition de la pandémie de VIH-SIDA.

[143] Ainsi, selon ONUSIDA, si ces objectifs étaient atteints, 73 % des patients infectés par le VIH auraient alors une charge virale indétectable, ce qui laisserait entrevoir, selon les modélisations biomathématiques opérées, une fin de l'épidémie à l'horizon 2030[65].

[144] Pour l'heure, d'après le dernier rapport d'ONUSIDA rendu public le 20 juillet dernier, en dépit des progrès enregistrés, aucun des objectifs suscités n'est intégralement atteint.

[145] Ainsi, à l'échelle internationale :

- 70 % des personnes vivants avec le VIH connaissent leur statut ;
- 77 % des patients diagnostiqués sont traités par ARV ;
- 82 % des patients traités ont une charge virale indétectable.

[146] Toutefois, ONUSIDA relève que la diminution de l'incidence de l'infection par le VIH se poursuit avec 1,8 millions de nouvelles infections en 2016, même si les projections demeurent supérieures à l'objectif fixé de 0,5 millions de cas incidents d'ici 2020. L'ensemble des données communiquées appellent donc à redoubler d'efforts en matière de dépistage et de prévention[66].

[147] Aussi peut-on conclure sur ce point que *« les traitements antirétroviraux constituent désormais la pierre angulaire des efforts de contrôle de l'épidémie, à l'échelle individuelle comme en population »*[67].

[148] Les recommandations de l'ONUSIDA ont-elles-mêmes tiré les enseignements de ce changement de paradigme, en affirmant clairement[68] : *« Il sera impossible de mettre fin à l'épidémie sans apporter le traitement du VIH à tous ceux qui en ont besoin ». « Mettre fin au sida nécessitera un accès ininterrompu à un traitement à vie pour des dizaines de millions de personnes (…) » « Le traitement du VIH est un outil unique dans la riposte au sida, pour prévenir les maladies et les décès, pour éviter de nouvelles infections et pour économiser de l'argent »*.

[149] La France s'est engagée à atteindre les objectifs en cascade fixés par ONUSIDA. Elle en a rempli d'ores et déjà deux d'entre eux. Seul le premier seuil, relatif au dépistage, n'est pas encore atteint : selon les estimations disponibles, en 2013, 83 % seulement des personnes porteuses du

---

[65] ONUSIDA, *op.cit.*
[66] Rapport ONUSIDA – En finir avec le SIDA : progresser vers les cibles 90-90-90. 2017.
[67] François Berdougo et Gabriel Girard, *La fin du SIDA est-elle possible ?*, éditions Textuel, Petite encyclopédie critique, novembre 2017, p.13. Cet ouvrage, particulièrement clair et bien renseigné, écrit par deux spécialistes reconnus autant que militants engagés, permet de saisir tous les enjeux de ce basculement historique.
[68] ONUSIDA 90-90-90, *op.cit.*

VIH avaient connaissance de leur état[69]. Cette situation appelle à fournir des efforts tout particuliers en la matière. En mars 2017, la haute autorité de santé (HAS) a ainsi publié de nouvelles recommandations en ce sens, afin de réduire cette part de l'épidémie dite *« cachée »*[70].

[150] Au travers de la stratégie nationale de santé sexuelle 2017-2030, la France s'est même montrée plus ambitieuse encore, rehaussant la stratégie d'ONUSIDA au seuil de 95 % et non plus de 90 %, ce qui permettrait à plus de 85 % des patients français infectés d'avoir une charge virale indétectable en 2020[71].

[151] Ainsi, notre pays reste-t-il fidèle à son image de nation en pointe dans la lutte contre l'épidémie de VIH, dès l'émergence de celle-ci en 1981, que ce soit par l'excellence de sa recherche fondamentale, la qualité de ses équipes de soins, en particulier hospitalières, l'engagement des associations, nombreuses et actives, les moyens politiques et administratifs mobilisés. Cette mobilisation est aussi une réponse à la situation sanitaire sérieuse que connaît notre pays au regard de l'infection par le VIH.

1.2.5 Dans le même temps, parallèlement au TasP, s'est imposée la prophylaxie pré-exposition ou *Pre-Exposure Prophylaxis* (PrEP)

[152] Cette démarche prophylactique s'adresse, cette fois, à des personnes séronégatives.

[153] Elle consiste à proposer un traitement préventif de l'infection par le VIH à une personne séronégative présentant, du fait de ses pratiques sexuelles régulières ou à l'occasion d'une circonstance particulière, un haut risque de contraction du VIH.

[154] La PrEP repose sur l'administration d'une association de deux ARV, le ténofovir et l'emtricitabine (TRUVADA® ou ses génériques), combinaison médicamenteuse choisie en raison de sa bonne tolérance et de sa commodité d'usage (une prise par jour), qui permettent une très bonne observance.

[155] Absorbée oralement et diffusant par voie sanguine dans tout l'organisme, et en particulier au niveau des muqueuses (et des sécrétions) sexuelles, cette combinaison de deux ARV protège la personne traitée de l'infection par le VIH à l'occasion d'un rapport sexuel contaminant. Contrairement à une image parfois utilisée –celle d'une barrière ne laissant pas entrer le virus dans l'organisme- le VIH pénètre bien dans les muqueuses lors du contact sexuel : simplement, il s'y retrouve, grâce à l'action des deux ARV combinés, dans l'incapacité de se reproduire ; ensuite, il y est détruit.

[156] La PrEP peut être prescrite de façon soit continue -c'est-à-dire un traitement régulier, quotidien-, soit discontinue -c'est-à-dire un traitement ponctuel-, encadrant une activité ou une circonstance particulièrement à risque (d'ordre sexuel, dans l'immense majorité des cas).

[157] A noter que dans ce second cas de figure, en raison d'une biodisponibilité des deux ARV différentes selon le sexe, en l'occurrence plus lente et moindre chez la femme, le traitement par TRUVADA®, pour être efficace, doit être commencé chez la femme 5 jours avant un contact contaminant, alors que 24 heures suffisent chez l'homme.

---

[69] Chiffre tiré du numéro 29-30 du Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) en date du 28 novembre 2017.
[70] Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France – Recommandation. Mars 2017.
[71] Stratégie nationale de santé sexuelle. Agenda 2017 – 2030.

[158] Même si, encore aujourd'hui, trop souvent l'unité conceptuelle et pratique qui existe entre traitement curatif de l'infection par le VIH (TasP), traitement préventif après un contact contaminant (PEP) et traitement préventif avant un contact contaminant (PrEP) n'est pas comprise ou est ignorée, cette unité est fondamentale à saisir.

1.2.6 La chimio-prophylaxie : une unité conceptuelle entre curatif et préventif

- **Cette unité est d'abord clinique**

[159] En effet, que le patient porte en lui le virus (il est séropositif) et soit traité pour cela (TasP), ou qu'il soit séronégatif et ait été exposé au VIH (PEP) ou redoute de l'être (PrEP), il est traité par l'ARV que le médecin lui a prescrit.

[160] Préventif ou curatif, prophylactique ou thérapeutique : dans les trois cas, il s'agit toujours d'un même traitement médicamenteux, réalisé avec la même molécule. De même, l'AMM accordée en 1974 à la chloroquine (NIVAQUINE®) est-elle celle du *« traitement curatif et préventif du paludisme »*.

[161] Et le traitement ARV possède toujours, comme tous les traitements anti-infectieux, et cela de façon irréductible, deux dimensions indissociables : préventive et curative. La traduction concrète la plus éclatante de cette dualité réside dans le TasP, puisque ce dernier est à la fois le traitement *« normal »* d'une personne séropositive et le moyen de prévenir de nouvelles contaminations par voie sexuelle.

- **Cette unité est aussi physiopathologique**

[162] Quand une personne séronégative est contaminée à la suite d'un accident professionnel ou d'un contact sexuel et reçoit un traitement post-exposition (PEP), le virus a pénétré dans son organisme et y est immédiatement détruit grâce au traitement qui lui est administré et qui doit, précisément pour cette raison, être prescrit dans un délai très court après l'événement contaminant. Il en va de même dans le cas de la PrEP : là encore, s'il y a intrusion virale, il y aura destruction immédiate du VIH grâce à la couverture médicamenteuse dispensée. Quant à la personne séropositive traitée par ARV, ce traitement vise à obtenir la disparition de la présence visible, objectivable, du VIH, c'est-à-dire à atteindre une CVI.

- **Cette unité vaut également sur le plan juridique**

[163] Dans les trois cas, le mécanisme d'action est identique : l'empêchement de la réplication du VIH, puis sa destruction et, enfin, sa disparition du sang et des fluides corporels (CVI).

[164] C'est pour toutes ces raisons qu'il existe une unité juridique commune à ces trois types de traitement, celle que le juge anglais a reconnu, au plus haut niveau, celui de la *Court of Appeal*, lorsqu'il a été amené à se prononcer sur ce sujet : les personnes recevant une PrEP ont été considérées par lui comme bénéficiant d'un traitement, à l'instar de celles soignées pour une infection par le VIH déclarée, et, à ce titre, doivent être envisagées comme des patients, car elles bénéficient d'un traitement, préventif certes, mais traitement néanmoins.

[165] L'argumentation du requérant devant la *Court of Appeal* a notamment fait valoir que la PrEP[72] :

- *« s'adresse à des personnes qui sont en situation de pouvoir être infectées de façon imminente et de façon anticipée par rapport à une exposition, ceci sur la base d'une évaluation de risque individuelle ;*
- *que, par analogie de raisonnement avec la PEP (post-exposure prophylaxis), il s'agit d'un traitement fourni à des personnes dont on doit assumer qu'elles sont infectées dans le but que soit administré un médicament qui va empêcher toute infection transmise de devenir une infection établie ;*
- *que le traitement n'est actif au plan physiologique que lorsque le virus VIH a été transmis et la personne infectée. Il s'agit d'un traitement qui ne prévient pas l'infection initiale mais qui prévient la dissémination de l'infection, l'empêchant de se transformer en infection établie ».*

[166] Dans sa décision, le juge suprême anglais a fait sienne cette argumentation et a établi l'unité substantielle de la PrEP et du PEP : *« (…) there is no difference of substance between PrEP and PEP »*[73].

[167] Il a même, fort opportunément, rappelé que la priorité qui doit être accordée à la santé publique ne saurait être entravée par quelque juridisme que ce soit :

[168] *« A strict constructionist might point out that the definition of treatment begins with the phrase "an intervention that is intended to manage a person's disease, condition or injury" and that the addition of « and includes prevention (…) » only refers to prevention after any intervention to manage the relevant disease or condition. He might further point out that PrEP is to be administered to those without a disease or relevant condition. But this seems to me to be altogether too technical and legalistic on approach to a regulation which must be intended to be read and applied not by lawyers but by health service managers and doctors in their daily lives »*[74].

[169] Dans les trois cas, un même ordre de responsabilité se dégage : celle, individuelle, du médecin qui se doit de prendre en charge son patient ; et celle, collective, de la puissance publique qui doit mettre en œuvre les moyens nécessaires à cette prise en charge.

- **L'unité est avérée enfin au regard de la santé publique**

[170] Dans le cas de la PrEP ou du PEP, le traitement prophylactique s'inscrit dans le cadre de la prévention primaire. Dans le cas du TasP, on entre dans le domaine de la prévention secondaire ou tertiaire.

[171] Dans les trois cas, le traitement considéré participe de la prévention.

[172] C'est pour ne pas avoir saisi assez tôt l'unité de cette chimio-prophylaxie et le lien qui existe entre TasP, PEP et PrEP que nombre de médecins ont tardé à envisager la perspective de la PrEP.

[173] Ainsi, l'efficacité préventive de la prise orale quotidienne de l'association ténofovir/emtricitabine (TRUVADA®) dans le cadre de la PrEP a été établie par l'étude IPrEX

---

[72] Court of Appeal. Appeal n°: C1/2016/3115 Herberg J. Leventhal Z.*"First repondent's skeleton argument"* , september 8th 2016.
[73] Court of Appeal. Appeal n°: C1/2016/3115, *Approved judgement*, november 10th 2016.
[74] *Ibid*. C'est la mission qui souligne.

(*Preexposure Prophylaxis Initiative*), dont les résultats ont été publiés à la toute fin de l'année 2010[75].

[174] Quinze années s'étaient ainsi écoulées depuis la première publication dans *Science*.

[175] Dès le 28 janvier 2011, soit à peine un mois après la publication de l'étude iPrEX, les *centers for disease control and prevention* (CDC) américains en prenaient acte et indiquaient qu'eux-mêmes et les autres institutions de l'*U.S. Public health services* commençaient la rédaction de référentiels (*« guidelines »*) quant à l'usage du TRUVADA® dans la PrEP chez les HSH particulièrement exposés au risque de contamination[76].

[176] A la suite de la publication d'IPrEX, une série d'études épidémiologiques ont été conduites, retracées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Descriptif des principales études cliniques consacrées à la PrEP

Essai	[Année d'inclusion – Année d'arrêt]	Population (sujets inclus)	Pays	Intervention	Taux de réduction d'acquisition du VIH [IC]
CAPRISA 004[77]	[2007 – 2010]	Femmes (n=889)	Afrique du Sud	▪ Gel microbicide de ténofovir avant et après rapport sexuel	39 % [6-60]
IPrEX[78]	[2007 – 2009]	HSH et transsexuels (n=2 499)	Pérou, Equateur, Brésil, USA, Thaïlande, Afrique du Sud	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	44 % [15-63]
PARTNERS PrEP[79]	[2008 – 2010]	Couples hétérosexuels sérodiscordants (n=4 747)	Afrique	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	75 % [55-87]
				▪ Prise quotidienne de ténofovir	67 % [44-81]
TDF 2	[2007 – 2011]	Hommes et femmes hétérosexuels (n=1 219)	Botswana	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	62 % [22-83]
Fem PrEP	[2009 - 2011]	Femmes (n=2 120)	Afrique	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	Insuffisance d'efficacité
Voice	[2009 – 2011]	Femmes (n=5 029)	Afrique	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	Insuffisance d'efficacité
				▪ Prise quotidienne de ténofovir	
				▪ Gel microbicide de ténofovir avant et après rapport sexuel	

[75] Grant RM, Lama JR, Anderson PL et *al*. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med* 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
[76] *Mortality and morbidity weekly report* (MMWR), january 28, 2011 / 60(03) ; 65-68.
[77] Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, Kharsany AB, Sibeko S, Mlisana KP, Omar Z, Gengiah TN, Maarschalk S, Arulappan N, Mlotshwa M, Morris L, Taylor D; CAPRISA 004 Trial Group. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010 Sep 3;329(5996):1168-74.
[78] Grant RM, Lama JR, Anderson PL et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med* 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
[79] Baeten JM, Donnell P, Ndase P et *al*. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012 Aug 2;367(5):399-410.

PROUD[80]	[2012 – 2014]	HSH (n=544)	Angleterre	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	86 % [64-96]
IPERGAY[81]	[2012 – 2014]	HSH (n=414)	France – Québec	▪ Prise intermittente de TRUVADA®	86 % [40-98]

Source : Mission IGAS d'après EMA

[177] Après que la demande de GILEAD a été déposée en décembre 2011 et après avoir enregistré le vote favorable de son comité d'experts (*« advisory committee »*) en mai 2012, la FDA américaine a accordé l'autorisation au TRUVADA® dans l'indication de la PrEP le 16 juillet de cette même année.

[178] Cette *« première »*, très importante en elle-même, n'a pas provoqué -comme on aurait pu s'y attendre compte-tenu de l'effet d'entraînement habituel des Etats-Unis dans le domaine scientifique, médical et pharmaceutique- une vague d'autorisations de la PrEP ailleurs dans le monde ; au contraire, le panorama récent des autorisations accordées offre un tableau très contrasté, comme la carte suivante l'illustre.

Graphique 4 : Statut du TRUVADA® pour la PrEP dans le monde

Source : AIDS Vaccine Advocacy Coalition

[179] Dans cette situation internationale très éclatée de 2017, la France occupe une place pionnière.

[80] McCormack S, Dunn DT, Desai M et *al*. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomized trial. *Lancet* 2016 Jan 2;387(10013):53-60.

[81] Molina JM, Capitant C, Spire B et *al*. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015 Dec 3;373(23):2237-46.

1.3 La France, pionnière dans le monde au regard de l'instauration de la PrEP

[180] C'est dans ce contexte épidémiologique et comportemental préoccupant, et dans la foulée de l'autorisation accordée le 16 juillet 2012 par la *Food and drug administration* américaine (FDA) au TRUVADA® dans l'indication de la PrEP[82], que l'association AIDES a décidé de saisir l'ANSM et, à travers elle, les pouvoirs publics français.

[181] Ainsi, son président a-t-il demandé, par courrier en date du 24 janvier 2013, à la direction générale de l'agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), de mettre en place la PrEP, afin de compléter l'offre de prévention existante.

[182] Au terme de l'instruction qu'elle a conduite, l'ANSM a accordé la RTU au TRUVADA® le 04 janvier 2016, la France devenant ainsi le 4ème pays au monde à avoir instauré la PrEP, comme l'illustre le tableau suivant.

Tableau 2 : Dates d'autorisations de TRUVADA® dans la PrEP dans différents pays

Pays	Date d'autorisation
USA	Juillet 2012
Afrique du Sud	Novembre 2015
Kenya	Novembre 2015
France	Janvier 2016 (RTU)
Canada	Février 2016
Pérou	Mars 2016
Thaïlande	Août 2016
Tanzanie	Décembre 2016
Malawi	Février 2017
Zimbabwe	Mars 2017
Ecosse	Mars 2017
Zambie	Avril 2017
Brésil	Mai 2017
Chili	Mai 2017
Belgique	Juin 2017
Angleterre	Juillet 2017
Grèce	Juillet 2017
Israël	Juillet 2017
Pays-Bas	Juillet 2017

Source : Mission IGAS

[82] Autorisation accordée pour le seul traitement continu.

[183] Plus précisément, la France appartient à un petit groupe de 5 Etats (Afrique du Sud, Kenya, France, Canada, Pérou, dans l'ordre chronologique) qui, de 40 à 44 mois après la décision américaine, ont instauré, selon des modalités diverses, la PrEP.

[184] Au regard de ce constat international, son résultat confère à la France une place de nation pionnière. Elle est ainsi le premier pays européen à avoir introduit la PrEP en matière de prévention du VIH.

[185] A ce propos, au sein de l'Union européenne, la mission s'est attachée à examiner deux cas particuliers : celui de l'Ecosse, qui a instauré la PrEP en avril 2017, et occupe ainsi la deuxième position au sein du palmarès européen ; et l'Angleterre, où la culture de santé publique est forte et où la PrEP n'est pourtant disponible que depuis le mois de juillet 2017, et dans des conditions peu satisfaisantes.

1.3.1 Le contre-exemple anglais

[186] La prise de conscience de l'intérêt de la PrEP par les autorités sanitaires anglaises daterait, selon les informations recueillies par la mission, de l'annonce des résultats de l'étude IPrEX en novembre - décembre 2010.

[187] Cependant l'adhésion au concept de la PrEP n'a été que progressive au sein des associations et parmi le corps médical, en raison d'un attachement collectif marqué au préservatif. Toutefois, les débats sur cette question n'ont pas atteint le niveau de polémique et de violence verbale ou écrite ayant pu caractériser la situation française, comme nous le verrons plus loin.

[188] Une étude de démonstration (*acceptance*) et d'efficacité (*effectiveness*) a été estimée utile par l'autorité sanitaire, celle-ci affirmant devoir disposer de données cliniques nationales. A cet effet, l'étude PROUD a été mise en place à Londres, où la prévalence de gays séropositifs est la plus élevée du pays. Lancée en novembre 2012, elle comportait, dans un premier temps, une cohorte (*« un bras »*) non traitée –ou, pour être précis, ayant un accès différé au traitement, alors qu'était prescrite aux personnes de l'autre « bras » une administration de TRUVADA® en continu.

[189] En octobre 2014, du fait de la survenue d'infections dans le groupe non traité, cette étude a été interrompue. C'est alors qu'est entamée par les associations (le *National AIDS Trust* et le *Terence Higgins Trust*, en particulier), une longue procédure, administrative et judiciaire, pour faire financer la PrEP en Angleterre.

[190] En effet, pour être prise en charge par le NHS England, la PrEP, comme toute autre innovation susceptible d'être financée par l'action publique au niveau national, devait être identifiée comme prioritaire par le *National Health Service Commissioning Board*, et cela selon une procédure comportant le passage devant plusieurs commissions successives et l'ouverture d'un débat public.

[191] Cette procédure a été entamée à l'automne 2014. Un groupe de travail (le *HIV Clinical Reference group*) a été constitué pour proposer un cadre (*draft policy*) pour une mise en œuvre de la PrEP. Ce groupe a reconnu un haut niveau d'évidence relatif à l'intérêt de la PrEP, prenant en compte à la fois son efficacité et son caractère coût/bénéfice. Le groupe a remis ses conclusions en décembre 2015 et celles-ci ont été soumises aux acteurs du secteur, ces derniers ayant rendu leurs commentaires en janvier 2016. L'ensemble devait faire l'objet d'une consultation publique. Fin mars 2016, le *NHS England* a décidé de surseoir à la consultation publique initialement prévue.

[192] En dépit de cette conclusion favorable du groupe d'experts désignés, le service national de santé britannique a, en effet, en avril 2016, argué qu'il n'était pas habilité à financer ce traitement dans la mesure où celui-ci correspondait à un acte de prévention, prévention dont la responsabilité avait été dévolue, depuis le *Health and Social Care Act* de 2012, aux autorités locales de santé.

[193] Contestant cette position, le *National AIDS Trust* a porté l'affaire devant la Cour de justice.

[194] La Cour a débouté le NHS England en août 2016. Ce dernier a fait appel. La Cour d'appel a, en novembre 2016, confirmé le jugement rendu en première instance, en indiquant que le NHS England, quand bien même la prévention en matière de santé sexuelle avait été transférée aux autorités locales, avait le pouvoir (*« the power »*) de financer[83] .

[195] Jusqu'à ce que l'affaire soit portée devant la justice, le degré d'information, par l'autorité sanitaire, du grand public à propos de la PrEP, et le niveau de connaissance de ce dernier, ont été quasi nuls.

[196] Il n'en a pas été de même au sein de la communauté gay, dont il est à noter que nombre de ses membres se sont approvisionnés en générique de TRUVADA® via internet[84].

[197] La législation anglaise autorise en effet l'achat d'un médicament générique via internet, alors même que le brevet du médicament princeps n'est pas arrivé à échéance dans le pays, sous réserve que le générique provienne d'un marché étranger et qu'il soit destiné à un usage personnel. La communauté gay s'est organisée par la voie d'associations, et avec l'aide de médecins, pour s'assurer de la qualité des produits importés en vérifiant leurs concentrations sériques chez les utilisateurs. On estime que de 2.000 à 8.000 personnes se sont ainsi approvisionnées en générique de TRUVADA® et continuent à le faire par cette voie, essentiellement auprès de fabricants indiens, à leur frais, le coût mensuel d'un traitement journalier avoisinant les 30 à 35 £.

[198] En revanche, une fois portée en justice, l'affaire s'est accompagnée d'une très large couverture médiatique. Et, suite au jugement en appel, le service de santé britannique a été contraint à accepter de financer l'accès à la PrEP.

[199] Toutefois, pour ce faire, il a annoncé, en décembre 2016, son intention de passer par un dispositif inhabituel : en l'occurrence, la mise en place d'une vaste étude (l'étude IMPACT) plutôt que la fourniture directe du TRUVADA® via la prescription médicale au sein des services spécialisés (les *genito urinary medicine* -GUM- *clinics*[85]), comme c'est le cas pour le traitement des personnes infectées par le VIH, et comme également c'est le cas en Ecosse pour la PrEP, comme nous allons le voir.

[200] Plusieurs éléments ont été avancés à la mission par l'autorité sanitaire pour justifier le recours à une telle étude :

- l'incertitude sur l'importance des besoins réels ;
- la nécessité et la difficulté d'un bon encadrement de la prescription chez les personnes concernées ;
- l'incertitude sur la place de la PrEP au sein de la politique prônée *d'active risk reduction* et sur le *standard of service care* à recommander chez les personnes à haut risque ;
- l'incertitude sur les données de balance coût/bénéfice à terme, et dans la réalité de la prescription, que l'étude se propose de lever.

---

[83] Court of Appeal. Appeal n°: C1/2016/3115, *Approved judgement*, November 10th, 2016.
[84] Voir à ce sujet le site https://www.iwantprepnow.co.uk.
[85] Voir www.nhs.uk/chq/Pages/972.aspx?CategoryID=68 pour les missions de ces services de santé sexuelle.

[201] Après avoir prévu un financement initial pour quelque 500 personnes, le NHS England a accepté de réviser le dimensionnement d'IMPACT, et de prévoir à cet effet un financement de 10M de £ sur trois ans, montant correspondant à un nombre de personnes pouvant être incluses dans l'étude de 10.000. Cet effectif prévisionnel peut, certes, être considéré comme important en soi et, a fortiori, dans le cadre d'une étude clinique, même si les associations craignent qu'il ne soit sous-estimé au regard des besoins sanitaires réels[86]. L'étude est prévue pour durer trois ans.

[202] La mise en place effective de l'étude IMPACT se fait dans les *GUM clinics* et des frais supplémentaires d'examens biologiques devront être supportés par les autorités sanitaires locales. Elle n'a débuté qu'au début du mois d'octobre 2017 et l'accès à l'ensemble des *GUM clinics* n'est pas prévu pour être effectif avant la fin du mois de mars 2018.

[203] Selon la plupart des acteurs rencontrés par la mission sur place, et selon la propre appréciation de celle-ci, la décision du *NHS England* de mettre en place une telle étude vise deux objectifs :

- contenir, dans un premier temps, l'impact financier de la PrEP ; à cet égard, le terme du délai fixé pour l'étude (3 ans) correspond opportunément à l'échéance à laquelle le brevet du TRUVADA® sera caduc en Angleterre ;
- de surcroît, le fait qu'il s'agisse d'une étude clinique et non d'un traitement ordinaire permet au *NHS*, dans l'intervalle de ces trois années, de ne pas être contraint à recourir à la spécialité TRUVADA®, mais de se fournir auprès du *« moins disant »* entre *princeps* et médicaments génériques.

[204] Ainsi, sous couvert d'une étude *« coût/bénéfice »*, l'enjeu financier a-t-il été décisif pour les décideurs du NHS.

1.3.2 Le pragmatisme écossais

[205] En Ecosse, le *Scottish Medicines Consortium* (SMC)[87] est l'instance qui émet des recommandations quant à l'opportunité de prendre en charge les nouveaux médicaments ou les nouvelles indications des médicaments déjà existants. Ce consortium est composé de cliniciens, de pharmaciens et d'économistes de la santé, ainsi que de représentants des autorités de santé (Health Boards), de l'industrie pharmaceutique et du public.

[206] Le SMC conduit ses travaux sur le fondement des données cliniques et médico-économiques (analyse coût/bénéfice) et les transmet aux autorités sanitaires (les *Health Boards*[88] du NHS Scotland), qui, le cas échéant, décident de prendre en charge le traitement concerné et mettent en place des dispositifs locaux d'accès au médicament. Les responsables politiques et le gouvernement n'interviennent pas dans le processus.

---

[86] Le nombre de gays séronégatifs ayant contracté une infection sexuellement transmissible dans les 12 derniers mois étant estimé entre 8 et 12 000, celui des partenaires séronégatifs au sein de couples séro-discordants de quelque 1 000, auxquels il convient d'ajouter les hétérosexuels à haut risque et les personnes transgenres. L'incidence de la transmission serait en diminution à Londres. Cependant, l'augmentation de la fréquentation des sites de rencontre gay fait craindre une augmentation du risque au sein de cette communauté.

[87] www.scottishmedicines.org.uk/.

[88] Les autorités sanitaires écossaises –les *Heath Boards* de *NHS Scotland*- sont constituées de 14 autorités régionales, responsables de la santé de la population, de la mise en place et du bon fonctionnement des prestations sanitaires locales, de 7 *Health Boards* focalisées sur des missions spécifiques (information, éducation à la santé, réduction des inégalités, réduction des délais d'attente, transports sanitaires, hospitalisation d'office et appui aux professionnels de santé) et d'un département –*Healthcare improvement Scotland*– chargé de la qualité et de la sécurité des soins. www.scot.nhs.uk/organisations/.

[207] Après que certains acteurs écossais ont attiré l'attention des ministres et des fonctionnaires de l'administration sanitaire sur la PrEP, c'est en novembre 2015 que l'intérêt pour la façon dont la PrEP pourrait être mise en place en Écosse est vraiment apparu, et cela au vu des résultats de l'étude PROUD. L'action associative a été importante : un guide de bonne pratique de la PrEP a été élaboré[89], des conseils étaient fournis aux utilisateurs qui s'approvisionnaient sur internet, une demande de prise en charge a été soumise au SMC[90].

[208] En janvier 2016, à la demande des associations, est mis en place un groupe de travail *ad hoc* : le *Scottish HIV Pre-Exposure Prophylaxis Short Life Working Group* (SLWG)[91].

[209] Le groupe a conduit ses travaux dans quatre champs différents : l'analyse des besoins, l'estimation des ressources nécessaires, les conditions de mise en œuvre et de suivi, et l'information à donner. Il a rendu son avis en octobre 2016[92] et fait les recommandations suivantes :

- mise à disposition pour les personnes les plus à risque dans un cadre de prévention élargi (PrEP + préservatif + dépistage régulier du VIH et des autres IST), dans des structures spécifiques, à un prix coût/bénéfice ;
- accès à du conseil et à un suivi dans les services de santé sexuelle pour les individus s'étant approvisionnés par eux-mêmes, indépendamment de la décision de prise en charge de la PrEP par le NHS ;
- ressources supplémentaires pour les services de santé sexuelle, indépendamment de la décision de prise en charge de la PrEP par le NHS ;
- suivi et évaluation de la PrEP indépendamment de la décision de prise en charge de la PrEP par le NHS : impact sur les séroconversions, les changements de comportements et les autres IST ;
- organisation centralisée de l'information sur le territoire avec implication des différents acteurs, notamment associatifs ;
- information au public spécifiant que la PrEP ne venait pas en remplacement du préservatif et rappelant l'importance d'un dépistage régulier (VIH + autres IST).

[210] Avant même l'achèvement des travaux du groupe et dans la foulée de l'attribution par la Commission européenne d'une extension d'indication pour TRUVADA® dans la PrEP (le 18 août 2016), le pharmacien en chef du gouvernement écossais a écrit à GILEAD à peine un mois plus tard (le 15 septembre) pour lui demander de présenter une soumission au SMC à un prix équitable.

[211] Le SLWG a rendu ses recommandations 9 mois après sa mise en place, soit en octobre 2016.

[212] Le groupe a proposé des critères d'éligibilité à la PrEP ; il a recommandé des conditions d'accès et de suivi ; il a donné une estimation du nombre de personnes susceptibles d'être éligibles[93], et une estimation de l'impact financier de la mesure[94].

---

[89] HIV Scotland. « PrEP report » . www.hivscotland.com
[90] HIV Scotland. SMC patient group submission on PrEP. www.hivscotland.com
[91] Le SLWG était composé de 13 membres : 4 cliniciens, un épidémiologiste, un pharmacien, un spécialiste d'éducation à la santé, un chercheur en sciences sociales, un représentant du département *« achat de médicaments»* pour l'Ecosse, un directeur régional du NHS, deux représentants d'associations, un représentant d'usagers ; deux observateurs ont été associés aux travaux du groupe : un représentant du *Scottish Medicines Consortium* et un représentant du gouvernement écossais.
[92] Nandwani R et Valiotis G, on behalf of the Scottish HIV Pre-exposure Prophylaxis Short Life Working Group. *« PrEP in Scotland »* Scottish Health Protection Network. October 2016.

[213] Au mois de décembre 2016, le laboratoire GILEAD a déposé une demande d'autorisation pour le TRUVADA® dans la PrEP.

[214] Le 7 mars 2017, soit 3 mois plus tard, dans la continuité des travaux et des recommandations du SLWG, et sur la base des données d'efficacité, de sécurité, d'*effectiveness* et des données médico-économiques[95], le SMC a proposé cette prise en charge pour les adultes à haut risque en combinaison avec des pratiques sexuelles plus sûres[96], et l'a communiquée au gouvernement écossais le 10 mars 2017. Cette décision a été rendue publique le 10 avril suivant.

[215] Compte-tenu des règles d'utilisation de médicaments dépourvus d'autorisation de mise sur le marché en Ecosse, différentes de celles en vigueur en Angleterre[97], il a été décidé d'attendre un retour de GILEAD[98].

[216] La mise en place effective de la PrEP a débuté le 3 juillet 2017, 17 mois après le début du processus envisagé dans son intégralité.

[217] Dans cette action résolue, il semble qu'ait joué, au-delà du souci politique, classique en Ecosse, de se distinguer de l'Angleterre, une sensibilité humaine particulière : le président du SLWG, dans un article du *Lancet*, a ainsi souligné que quatre des six leaders des principaux partis politiques écossais s'étaient dévoilés comme étant gay, lesbienne ou bisexuel. Cette configuration politique et humaine explique aussi que, suite à l'annonce du SMC, les réserves et les commentaires négatifs des journaux ont été limités, à la différence de la couverture médiatique en Angleterre à la fin de l'année 2016, qui a eu des répercussions négatives sur le personnel politique (le *« Daily Miror effect »*)[99].

[218] Comme pour l'ensemble de la pharmacopée, les citoyens écossais ont ainsi accès gratuitement[100] à la PrEP, c'est-à-dire à TRUVADA® et à l'ensemble des prestations l'encadrant, dans les centres de santé sexuelle, sous couvert d'une prescription médicale tous les trois mois.

[219] Les autorités sont en train de préparer une disposition qui permettra prochainement aux infirmières de prescrire la PrEP. L'ensemble des données du dispositif sont recueillies dans le système informatique des centres (le *National Health IT System*).

[220] Le détail des conditions financières dans lesquelles TRUVADA® a été mis à disposition par le gouvernement écossais n'a pas été dévoilé à la mission. Le cadre de cette autorisation et de cette dispensation est le suivant :

- les règles d'utilisation de médicaments dépourvus d'autorisation de mise sur le marché en Ecosse, différentes de celles en vigueur en Angleterre[101] n'ont pas permis à NHS Scotland de mettre à disposition TRUVADA® avant qu'un accord ne soit intervenu avec GILEAD ;

---

[93] Le SLWG a estimé le nombre de personnes éligibles entre 1500 et 1900 et a fait l'hypothèse que 58 % d'entre eux seraient demandeurs d'accéder à la PrEP la première année.
[94] Sur la base d'une prise quotidienne.
[95] Sur la base d'une prise quotidienne ou intermittente.
[96] Scottish Medicines Consortium. 10 March 2017, published 10 April 2017.
[97] Payne J. "The licensing of new medicines in the UK and approving their use in NHS Scotland". SPICe Briefing. The Scottish Parliament. 23 August 2012.
[98] Les conditions d'achat de TRUVADA n'ont pas été révélées à la mission. NHS Scotland devrait avoir accès rapidement à des génériques.
[99] Nandwani R. « Pre-exposure prophylaxis is approved in Scotland » The Lancet www.thelancet.com/hiv Published online April 13,2017.
[100] Comme pour l'ensemble des médicaments au sein *de NHS Scotland*.
[101] Payne J. *op. cit.*

- l'évaluation médico-économique réalisée par le SLWG puis celle du SMC ont fourni une base de discussion, mais des incertitudes existaient sur le nombre de personnes éligibles, sur le nombre de personnes demandeuses et sur le régime d'administration auquel elles auraient recours ;
- un accord est intervenu avec GILEAD juste avant l'été 2017 ; dès l'automne 2017, l'accès aux génériques de TRUVADA® est devenu possible ;
- là encore, les conditions commerciales obtenues par le gouvernement écossais n'ont pas été communiquées à la mission.

[221] Quoi qu'il en soit, en Ecosse, à aucun moment la question financière n'est venue, contrairement à ce qui s'est passé en Angleterre, interférer et ralentir le processus de décision et d'autorisation de la PrEP.

2 LA RTU DE TRUVADA® : UNE PROCEDURE LARGEMENT INADAPTEE, UNE INSTRUCTION ANORMALEMENT LONGUE, UNE APPLICATION INVERSEE DU PRINCIPE DE PRECAUTION

2.1 La RTU : une procédure nouvelle, complexe et lourde, largement inadaptée au cas du TRUVADA

2.1.1 L'invention de la RTU

[222] En France, les médecins bénéficient de la liberté de prescription.

[223] Ce principe de liberté de prescription est posé à l'article L. 162-2 du code de la sécurité sociale, qui précise : *« Dans l'intérêt des assurés sociaux et de la santé publique, le respect de la liberté d'exercice et de l'indépendance professionnelle et morale des médecins est assuré conformément aux principes déontologiques fondamentaux que sont le libre choix du médecin par le malade, la liberté de prescription du médecin, le secret professionnel, le paiement direct des honoraires par le malade, la liberté d'installation du médecin, sauf dispositions contraires en vigueur à la date de promulgation de la loi n° 71- 525 du 3 juillet 1971 »*.

[224] Sur le plan réglementaire, les dispositions du code de déontologie médicale, reprises à l'article R. 4127-8 du code de la santé publique, prévoient : *« Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ».*

[225] Une AMM est accordée à un médicament pour une ou plusieurs indications thérapeutiques précises et précisées dans ladite autorisation.

[226] Consacré par la loi, le principe de liberté de prescription permet au médecin qui le jugerait nécessaire et justifié par l'intérêt de son patient, de lui prescrire une spécialité médicale dans une indication thérapeutique qui ne serait pas énumérée dans la liste limitative qui accompagne et encadre son AMM.

[227] Cette pratique est alors qualifiée de prescription *« hors AMM »*.

[228] Une telle prescription peut être légitime et même indispensable : avant tout pour des raisons scientifiques –lorsqu'il existe un décalage entre les données de la science, évolutives par principe, et l'AMM, qui peut rester figée ; mais aussi éthiques –les essais cliniques sont ainsi pratiquement impossibles chez les enfants ; ou encore économiques et financières –quand un laboratoire détenteur du brevet du médicament n'estime pas rentable le dépôt d'une AMM.

[229] Toutefois, elle peut aussi représenter un véritable risque pour le patient ; aussi, dans tous les cas, engage-t-elle la responsabilité personnelle du professionnel de santé qui y a recours. Les conséquences financières de ce type de prescriptions peuvent enfin être tout à fait réelles : car, quoique théoriquement non remboursables par l'assurance maladie, elles le sont en réalité dans la très grande majorité des cas.

[230] En effet, le repérage de ces prescriptions en dehors du cadre strict de l'autorisation de mise sur le marché n'est aujourd'hui possible que par le biais des statistiques de l'assurance maladie, qui prend en charge les médicaments concernés. L'article L 162-4 du code de la sécurité sociale fait en effet obligation pour le prescripteur de signaler sur l'ordonnance, support de la prescription, le caractère non remboursable du médicament lorsqu'il prescrit une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie

[231] Or, dans les faits, cette obligation n'est que rarement mise en œuvre par les médecins. En effet, si la mention *« non remboursable »* était inscrite, le patient assumerait alors lui-même la prise en charge de son traitement.

[232] Qui plus est, le recours aux prescriptions *« hors AMM »* est fréquent : selon une étude publiée en 2008 dans le *New England Journal of Medecine*, les prescriptions hors AMM (*« off-label drug use »*) représenteraient, aux Etats-Unis, 21 % des ventes de médicaments[102], soit 150 millions de prescriptions par an. En France, le rapport de synthèse des *« Assises du médicament »* indique que cette pratique serait *« très répandue »* et porterait *« (…) sur 15 % à 20 % du total des prescriptions, voire davantage dans des domaines comme la pédiatrie, la gérontologie, la cardiologie ou la cancérologie… »*[103].

[233] C'est dans le contexte traumatique qui suivit les révélations liées à ce qu'il est convenu d'appeler *« l'affaire du MEDIATOR »* que doit être replacée la naissance de la procédure de la RTU, contexte marqué par la publication de nombreux rapports administratifs et parlementaires, puis par la tenue des *« Assises du médicament »*[104].

[234] Après la remise du rapport IGAS *« Enquête sur le MEDIATOR® »* du 15 janvier 2011, le ministre chargé de la Santé de l'époque avait, en effet, engagé une large concertation sur la refonte

---

[102] Stafford RS., Regulating off-label drug use - Rethinking the role of the FDA, *New England Journal of Medicine*, april 3, 2008 ;358 :1427-9.

[103] *Rapport de synthèse des Assises du médicament*, 23 juin 2011, p. 17.

[104] Le rapport de l'IGAS *« Enquête sur le Médiator® »* du 15 janvier 2011 ; le rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments du Pr DEBRÉ, député de Paris, et du Pr EVEN président de l'Institut Necker, remis au Président de la République le 16 mars 2011 ; le rapport de l'IGAS sur *« la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament »* du 21 juin 2011 ; le rapport de la mission d'information de l'Assemblée Nationale sur le Médiator® et la pharmacovigilance du 22 juin 2011 ; le rapport de synthèse des Assises du médicament du 23 juin 2011 ; le rapport du Sénat établi au nom de la mission commune d'information « Médiator® : évaluation et contrôle des médicaments » ; et le rapport de l'Assemblée nationale en conclusion des travaux de la mission sur les agences sanitaires du 6 juillet 2011. Tous ces travaux convergeaient entièrement sur le diagnostic à poser ; et largement sur la nature des réformes à conduire.

du système de sécurité sanitaire des produits de santé. Réunissant professionnels, associations de patients, autorités de régulation, lanceurs d'alerte, experts académiques, industries de santé et personnalités qualifiées, elle a pris la forme des Assises du médicament.

[235] Après cinq mois de travaux, des centaines d'heures de débats et de très nombreuses auditions, le rapport de synthèse de ces Assises résumait ainsi les enjeux de l'indispensable réforme à venir : *« Le drame sanitaire de MEDIATOR® a révélé que ce système comportait de dangereuses faiblesses et qu'il pouvait connaître des dysfonctionnements majeurs aux conséquences très graves (…) Il en résulte aujourd'hui une crise de confiance majeure (…) Cette crise menace ainsi la santé publique, et fait peser un risque sur le système de santé lui-même. C'est pourquoi il est indispensable de dégager les axes d'une réforme permettant de restaurer la confiance de la population dans le médicament, les dispositifs médicaux et les institutions chargées d'en garantir la sécurité »*[105].

[236] <u>En ce qui concerne la question des prescriptions *« hors AMM »*, la conclusion des Assises était claire</u>.

[237] En particulier quant aux objectifs poursuivis.

[238] Le premier, souvent ignoré ou incompris, se voyait utilement rappelé : *« L'enjeu est de permettre aux médecins de mieux identifier les prescriptions « hors AMM » qui sont justifiées, c'est-à-dire celles qui, en l'absence d'alternative disposant de l'AMM, présentent un bénéfice/risque favorable et un intérêt thérapeutique pour un patient et une situation donnés »*[106]. Il s'agit même pour les autorités sanitaires d'être en mesure d'anticiper leurs décisions afin de *« (…) tendre vers un ajustement de l'AMM à l'usage prévisible du médicament »*[107].

[239] On le voit : l'intérêt d'une prescription *« hors AMM »* n'est non seulement pas contesté par principe, mais il apparaît *a contrario* souhaitable de prévoir les évolutions futures d'une AMM une fois celle-ci accordée. Contrairement à une opinion facilement et trop souvent répandue, cette position pragmatique correspond à la réalité de la pratique médicale et de la vie d'un médicament.

[240] Le second objectif consistait à *« encadrer davantage la prescription « hors AMM » »*[108].

[241] La priorité accordée à la nécessité de cet encadrement dans le contexte *« post-MEDIATOR »* revêtait, il faut bien le noter, un caractère largement paradoxal.

[242] En effet, le benfluorex[109] est un puissant anorexigène, identifié et sélectionné comme tel dans les années 60 par les laboratoires SERVIER, mais pour lequel ceux-ci avaient réussi, dans des conditions que l'instruction judiciaire a depuis éclaircies et pénalement caractérisées, à obtenir une AMM en tant que *« traitement adjuvant du diabète de type 2 »*. Dans un second temps, un usage *« hors AMM »* s'était progressivement développé, correspondant, lui, à la réalité pharmacologique de cette molécule anorexigène, c'est-à-dire la prise en charge de situations de surcharge pondérale.

[243] Ce qui était principalement en cause dans ce scandale sanitaire n'était donc pas le *« dévoiement »* que représentaient les prescriptions *« hors AMM »* -puisqu'en l'occurrence le benfluorex était alors utilisé pour ce qu'il était réellement, un anorexigène-, mais la très grave

---

[105] Rapport de synthèse, *op.cit.*, pp. 6 et 7.
[106] *Ibid.*, p.17.
[107] *Ibid.*, p.18.
[108] *Ibid.*, p.18.
[109] Benfluorex est le nom, selon la dénomination commune internationale (DCI) de l'OMS, que cette organisation avait attribué au principe actif du MEDIATOR. Le suffixe –*orex* marquant sans la moindre équivoque le caractère an<u>orex</u>igène de cette molécule et la rattachant à cette famille pharmacologique.

anomalie –scientifique, médicale et administrative- consistant en ce qu'une AMM totalement infondée ait pu lui être accordée au titre du traitement –même *« adjuvant »*- du diabète de type 2.

[244] Se saisir de la crise du MEDIATOR pour en faire le point de départ d'une volonté d'encadrement des prescriptions *« hors AMM »* relevait donc du paradoxe.

[245] Quoi qu'il en soit, et en dépit de ces faits avérés, l'attention collective s'était alors focalisée sur cette question des prescriptions *« hors AMM »* ; il en allait de même de l'intention du législateur, dont le projet de loi visait *« à distinguer l'usage légitime du « hors AMM » faisant l'objet d'une recommandation de la nouvelle agence*[110] *et d'un suivi des malades, et son usage illégitime, dont l'affaire du MEDIATOR® a montré la dangerosité »*[111], et qui affirmait ainsi : *« Le présent projet de loi a pour objet, d'une part, de renforcer la sécurité sanitaire dans le domaine du médicament et des produits de santé compte tenu des défaillances observées à la suite de l'affaire du MEDIATOR® (…) L'encadrement des prescriptions en dehors du champ de l'AMM est l'un des premiers objectifs poursuivis par la réforme. Il convient de détecter ces prescriptions, de les encadrer et de responsabiliser les personnes concernées, prescripteurs et patients, afin que le principe d'une prescription dans le champ de l'autorisation demeure la règle et, celle en dehors, l'exception »* [112].

[246] Suivant en cela les analyses du groupe de travail des Assises consacré à cette question[113], il convient de distinguer trois types de prescriptions entrant dans cette catégorie.

[247] 1. D'abord, les dispositifs dérogatoires prévus par la loi ou le règlement ; ils sont au nombre de trois et ne représentent qu'une part marginale des prescriptions *« hors AMM »* :

- Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU), prévues à l'article L. 5121-12 du CSP, sont destinées à soigner, en milieu hospitalier, des affections rares ou graves ne disposant pas de traitement approprié. Il existe des ATU *« de cohorte »*, pour un groupe de patients, et des ATU nominatives, pour un malade donné. Bien que les ATU concernent des médicaments sans aucune AMM, elles sont rangées, par convention, dans la catégorie du *« hors AMM »*. Existant depuis 1994, c'est le dispositif le plus ancien ;
- les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), prévus aux articles D. 162-9 et suivants du CSS, et élaborés par l'institut national du cancer (INCA) ou l'ANSM (l'AFSSAPS au moment de leur création, en 2006), permettent d'utiliser à l'hôpital, en dehors de leur AMM, des spécialités pharmaceutiques qui peuvent dès lors être prises en charge financièrement en sus des groupes homogènes de séjour ;

[110] La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 substitue l'ANSM à l'AFSSAPS.
[111] Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé par M. Arnaud ROBINET, enregistré à la Présidence de l'Assemblée Nationale le 20 septembre 2011.
[112] Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, Etude d'impact, juillet 2011, page 11.
[113] Assises du médicament, rapport du groupe de travail n°3 *« Encadrer les prescriptions « hors AMM » »*, 1er juin 2011.

- les dérogations prévues à l'article 56 de la LFSS de 2007 (article L. 162-17-2-1 du CSS), correspondant au traitement ambulatoire de maladies rares ou d'affections de longue durée (ALD) par une spécialité médicale, en dehors de son AMM, lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, et cela pour une durée limitée et inférieure à trois ans en tout état de cause. Le médicament en question doit figurer dans un avis ou une recommandation émis par la HAS, après consultation de l'ANSM (de l'AFSSAPS au moment de l'introduction du dispositif dans le droit sanitaire). La prise en charge, fixée et décidée par arrêté ministériel, peut prévoir l'obligation pour le laboratoire concerné de déposer une demande d'AMM et/ou de mettre en place un suivi des patients ainsi traités. Si ces conditions n'étaient pas respectées, une pénalité allant jusqu'à 10 % du chiffre d'affaires réalisé en France pour le médicament en question pourrait être prononcée par le comité économique des produits de santé (CEPS).

[248] 2. Puis, les prescriptions *« hors AMM »* recommandées par les autorités sanitaires, en l'occurrence par l'INCA ou l'ANSM. Ces deux instances peuvent émettre des recommandations où figurent des prescriptions *« hors AMM »* ; mais c'est la HAS qui joue là un rôle central, en émettant la plupart de ces recommandations et en définissant les méthodes à suivre pour les émettre.

[249] 3. Enfin, le *« hors AMM » stricto sensu* ou *« sauvage »*, correspondant aux prescriptions ni recommandées ni encadrées. Les plus nombreuses, et de loin, elles sont mal connues et correspondent souvent à des pratiques médicales consacrées par l'usage.

[250] Au regard de ces trois grandes catégories de prescriptions *« hors AMM »*, les propositions de renforcement d'encadrement émises par les Assises étaient les suivantes.

[251] Pour le *« hors AMM »* sauvage, il s'agissait de détecter, de signaler, de mieux suivre et, le cas échéant, de sanctionner ces prescriptions lorsqu'elles correspondent à un mésusage, dans le cadre d'un dispositif global d'observation et de surveillance des médicaments.

[252] Dans les deux autres cas de figure, les propositions formulées pour mieux encadrer ces prescriptions consistaient :

- à améliorer la fiabilité des recommandations émises par les autorités sanitaires ;
- à renforcer les dispositifs dérogatoires en systématisant le suivi des patients, en programmant la sortie du *« hors AMM »* dès la délivrance de la dérogation et en imposant, si nécessaire, le dépôt d'une demande d'élargissement de l'AMM ;
- et, enfin, à étendre progressivement l'article 56 aux recommandations de prescriptions *« hors AMM »* émises par les autorités sanitaires, conférant ainsi à la HAS un rôle central dans ce nouveau dispositif.

[253] Or, contrairement à ces indications très claires, résultant des travaux d'une instance *ad hoc* s'étant réunie et ayant fait travailler tous les experts du secteur pendant 5 mois, c'est une tout autre solution que la DGS va inventer, proposer et faire adopter dans le processus d'élaboration administratif du projet qui aboutira à la loi du 29 décembre 2011 : l'instauration d'une *« recommandation temporaire d'utilisation »* ou RTU.

[254] Ce faisant, la DGS tournait délibérément le dos aux conclusions des Assises du médicament et proposait au ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé un dispositif nouveau, élaboré par elle seule, comme elle l'a reconnu explicitement dans un document adressé au cabinet du ministre de l'époque :

[255] *« Les conclusions des travaux des Assises du médicament préconisent de confier à la HAS le suivi des prescriptions hors AMM ainsi que l'élaboration et la diffusion de recommandation d'utilisation de spécialités hors AMM. Le projet de loi ne retient pas cette option et propose de confier à*

l'ANSM l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) des spécialités pharmaceutiques. Il a en effet été jugé légitime de confier à l'ANSM l'élaboration des RTU. En effet, l'évaluation du rapport bénéfice/risques des spécialités pharmaceutiques constitue le cœur de métier de l'Agence (…) Pour l'exercice de ses missions, l'Agence est dotée de commissions d'experts (actuellement, commission d'AMM, commission nationale de pharmacovigilance) qui lui permettront d'assumer cette mission dans les conditions optimales(…) Si la compétence d'apprécier le rapport bénéfice/risques des spécialités pharmaceutiques dans le cadre de l'élaboration des RTU devait être confiée à la HAS, on peut craindre que l'intervention concurrente de deux acteurs pour apprécier le rapport bénéfice/risque ne fragilise l'ANSM et ne rende le dispositif peu lisible pour les professionnels de santé, les industriels et les patients »[114].

[256] Pour justifier ce contournement des recommandations émises par les Assises, la DGS a alors avancé un argument de cohérence : attribuer cette prérogative nouvelle à l'agence déjà chargée de l'évaluation du rapport bénéfices/risques, agence dotée, de surcroît, de commission d'experts compétentes sur ces questions pharmacologiques : commissions de l'AMM et de la pharmacovigilance.

[257] Argument non fondé puisque la loi du 29 décembre 2011, préparée par cette même DGS, a supprimé l'existence réglementaire de ces deux commissions ; et puisque, comme nous le verrons un peu plus loin, dans le cas des RTU le nouveau dispositif d'évaluation du rapport bénéfices/risques n'est désormais plus fondé sur les travaux de ces commissions.

[258] A cette recherche de *« cohérence »* venait s'ajouter la préoccupation de ne pas *« fragiliser »* davantage une institution déjà gravement ébranlée à la suite des révélations de l'affaire du MEDIATOR ; mais aussi, et surtout, le souci de ne pas attribuer cette prérogative nouvelle à la HAS, autorité administrative indépendante et échappant, de ce fait, à son contrôle.

[259] Cette procédure nouvelle –la RTU- a donc été confiée à l'ANSM, agence qui, au contraire de la HAS, est placée sous la tutelle de la DGS.

[260] Et cela alors même que les Assises du médicament avaient préconisé, au contraire, un renforcement du rôle de la HAS dans ce domaine : « *En sa qualité d'autorité scientifique indépendante, la haute autorité de santé doit pleinement contribuer à l'orientation des stratégies médicales et thérapeutiques par l'évaluation du service attendu des produits de santé et du service qu'ils rendent effectivement, l'émission d'avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé et l'établissement et la diffusion de guides de bon usage des soins et de recommandations de bonne pratique. En lien étroit avec ces missions, la HAS doit assumer un rôle accru et de chef de file dans l'amélioration de la formation continue des professionnels de santé, le renforcement de l'encadrement et du suivi des prescriptions « hors AMM » (…) »*[115].

[261] <u>Dans cette perspective, la DGS prévoyait même, initialement, de placer la HAS sous son contrôle</u> :

[262] *« Quant au positionnement de la HAS elle-même, le constat a été porté que ses travaux ne répondent pas, dans le cadre de son programme de travail, aux priorités fixées par les Ministres pour la prise de décision. La question de positionner la HAS sous la tutelle des ministères chargés de la santé*

---

[114] DGS, *Fiche « Elaboration des RTU »*, pièce jointe au courriel adressé le jeudi 13 octobre 2011 au cabinet du ministre de la santé et du travail.
[115] Rapport de synthèse, *op.cit.*, p. 29 et s.

et de la sécurité sociale et non plus en tant qu'autorité administrative indépendante, est par conséquent proposée (proposition législative n°17) »[116].

[263] Témoigne enfin de cette volonté de contrôle de la part de la DGS le choix de rattacher la nouvelle procédure à celui des trois dispositifs dérogatoires déjà existants qui était placé sous la responsabilité de la future ANSM : l'ATU. Choix qui se lit dans la proximité entre l'appellation choisie pour désigner la nouvelle procédure et l'ATU –ATU/RTU-, comme dans sa place dans le dispositif législatif : article L. 5121-12 pour l'ATU, L. 5121-12-1 pour la RTU.

[264] Différence notable entre ces deux procédures : les spécialités pharmaceutiques concernées par une RTU bénéficient d'une AMM dans une première indication thérapeutique et sont donc déjà commercialisées en France, alors que celles bénéficiant d'une ATU ne disposent d'aucune AMM.

[265] **Au total, la DGS va proposer au ministre une mesure –la RTU- que le Parlement va adopter, en contradiction avec les conclusions des Assises du médicament voulues et organisées par ce même ministre.**

2.1.2 La RTU : une procédure complexe et lourde

[266] La RTU a ainsi été introduite dans le droit positif français par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 (article 18-1) relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (article L.5121-12-1 du CSP, modifié par la loi n°2014-892 du 8 août 2014, article 10-I-1°).

[267] Cet article, qui définit la finalité de la RTU –sécuriser l'utilisation de la spécialité pharmaceutique considérée dans son usage *« hors AMM »* lorsque le *« prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient »*-[117] précise sa durée maximale -3 ans-, rappelle le devoir d'information du prescripteur à l'égard de son patient et stipule que toute RTU doit être assortie d'un protocole de suivi des patients, renvoie à un décret en Conseil d'Etat pour tout ce qui concerne son élaboration.

[268] Or le décret d'application n°2012-742 du 9 mai 2012, modifié par le décret n°2014-1703 du 30 décembre 2014 (articles R. 5121-76-1 à 76-9 (section VII bis) du CSP), ne fait qu'encadrer les modalités d'élaboration d'une RTU et se révèle lacunaire.

[269] Les dispositions réglementaires précisent les personnes morales habilitées à signaler au directeur général de l'ANSM tout usage d'un médicament *« hors AMM »* dont elles estiment qu'il pourrait donner lieu à l'élaboration d'une RTU.

[270] Sont ainsi énumérés :

- les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale ;
- la haute autorité de la santé (HAS) ;
- l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) ;
- l'institut national du Cancer (INCa) ;
- les centres de référence et les centres de compétences en charge des maladies rares ;
- les associations de patients agréées au titre de l'article L. 1114-1 du CSP.

---

[116] Note du directeur général de la santé au ministre et à a la secrétaire d'Etat à la Santé, à l'attention de leur cabinet, datée du 18 mai 2011.
[117] Article L. 5121-12-1 §1 du CSP.

[271] L'article R. 5121-76-3 du CSP ne mentionne donc pas explicitement l'ANSM comme autorité pouvant engager une RTU.

[272] Or, dans le même temps, ce texte prend la peine de préciser, à l'alinéa suivant, que *« L'agence adresse, par lettre recommandée avec demande d'accusé de réception, au titulaire de l'AMM de la spécialité ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire, le projet de RTU accompagné de projet de protocole »*.

[273] Omission sur un point de fond décisif, d'un côté ; formalisme bureaucratique sur un point de détail, de l'autre : quand l'administration perd le sens du droit et le bon sens tout court.

[274] Toutefois, dans le cadre de ses missions de surveillance et de bon usage, cette agence peut, *de facto* si ce n'est *de jure*, s'autosaisir dans l'objectif d'élaborer une RTU, comme le document de référence établi par l'ANSM le laisse entendre :

[275] *« Les RTU s'appliquent à l'ensemble des médicaments prescrits en ville comme à l'hôpital et prévoient l'obligation d'un suivi des patients assuré par le(s) laboratoire(s) concerné(s).*

[276] *Une RTU est élaborée par l'ANSM lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :*

[277] *-il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée ;*

[278] *-et le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité »*[118].

[279] Quant aux industriels, ils ne sont pas habilités, eux, à solliciter la mise en œuvre d'une RTU bien qu'ils soient tenus, selon les termes de l'article L. 5121-14-3 du CSP, de rapporter les mésusages des produits qu'ils commercialisent à l'ANSM[119].

[280] Suite à l'identification par d'autres instances de cet usage *« hors AMM »*, l'ANSM, au titre de ses attributions, a l'initiative d'engager l'instruction si elle présage de la pertinence de celui-ci.

[281] L'élaboration, l'instruction, l'autorisation, la mise en œuvre, la modification, la suspension ou le retrait d'une RTU relèvent exclusivement des compétences de l'ANSM.

[282] A cet égard, il faut souligner que les modalités de la phase d'instruction d'une demande de RTU ne sont pas précisées par le décret d'application du 9 mai 2012, mais résultent des seules dispositions internes prises par l'ANSM[120].

[283] Ainsi, l'article R. 5121-76-6 dispose-t-il seulement que *« Sur la base des informations mentionnées aux articles R. 5121-76-4 et R. 5121-76-5 ainsi que des connaissances scientifiques disponibles (…) l'agence procède à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité présumées de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées »*.

---

[118] ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation–Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM, 27 septembre 2012.

[119] Article L 5121-14-3 du CSP : « *L'entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché […] et, le cas échéant, des recommandations temporaires d'utilisation […], de son autorisation temporaire d'utilisation mentionnée […], de son enregistrement mentionné aux articles L. 5121-13 ou L. 5121-14-1, de son autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou de son autorisation d'importation parallèle mentionnée […]* ».

[120] ANSM, *op.cit.*

[284] D'après le guide *« RTU – Principes et éléments d'information sur les modalités de mise en œuvre par l'ANSM »*[121], cette instruction se décline en deux phases successives.

[285] Une phase de collecte de données, qui vise à établir un état des lieux des données d'efficacité et de sécurité disponibles dans la situation pathologique considérée et pour laquelle le ou le(s) laboratoire(s) exploitant est(sont) mis à contribution. Celui(ceux)-ci dispose(disposent) d'un délai opposable de 3 mois pour transmettre les informations mentionnées à l'article R. 5121-76-4 du CSP à l'ANSM. Le cas échant, sont également sollicités l'INCa et le centre de référence lorsque la pathologie considérée est respectivement un cancer ou une maladie rare.

[286] Une phase d'évaluation interne, qui vise à établir le rapport bénéfice/risque de la demande à partir des données collectées, mais aussi *« des connaissances scientifiques disponibles »*[122].

[287] A propos de ce point, central, le document rédigé par l'ANSM indique :

[288] *« L'ANSM évalue le rapport bénéfice/risque présumé de la situation pouvant relever d'une RTU à partir des données dont elle dispose et des données recueillies auprès du laboratoire et, le cas échéant de l'INCA ou des centres de référence. L'évaluation du niveau de preuve de l'efficacité et de l'ampleur du bénéfice clinique présumé est réalisée par l'agence en se fondant sur les principes de l'évaluation scientifique en médecine, en tenant compte des caractéristiques méthodologiques des études et de l'ensemble des résultats disponibles en rapport avec l'efficacité et le risque du médicament dans la situation considérée. Lorsqu'il s'agit de données issues d'études publiées, celles-ci doivent avoir été présentées préférentiellement dans des revues à comité de lecture »*[123].

[289] Depuis la loi n'2011-2012 du 29 décembre 2011 et son décret d'application n°2012-597 du 27 avril 2012, l'évaluation des médicaments procède d'un nouveau dispositif entièrement à la main du directeur général de l'ANSM.

[290] Alors qu'auparavant les commissions (AMM, pharmacovigilance, pour l'essentiel) voyaient leur existence et leur dénomination consacrées par le règlement (CSP), celles-ci résultent désormais de la seule décision de création du directeur général.

[291] Ainsi, l'article R.5322-14 dispose-t-il que :

[292] *« Le directeur général de I'agence propose au Conseil d'Administration, qui en délibère, de créer les commissions nécessaires à la conduite des missions de l'agence (...) Le directeur général de l'agence détermine, après avis du conseil scientifique et du conseil d'administration, l'étendue et la durée des missions, la composition et les modalités de consultation de ces commissions, par décision publiée sur le site internet de l'agence et en nomme les membres. ll informe le conseil d'administration et le conseil scientifique des comités et groupes de travail nécessaires à la conduite des missions de l'agence qui ont été créés ou supprimés. Les modalités de fonctionnement de ces commissions, comités et groupes de travail sont fixées par le règlement intérieur de ces instances arrêté par le directeur général »*.

[293] Par sa délibération n°2012-11 du 26 octobre 2012, le conseil d'administration de l'ANSM a ainsi autorisé le directeur général à créer *« (...) les instances suivantes nécessaires à la conduite des*

---

[121] ANSM, *ibid*.
[122] Article R. 5121-76-6, §1 du CSP.
[123] ANSM, *op.cit*., page 6. Dans le cas des maladies rares, son évaluation peut prendre en compte les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) établis par la HAS ainsi que, le cas échéant, les données transmises par les centres de référence compétents en réponse à l'enquête diligentée par les autorités ministérielles.

missions de l'agence »[124], soit : 4 commissions -d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé[125], de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé[126], des stupéfiants et psychotropes, de prévention des risques liés à l'utilisation de catégorie de produits de santé-, 4 comités techniques, 36 groupes de travail pérennes et 23 groupes de travail transversaux.

[294] La commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a ainsi été créée par décision du directeur général en date du 1er février 2013.

[295] La saisine systématique des commissions, préalablement aux décisions du directeur général de l'Agence, n'est désormais plus obligatoire, et cela vaut pour l'ensemble des décisions relevant de l'Agence (AMM, essais cliniques, ATU, RTU...). Le directeur général dispose de la latitude de les saisir, en tant que de besoin estimé nécessaire par lui.

[296] Dans le cas d'une RTU, et bien qu'aucun texte réglementaire ne l'impose, la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM peut également être consultée par le directeur général de l'agence lorsque l'instruction de la RTU nécessite un avis collégial complémentaire à l'évaluation interne. Dans les faits, l'usage comme la procédure interne veulent que cette commission soit systématiquement sollicitée.

[297] *« Si cette évaluation permet de présumer que le rapport entre le bénéfice attendu et les effets indésirables encourus est favorable »*[127], l'ANSM *« (…) élabore un projet de RTU qui comporte en annexe un protocole de suivi des patients (…) »*[128]. Ce dernier prévoit une procédure d'information du ou des laboratoire(s) concerné(s) qui a(ont) un mois après réception du projet de RTU pour faire part de ses(leurs) observations. Le(les) laboratoire(s) pourra(pourront), le cas échéant, demander que ce délai d'un mois soit prorogé d'un mois supplémentaire.

[298] Passés ces délais, le directeur général de l'ANSM prend *in fine* la décision d'établir ou non la RTU. La décision relative à une RTU engageant la responsabilité de l'Etat, le ministre de la Santé dispose néanmoins d'un véto en cas de décision favorable du directeur de l'agence.

[299] Outre que les RTU doivent être rendues publiques et consultables sur le site internet de l'ANSM, l'article R. 5121-76-9 du CSP dispose que leur élaboration doit être communiquée au laboratoire exploitant, à charge pour ce dernier d'assurer à son tour la diffusion auprès des médecins prescripteurs. Les mesures prises dans le cadre de cette dernière diffusion ne peuvent constituer une publicité et sont donc soumis à l'avis préalable de l'agence.

[300] En réalité, la pratique de l'ANSM veut que l'information soit plus largement diffusée : elle informe en ce sens le ministre chargé de la Santé, la HAS, l'UNCAM et le comité économique des produits de santé (CEPS). Le cas échéant, elle l'adresse à l'INCa et / ou aux centres de référence si la pathologie considérée relève de leurs champs de compétence. L'usage veut que sa diffusion inclue également les ordres professionnels concernés afin que leurs adhérents se tiennent informés des dispositions spécifiques de suivi des RTU[129].

[301] La réglementation dispose également que les médecins prescripteurs se doivent d'informer les usagers de la non-conformité de la prescription à l'AMM, celle-ci devant être

---

[124] ANSM, Conseil d'administration, séance du 26 octobre 2012, Délibération, pp.1 et 2.
[125] Nouvelle dénomination de l'ancienne commission dite *« de l'AMM »*.
[126] Nouvelle dénomination de l'ancienne commission dite *« de la pharmacovigilance »*.
[127] Article R. 5121-76-6, §1 du CSP.
[128] *Ibid.*
[129] ANSM, *op.cit,* page 8.

matérialisée par la mention *« Prescription sous RTU »* sur l'ordonnance. Cette mention vise à responsabiliser le contrôle pharmaceutique que le dispensateur exerce en pleine connaissance de cause.

[302] Les prescripteurs doivent également appliquer le protocole de suivi des patients permettant à l'ANSM de réviser régulièrement le rapport bénéfice/risque sur lequel la RTU est fondée.

[303] L'article L. 162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale (CSS) dispose d'une prise en charge dérogatoire et d'une durée limitée pour les médicaments faisant l'objet d'une RTU. En ce sens et selon les dispositions de l'article R. 163-26 du CSS, la HAS peut être saisie d'une demande d'avis par le ministre ou par le conseil de l'UNCAM ou peut élaborer une recommandation si elle agit de sa propre initiative. Sous réserve d'une recommandation ou d'un avis favorable, la prise en charge est par la suite arrêtée par le ministre en charge de la santé et de la sécurité sociale.

[304] Le remboursement par l'assurance-maladie d'une RTU est fonction du précédent de prise en charge du médicament au titre de(s) indication(s) de son AMM :

- si le médicament est remboursé dans au moins une indication, la RTU est prise en charge dans les mêmes conditions ;
- si le médicament n'est pas remboursé dans le cadre de son AMM, il est pris en charge dans la limite d'une base forfaitaire annuelle par patient.

[305] Des 14 RTU octroyées pour l'heure par l'ANSM, seul le produit CIRCADIN®, non remboursé au titre de son AMM, est pris en charge dans la limite d'un montant maximal annuel par patient de 800 € (cf. annexe 3)[130].

[306] En accord avec la RTU et son protocole de suivi, l'arrêté du ministre peut mentionner les engagements auxquels doit répondre l'industriel concerné. Il peut effectivement faire mention d'une obligation de dépôt d'AMM et/ou d'un suivi particulier des patients.

[307] Passé le délai de 24 mois, le non-respect de ces obligations ouvre la voie à des sanctions. En l'occurrence, le laboratoire s'expose à des pénalités financières, qui ne peuvent toutefois excéder 10 % du chiffre d'affaires réalisé en France pour le médicament concerné au titre du dernier exercice clos.

[308] En ce sens, l'article R. 163-27-1 du CSS introduit par le décret n°2012-740 du 9 mai 2012 prévoit une prise en charge en cas d'obtention d'une extension d'AMM pour l'indication de la RTU. Il précise en effet que celle-ci peut être prolongée jusqu'à ce qu'une inscription sur la liste des médicaments remboursables soit prononcée et dans la limite de 7 mois après octroi de l'AMM. Cette prise en charge est limitée à un mois si le laboratoire ne soumet pas de demande de prise en charge auprès de la HAS.

[309] <u>Ce dispositif de la RTU, tel qu'il vient d'être présenté, a été marqué, dès le départ, par sa complexité et sa lourdeur</u>.

[310] Certes, deux difficultés substantielles initiales ont été rapidement levées.

[311] La loi du 29 décembre 2011 avait conféré un caractère hybride à la RTU : d'un côté, celle-ci possédait la dimension d'un acte administratif unilatéral –le directeur général seul décide

[130] Arrêté du 13 juin 2016 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale.

d'engager puis de valider la procédure RTU- ; de l'autre, sa philosophie participait alors du contrat – elle comportait initialement la conclusion d'une convention avec le laboratoire concerné. Cette ambiguïté initiale a été levée par la loi n°2014-892 du 8 août 2014, qui a mis fin à ce dispositif de la convention passée avec la firme.

[312] Le protocole de suivi qui accompagne toute RTU, et qui suppose la création d'un fichier de données personnelles, a, quant à lui, soulevé des difficultés juridiques et pratiques au regard des exigences posées par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Par sa décision du 11 décembre 2014, la CNIL a permis le passage, en la matière, au régime de l'*« autorisation simplifiée »*.

[313] Mais, dès la mise en place de la procédure RTU, et cette difficulté subsiste, les firmes pharmaceutiques ont marqué leurs réserves, voire leurs réticences, devant une procédure nouvelle et n'étant pas inscrite dans le dispositif juridique communautaire. C'est la raison pour laquelle, comme l'a fait observer le Pr. MARANINCHI, *« l'ANSM a constaté un très petit nombre de RTU demandées au regard des très nombreuses prescriptions « hors AMM » qui auraient dû être la priorité des sollicitations »*.

[314] Surtout, le déroulement de la procédure, et en particulier celui de l'instruction, présente un défaut de conception important : les textes ne prévoient aucune instance de coordination entre les différents acteurs institutionnels impliqués -ANSM, DGS, DSS, HAS-, ce qui est particulièrement préjudiciable pour une mesure complexe et s'appliquant à des dossiers de santé publique parfois très délicats.

[315] A cet égard, le témoignage du Pr. Dominique MARANINCHI est éclairant et instructif.

[316] Celui qui occupa les fonctions de directeur général de l'AFSSAPS, devenue ANSM, de février 2011 à septembre 2014, et qui fut donc le premier gestionnaire de la procédure RTU TRUVADA®, estime-t-il qu'il s'agissait là *« d'un dispositif innovant sur le plan réglementaire, qui en était à ses débuts, mais qui ne fonctionnait pas encore », « qui suscitait de nombreuses résistances et de mauvaises compréhensions »*, une procédure *« encore trop complexe au plan administratif »,* et *« difficile à mettre en œuvre »*.

[317] Au total, et de l'avis même de la direction actuelle de l'ANSM, la procédure de la RTU reste *« lourde et complexe »*, et *« juridiquement compliquée »*.

[318] Cette complexité et cette lourdeur de la procédure RTU seront une des explications, mais loin d'être la plus importante, du caractère anormalement long de l'instruction de la RTU TRUVADA®, instruction marquée également par de nombreuses incohérences.

2.2 Une instruction anormalement longue, une procédure largement inadaptée au cas du TRUVADA®

[319] L'analyse conduite par la mission objective un retard conséquent dans l'instruction proprement dite de la RTU, dont les causes sont diverses et se sont additionnées.

[320] Il convient de souligner que, concernant une problématique scientifique, médicale, mais aussi sociétale, complexe et délicate, l'administration de la santé publique de manière générale, et l'ANSM en particulier, ont été ralenties et gênées dans leurs démarches par les débats -souvent tendus- au sein d'un monde associatif profondément divisé sur l'opportunité de la PrEP, tout comme par les incertitudes, les doutes mais aussi le manque de discernement d'une large part de la sphère médicale.

[321] C'est ce contexte particulier, renvoyant en particulier à une excessive influence des associations de lutte contre le VIH sur la décision publique, qui explique ce que nombre d'interlocuteurs ont désigné par l'expression *« nécessaire maturation »*.

2.2.1 Une instruction de la RTU accusant dès le départ un retard de 4 mois

[322] Par un courrier en date du 24 janvier 2013, M. Bruno SPIRE, Président de AIDES, sollicitait du Pr Dominique MARANINCHI, directeur général de l'ANSM, l'instruction d'une procédure de RTU pour la spécialité pharmaceutique TRUVADA® dans la PrEP de l'infection par le VIH.

[323] Le Président de l'association AIDES justifiait cette demande sur le fondement des trois éléments suivants :

- « *un besoin thérapeutique préventif actuellement (sic) pour certaines personnes très exposées au VIH, besoin non couvert par l'AMM actuelle du TRUVADA®* » ;
- « *un rapport bénéfice/risque favorable à l'usage du TRUVADA® dans une indication préventive comme démontré dans plusieurs études scientifiques internationales publiées ces deux dernières années* » ;
- l'*extension d'indication accordée récemment par l'agence américaine du médicament (FDA) et la diffusion depuis quelques mois de recommandations favorables à l'usage de la PrEP (…) qui exposent les personnes concernées par cette nouvelle indication à obtenir des prescriptions de TRUVADA® hors AMM sans bénéficier d'un encadrement adapté* ».

[324] Et de préciser : *« En conséquence, nous demandons à l'ANSM de mettre en œuvre de manière urgente*[131] *une procédure d'élaboration de la RTU pour le TRUVADA® dans une indication de prophylaxie préexposition »*.

[325] C'est donc à partir du 24 janvier 2013 que débute –dans la forme si ce n'est sur le fond- la phase d'instruction de la RTU de TRUVADA®.

[326] A partir des éléments mis à disposition de la mission, il n'est pas fait mention de l'observation d'un usage *« hors AMM »* au moment de la saisine, bien que celui-ci sera établi et communiqué ultérieurement à l'agence dans le cadre d'une audition. Dans le cas présent, la demande présume que l'accès des patients au traitement prévaut sur l'encadrement juridique d'une éventuelle utilisation *« hors AMM »*. Tout autant que l'accès puisse être légitime, l'application des dispositions réglementaires chargeant le demandeur d'un devoir d'identification d'un mésusage n'en est pas moins facultatif[132].

[327] Dès le 13 mars 2013, dans une note à la ministre et à l'attention de son cabinet, la DGS faisait observer qu'à cette date *« l'ANSM n'a pas encore répondu à l'association AIDES sur la recevabilité de la demande de RTU pour la PrEP »*.

[328] Au titre des dispositions légales prévues à l'article L. 5121-12-1 du CSP, la demande d'encadrement de la prescription de TRUVADA® par une RTU a été jugée recevable par l'agence

---

[131] C'est la mission qui souligne.

[132] Article R 5121-76-3 du CSP : « *Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la Haute Autorité de santé, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Institut national du cancer, les centres de référence et les centres de compétence en charge des maladies rares ainsi que les associations de patients agréées au titre de l'article L. 1114-1 peuvent signaler au directeur général de l'agence toute prescription d'une spécialité non conforme à son autorisation de mise sur le marché dont ils estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation.* »

puisqu'il n'existait pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM ou d'une ATU dans la PrEP[133].

[329] En atteste le courrier adressé par l'ANSM aux laboratoires GILEAD, le 24 mai 2013, soit 4 mois après la saisine par l'association AIDES. Celui-ci précise : *« Dans ce contexte, je vous informe que l'ANSM a été saisie par les représentants de l'association AIDES sur une utilisation de votre spécialité TRUVADA® dans l'indication de prophylaxie de pré-exposition au VIH. L'utilisation de TRUVADA® dans cette indication va donc être évaluée par l'ANSM »*.

[330] Le même jour, trois courriers de l'ANSM sont adressés à trois associations de lutte contre le VIH-SIDA : AIDES, *The Warning* et ASIGP-VIH, les informant de l'ouverture officielle de l'instruction.

[331] Pour justifier ce délai de 4 mois, une des responsables de l'époque a déclaré à la mission que l'agence avait cherché à *« s'assurer de la validité juridique de la demande de l'association AIDES »*.

[332] Cette réponse ne saurait en aucun cas être considérée comme satisfaisante : association de patients agréée au sens de l'article L.1114-1 du CSP, ce que personne ne pouvait ignorer, AIDES était donc fondée à effectuer cette saisine de l'ANSM ; de surcroît, sa demande était argumentée, reprenant à dessein dans son courrier les termes mêmes de la recommandation interne établie par l'ANSM et fournissant les éléments factuels –données de la science, autorisation accordée par la FDA- à l'appui de sa saisine[134].

[333] Dans le même esprit de relance face à une passivité étonnante, la conseillère chargée des médicaments, produits et industries de santé au sein du cabinet rappelait, le 24 juin 2013, par courriel adressé au directeur général-adjoint que *« (…) la ministre vous demande d'instruire rapidement la demande de RTU de TRUVADA® dans la PrEP. Elle l'a annoncé lors de la journée AIDES samedi dernier »*.

2.2.2 Le laboratoire GILEAD dépasse les délais opposables de mise à disposition des données auprès de l'ANSM sous couvert de son autorisation

[334] Compte tenu des dispositions prévues au titre de l'article R. 5121-76-4 du CSP, l'ANSM a donc demandé, le 24 mai 2013, au titulaire d'exploitation GILEAD de lui transmettre les informations dont il disposait au titre de l'utilisation de TRUVADA® dans la PrEP. Même si cet article réglementaire opposable lui impose un délai maximal de réponse de trois mois, le laboratoire a sollicité le 1er août un délai supplémentaire que l'Agence lui a octroyé 4 jours plus tard.

[335] La demande de délai supplémentaire de GILEAD doit surprendre, dans la mesure où la liste des informations requises par l'ANSM ne paraît pas susceptible de soulever de difficultés pour un laboratoire de dimension internationale ; qui plus est, les informations transmises par le

---

133 Article L. 5121-12-1 du CSP : « *I – Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions considérées, sous réserve qu'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation […]* ».

134 ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation–Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM, 27 septembre 2012.

laboratoire étaient celles dont disposait sa maison mère pour demander une extension d'indication pour son médicament à la FDA, plus d'un an auparavant.

[336] Quoi qu'il en soit, GILEAD a transmis les informations demandées le 14 octobre 2013, soit 3 semaines après l'échéance du nouveau délai accordé (24 septembre). L'ANSM a mentionné que l'ensemble des éléments opposables lui avait alors bien été communiqués.

2.2.3 Aucun acte de procédure de la part de l'ANSM n'est discernable entre le 14 octobre 2013 et le 21 juillet 2014, soit pendant 9 mois

[337] La phase de collecte des données étant close le 14 octobre 2013, aurait alors dû s'ouvrir la seconde phase de l'instruction, celle de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques du TRUVADA® dans l'indication de la PrEP.

[338] Or aucun acte de procédure de la part de l'ANSM n'est discernable jusqu'à l'été 2014.

[339] C'est dans ce contexte inquiétant et troublant d'apathie administrative que le président de l'association AIDES reprend la plume afin d'alerter la ministre de la Santé.

[340] Le 21 mai 2014, il lui adresse un courrier alarmiste. Après lui avoir rappelé qu'il avait écrit 16 mois plus tôt pour demander à l'ANSM *« de mettre en oeuvre de manière urgente »* la RTU, il indique sans ambages que *« Le laboratoire a rendu son dossier il y a maintenant six mois et malgré les travaux lancés parallèlement par l'ANRS, nous restons sans réponse de l'ANSM sur notre demande initiale »*.

[341] Pendant ce temps, en effet, les données scientifiques en faveur de la PrEP comme instrument de prévention complémentaire aux dispositifs classiques, en particulier le préservatif, se sont étoffées. L'ANRS elle-même a alors lancé l'essai IPERGAY depuis plus de deux ans.

[342] Et M. Bruno SPIRE de poursuivre : *« Cette situation nous inquiète car nous constatons tous les jours sur le terrain –et les données épidémiologiques le confirment- que les homosexuels masculins sont le seul groupe à connaître une augmentation des nouvelles contaminations »*.

[343] Avant de conclure de façon univoque : *« C'est la raison pour laquelle je vous demande, madame la ministre, de bien vouloir intervenir auprès de l'ANSM afin que le processus d'évaluation soit mené à terme »*.

[344] Son appel est entendu et, six semaines après, le 7 juillet suivant, le chef du cabinet de la ministre s'enquiert auprès du directeur général de l'ANSM des informations permettant une réponse circonstanciée et étayée.

[345] Le 21 juillet 2014, l'ANSM indique, en retour, qu'elle *« (…) envisage de mettre en place un comité spécialisé pour l'instruction de cette demande de RTU, à savoir une analyse du bénéfice/risque du TRUVADA® dans les différentes populations à risque d'acquisition du VIH (…). Un comité spécialisé sera créé sur la thématique qui devrait être présidé par le Professeur VITTECOQ »*.

[346] Le calendrier proposé prévoit une première réunion de ce comité *« (…) au cours du dernier trimestre 2014, avant la journée mondiale du SIDA du 1er décembre et la deuxième réunion au cours du premier trimestre de l'année 2015 »*.

[347] Une demande de validation de cette option est formulée.

[348] Aussi, deux mois plus tard, le 22 septembre 2014, une note de la DGS est rédigée à l'attention du directeur de cabinet de la ministre. Elle rappelle l'historique de la RTU et sollicite de celui-ci sa *« (…) position sur la démarche proposée par l'ANSM concernant la demande de RTU pour le TRUVADA® en PrEP »*.

[349] A la connaissance de la mission, ces deux notes sont restées sans instruction de la part du cabinet.

[350] Le 9 octobre 2014, la DGS demande à l'ANSM de réunir le comité sollicité *« (…) le plus rapidement possible et d'instruire en urgence ce dossier »*.

[351] **Il aura donc fallu 18 mois (janvier 2013–juillet 2014) pour que l'ANSM annonce son intention de procéder à l'évaluation du rapport bénéfices/risques du TRUVADA® dans la PrEP et indique son choix de recourir, pour ce faire, à un CSST *ad hoc*.**

[352] Un des responsables de l'ANSM a reconnu devant la mission qu'au cours de la période 2013-2014 *« la priorité avait à l'époque été donnée à l'évaluation des médicaments anti-VHC, dossier dont les enjeux sanitaires et économiques ont été fortement médiatisés »*, et cela au détriment du dossier de TRUVADA® dans la PrEP.

[353] De façon plus globale, le Pr. MARANINCHI porte l'appréciation suivante sur la période : *« Cela a traîné, comme les autres RTU, surtout quand des données (de sécurité) d'études cliniques étaient attendues : ce fut le cas avec le BACLOFENE®, (essais cliniques en 2011/2012) et avec le TRUVADA® en 2013/2014 »*.

[354] Effectivement, l'instruction de la RTU TRUVADA® a *« traîné »*, de janvier 2013 à l'automne 2014, époque à laquelle s'est produit un événement scientifique et médical considérable pour la PrEP.

[355] En octobre 2014, 27 mois après la décision d'autorisation de la FDA, le contexte scientifique s'est définitivement cristallisé en faveur de la PrEP.

[356] Le 16 octobre, le comité indépendant de l'étude anglaise PROUD a décidé, au vu des résultats éloquents du groupe de patients traités par TRUVADA® dans le cadre de la PrEP, de cesser l'étude et de faire bénéficier tous les patients de ce médicament.

[357] Le 29 octobre, même conclusion du comité indépendant de l'essai français IPERGAY qui, constatant une diminution très importante du risque d'infection par le VIH dans le groupe traité par TRUVADA® par rapport au groupe *« placebo »*, interrompt l'essai.

[358] Dès lors, les réticences ou les hésitations qui marquaient les esprits et les positionnements de nombreux décideurs –médicaux et administratifs- vont rapidement s'évanouir, un large consensus se formant en France en faveur de la PrEP à l'automne 2014.

[359] Dans cette prise de conscience collective, la réunion organisée par la ministre de la Santé de l'époque, Mme Marisol TOURAINE, avec le Pr. Jean-François DELFRAISSY, alors directeur de l'ANRS, a tenu une place importante. Au cours de cette séance de travail, initialement consacrée à la question de l'épidémie provoquée par le virus de la fièvre EBOLA, le Pr. DELFRAISSY va poser en termes éloquents les enjeux de débat sur la PrEP, enjeux éclairés d'un nouveau jour par les données, connues même si elles n'étaient alors pas encore officialisées, aussi bien de l'étude anglaise PROUD que de l'essai français IPERGAY –conduit sous l'égide de l'ANRS.

[360] Certes, des résistances à l'introduction de cette chimio-prophylaxie vont subsister et subsistent encore aujourd'hui. **Néanmoins, s'opère en France à l'automne 2014 un**

basculement scientifique et politique décisif qui va débloquer la situation médicale et administrative.

[361] Toutefois, en dépit de ce changement de contexte décisif, l'ANSM va mettre en œuvre une procédure d'expertise spécifique, précaution supplémentaire dont le principal résultat aura été de repousser encore de 13 mois (octobre 2014-novembre 2015) l'arbitrage nécessaire.

2.2.4 La mise en place d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) : une précaution contestable

[362] La PrEP de l'infection par le VIH ayant été jugée par l'ANSM comme un sujet complexe, soulevant des questions d'ordre scientifique mais également sociétal, l'agence a décidé de mettre en œuvre une procédure *ad hoc*.

[363] En effet, suite au courrier d'alerte de AIDES, en date 21 mai 2014, qui avait conduit la ministre de la Santé à relancer, le 7 juillet, l'ANSM afin de répondre à l'association, l'agence a, deux mois plus tard, proposé au cabinet de la ministre de constituer une commission d'expertise multidisciplinaire dite *« comité scientifique spécialisé temporaire »* (CSST).

[364] Les CSST sont définis par l'ANSM comme des *« groupes d'experts externes constitués expressément pour répondre à une problématique donnée »*[135]. Leur création et leur constitution sont arrêtées, comme on l'a vu, par décision du directeur général de l'agence.

[365] Le ministère ayant donné, le 9 octobre 2014, une suite favorable à la démarche proposée par l'ANSM au mois de juillet, le CSST de TRUVADA® dans la PrEP a été créé par décision du directeur de l'agence le 19 décembre 2014[136]. Sa composition a été arrêtée le 15 janvier 2015 et complétée de deux membres supplémentaires 7 jours plus tard[137-138]. Compte tenu des délais d'instruction, ce CSST sera prorogé le 1er juin 2015 pour une durée de 6 mois à partir du 15 juillet de la même année[139].

[366] Sur ce point, la mission estime, quant à elle, qu'au plus tard au mois d'octobre 2014, les données scientifiques, médicales et épidémiologiques disponibles permettaient de fonder -en raison- une décision d'autorisation de la PrEP. A cette date, l'opportunité médicale et de santé publique de la PrEP était établie, même si des débats pouvaient subsister ; et il subsiste même encore aujourd'hui des éléments de ce même débat.

[367] Aussi, dès lors que la RTU existait en tant que procédure dans notre droit, c'est à partir de cette même période –véritable tournant scientifique- que cette procédure aurait dû être autorisée. Rappelons qu'elle avait été sollicitée et engagée dès janvier 2013 et qu'elle ne sera autorisée qu'en novembre 2015.

[368] Ce n'est pas cette analyse que l'ANSM a privilégiée.

[369] Il est vrai que son nouveau directeur général, M. Dominique MARTIN, qui venait de prendre ses fonctions (septembre 2014), a trouvé une procédure RTU déjà engagée, un CSST proposé par son prédécesseur, validé par la DGS et le cabinet de la ministre et soutenu par

---

[135] http://ansm.sante.fr
[136] Décision DG n° 2014-295 du 19 décembre 2014.
[137] Décision DG n° 2015-15 du 15 janvier 2015.
[138] Décision DG n° 2015-52 du 22 janvier 2015.
[139] Décision DG n° 2015-190 du 1er juin 2015.

l'administration de l'agence : dans ces conditions, il est aisé de comprendre qu'il n'ait pas remis en cause cette instance.

[370] En revanche, il aurait pu veiller à ce que la première réunion du CSST soit tenue à la date initialement prévue, et à ce qu'elle soit conclusive.

[371] La mission considère, en effet, qu'à partir du moment où il avait été décidé de convoquer cette instance *ad hoc*, celle-ci disposait, après sa première réunion, des données lui permettant de statuer favorablement sur la RTU TRUVADA® et d'en préciser dans la foulée les modalités de mise en œuvre et de suivi.

[372] Interrogé sur ce point, le directeur général de l'ANSM a assumé le choix alors entériné, en affirmant que *« le processus des CCST était utile et nécessaire et que, si c'était à refaire, il le referait »*.

[373] Initialement prévue en deux temps, l'instruction par le CSST s'est finalement déroulée en trois étapes.

[374] L'ANSM a réuni le 26 janvier 2015 un premier CSST dont la présidence était assurée par le Pr VITTECOQ.

[375] L'objectif de cette première réunion était d'établir le rapport bénéfice/risque de TRUVADA® en fonction des différentes sous-populations à risque d'acquisition du VIH.

[376] Or, au prétexte de l'embargo des résultats préliminaires des études IPERGAY et PROUD jusqu'en février 2015, et malgré les communiqués de presse signalant l'efficacité de la PrEP et justifiant ainsi des arrêts précoces de ces deux essais cliniques, le CSST n'a pas statué sur ce point.

[377] Cette première réunion s'est limitée à dresser un état des lieux des données disponibles et à auditionner des représentants français et américains des laboratoires GILEAD, des experts sur des activités spécifiques (résistance, données épidémiologiques…) et à entendre la position de la société civile représentée par 7 associations (AIDES, le groupe inter-associatif TRT-5, *The Warning*, l'association de suivi et d'information des gays sur la prévention du VIH (ASGIPH-VIH), le syndicat du travail sexuel (STRASS), les amis du bus des femmes et auto-support des usagers de drogue (ASUD) et Médecins du Monde)[140].

[378] Lors du 1er CSST du 26 janvier 2015 ont donc seulement été présentées et discutées :

- les données épidémiologiques et le besoin sanitaire ;
- les données connues d'efficacité ;
- l'analyse des risques connus ;
- les données de résistance.

[379] Sans surprise, l'experte en épidémiologie entendue par le comité a alors souligné *«(…) l'existence d'un besoin non couvert chez les HSH, avec des données sur l'efficacité de la PrEP chez des HSH très à risque »*[141].

[380] Concernant les essais PROUD et IPERGAY, l'arrêt du bras *« traitement différé »* de PROUD et celui du bras *« placebo »* de IPERGAY, et surtout les raisons de ces interruptions anticipées, ont

[140] L'association AIDES y présentera notamment les résultats de l'étude Flash PrEP qui a mis en évidence que sur 3 000 personnes venant se faire dépister dans les centres de l'association, 136 (soit 4,5 % des usagers interrogés) avaient déclaré avoir utilisés au moins une fois un traitement ARV d'un ami ou d'un partenaire avant un rapport sexuel.
[141] ANSM, Comité scientifique spécialisé temporaire *« RTU TRUVADA en PrEP »*, n°1, séance du 26 janvier 2015, page 3.

été indiqués, la présentation des résultats *« officiels »* étant sous embargo et, de ce fait, différée jusqu'au 24 février 2015 à la CROI.

[381] Concernant la toxicité, les données disponibles correspondaient à une exposition cumulée estimée à plus de 5 millions de patients-années chez des patients infectés par le VIH ou le VHB.

[382] Une typologie des populations qui pourraient bénéficier du TRUVADA® en PrEP a été proposée.

[383] Le comité a également pris en compte les recommandations nationales et internationales émises à propos de la PrEP, à savoir[142] :

- le rapport YENI (2012), qui recommande *« que la PrEP puisse être prescrite aux HSH et souhaitant recourir à cette stratégie compte tenu des conduites présentant un risque élevé d'acquisition du VIH »* ;
- le rapport du CNS (2012), indiquant que *« les HSH ayant des pratiques particulièrement à risque constituent la principale cible »* ;
- la recommandation de l'OMS (2014), qui conseille la PrEP *« (…) as an additional HIV prevention choice within a comprehensive prevention package »* ;
- et celle du CDC (2014), qui considère la PrEP comme *"recommended as one prevention option for MSM at substantial risk of HIV acquisition"* (grade de la recommandation: IA).

[384] En conclusion, le CSST a posé que *« Lors de cette séance, il a été admis qu'il était essentiel, pour chacune de ces populations, d'analyser les données pour documenter le rapport bénéfices / risques et la situation de besoin vis-à-vis d'une prévention médicalisée. A ce titre, le CSST a souhaité prendre connaissance des résultats des essais IPERGAY et PROUD menés avec TRUVADA® dans la population HSH, qui seront communiqués fin février 2015, avant de finaliser ses conclusions. Des séances de travail du CSST ont été programmées en ce sens. Ce premier CSST a permis de faire un état des mieux, d'auditionner des experts et de connaître la position de la société civile »*[143].

[385] Suite à la communication des résultats positifs des essais cliniques IPERGAY et PROUD à la CROI en février 2015, la deuxième réunion du CCST, initialement fixée le 13 mars et repoussée au 17 avril 2015, a évalué le rapport bénéfice/risque de TRUVADA® dans la PrEP, et cela exclusivement pour les quatre populations suivantes :

- Les HSH ;
- Les hétérosexuels à haut risque de contamination ;
- Les couples hétérosexuels séro-différents (HSH et hétérosexuels avec désir de conception) ;
- Les usagers de drogues par voie intraveineuse.

[386] A ce sujet, le CSST a conclu en apportant des éléments de discussion plus qu'une définition précise des populations et personnes cibles, notamment en regard des conclusions du groupe d'experts coordonnés par le professeur Philippe MORLAT :

- *« Il est observé une cohérence globale entre les conclusions du CSST et les conclusions du groupe d'experts coordonnés par le Professeur Philippe MORLAT » vis-à-vis des HSH ;*
- *« en ce qui concerne les situations hors HSH, certaines approches diffèrent entre le groupe d'experts et les conclusions du CSST » ;*

---

[142] *Ibid.*, pp. 12-13.
[143] *Ibid.*, pp. 13-14.

- *« les membres admettent que les prescripteurs pourraient être confrontés en pratique à des situations de besoin au cas par cas. A ce titre, il a été en particulier admis, que des situations à risque élevé d'acquisition du VIH étaient identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou en Guyane »*[144].

[387] A l'unanimité de ses membres présents, le CSST a conclu que les données disponibles permettent d'établir un rapport bénéfice/risque positif de TRUVADA® pour les seuls HSH, estimant que les essais menés dans les autres populations ont été conduits dans des zones géographiques où la prévalence et l'incidence étaient très nettement supérieures à celles de la population française et où les stratégies de prévention n'étaient pas pareillement déployées[145].

[388] A la suite de cette deuxième réunion du CSST, l'ANSM a fait part à la ministre de la Santé, par un courrier en date du 24 avril 2015, de trois *scenarii* relatifs à la stratégie à aborder dans le cadre de la RTU :

- cibler l'indication de la RTU sur la seule population HSH étant donné que le rapport bénéfice/risque de TRUVADA® est pour cette population bien documenté. C'était la proposition du CSST ;
- proposer d'élargir la population éligible à la PrEP « *aux personnes à haut risque de d'acquisition du VIH par voie sexuelle* », sur la base d'un effet préventif documenté de TRUVADA® sur le risque d'acquisition sexuelle du VIH. C'était le libellé de l'autorisation accordée par la FDA ;
- attendre le dépôt d'une demande d'extension d'indication d'AMM de TRUVADA® au niveau européen, étant donné que l'ANSM avait pris connaissance de l'intention de GILEAD de déposer un dossier à l'*European Medicines Agency* (EMA).

[389] Dans ce même courrier, le choix de l'ANSM se porte sur la deuxième stratégie, approche de santé publique solide et pragmatique, certes, mais dont il faut noter qu'elle contrevenait ainsi à l'avis unanime du CSST suscité, incohérence supplémentaire dans un processus qui n'en manque pas.

[390] La troisième et dernière réunion du CSST organisée le 30 juin 2015 a statué sur les conditions d'initiation puis de suivi des personnes bénéficiaires de la PrEP.

[391] Lors de cette dernière réunion ont été auditionnés le Pr. MORLAT, l'ANRS et la société française de lutte contre le SIDA (SFLS) afin d'articuler la RTU avec les dispositifs préexistants.

---

[144] Compte-rendu du CSST n°2, 17 avril 2015, p.5.

[145] *Ibid.*, pp. 3-4» : *« Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que le rapport bénéfice/risque de TRUVADA dans la PrEP chez les HSH adultes à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle était favorable. »*
« Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que les données disponibles sur TRUVADA dans la PrEP ne permettaient pas de documenter globalement son rapport bénéfice/risque dans la population des personnes hétérosexuelles dans le contexte épidémiologique français. Cependant les membres ont considéré nécessaire de souligner, en prenant en compte les données épidémiologiques et comportementales, que des situations à risque élevé d'acquisition du VIH sont identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou vivant en Guyane. »
« Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que les données disponibles ne permettaient pas de documenter le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de TRUVADA chez le partenaire séronégatif d'un couple sérodifférent pour la prévention du risque d'acquisition par voie sexuelle du VIH dans le contexte épidémiologique français. »
« « Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que les conclusions sur les couples sérodifférents s'appliquent également pour la prévention du risque d'acquisition par voie sexuelle du VIH dans le cadre du désir de conception dans le contexte épidémiologique français. »
« Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que les seules données disponibles pour statuer sur l'utilisation de la PrEP par TRUVADA pour prévenir le risque d'acquisition du VIH par le biais de l'injection de drogues ne permettaient pas de documenter son rapport bénéfice/risque dans le contexte épidémiologique français. »

Président du groupe d'experts sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, le Pr. MORLAT avait été saisi sur le sujet de la PrEP par le CNS et l'ANRS en février 2015.

[392] Outre le fait que le CSST s'attache à la cohérence des moyens de prévention déployées, il recommande notamment :

- une prescription limitée au secteur hospitalier ;
- un suivi sérologique trimestriel standard par recours à un test ELISA de 4ème génération ;
- une vaccination des sujets non immunisés contre l'hépatite B compte tenu du risque d'exacerbation aigue et chronique de l'hépatite B à l'arrêt de TRUVADA® ;
- un dépistage initial et régulier des infections sexuellement transmissibles (IST) ;
- un arrêt pour cause de toxicité recoupant les conditions d'arrêt de traitement de TRUVADA® dans sa primo-indication ;
- une prise en charge des femmes en âge de procréer ou démarrant une grossesse sous TRUVADA® dans la PrEP identique à celle en cas d'infection acquise par le VIH ;
- une restriction du schéma d'administration discontinu au HSH compte tenu qu'il s'agit de la seule population évaluée dans l'étude IPERGAY.

[393] Au total, après le premier CSST du 26 janvier 2015, trois réunions supplémentaires, tenues respectivement à la mi-mars (en séance préparatoire post-CROI), le 17 avril et le 30 juin 2015, auront donc été nécessaires pour clarifier la position du comité vis-à-vis des populations concernées (le 17 avril et le 30 juin) et proposer des recommandations relatives au protocole de mise en œuvre et de suivi de la RTU.

[394] Il faut souligner ici qu'aucune de ces réunions du CSST n'a abordé la question, pourtant importante du point de vue de la santé publique, de l'ouverture de la PrEP aux mineurs. Ce point sera soulevé et débattu seulement lors de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfices / risques, qui se réunira le 29 octobre 2015.

[395] Celle-ci proposera de faire bénéficier de la PrEP les personnes de moins de 18 ans, mais cette position ne sera pas suivie par le directeur général de l'ANSM.

[396] On doit raisonnablement considérer que, à compter de l'automne 2014, avec la connaissance des résultats univoques des études PROUD et IPERGAY, une décision favorable à l'ouverture d'une RTU pour le TRUVADA® aurait alors dû être prise par l'ANSM.

[397] C'était précisément la position du président de la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM, commission qui ne sera pourtant saisie qu'un an plus tard.

2.2.5 La commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé sollicitée *in extremis*

[398] Au tout début du mois d'octobre 2015, le groupe d'experts présidé par le Pr MORLAT rend son rapport qui actualise celui rédigé en octobre 2013. Il préconise de retenir des populations à risque plus larges que celles établies alors, et suggère donc d'inclure dans le cadre de la PrEP les personnes en situations à hauts risques autres que les HSH.

[399] En complément des recommandations du CSST, le projet de RTU de TRUVADA® dans la PrEP est finalement présenté à la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé le 29 octobre 2015.

[400] A noter, de surcroît, que la commission devait initialement se réunir pour examiner cette question le 24 septembre 2015. Mais le directeur général de l'ANSM, par une note à l'attention du DGS en date du 9 septembre 2015, ayant saisi son collègue à la dernière minute car *« (…) l'ANSM souhaiterait connaître la position de la DGS sur les trois stratégies proposées »*, et dans l'attente de cette réponse, a suspendu l'instruction de la RTU.

[401] Or le passage devant cette commission était réclamé par son président depuis l'automne 2014.

[402] Spécialiste reconnu du VIH-SIDA et ancien président du CNS, le Pr. Willy ROZENBAUM a déclaré à la mission avoir demandé, à plusieurs reprises, à compter de l'automne 2014, à ce que la commission qu'il présidait fût saisie dans les meilleurs délais du dossier TRUVADA®, et cela en vain.

[403] Il a alors même évoqué, également à plusieurs reprises, avec des membres de la direction de l'ANSM, sa démission de la présidence de la commission ; et nous a précisé, à ce sujet : *« ma perception de la gestion de ce dossier a largement contribué au fait que je ne me suis pas porté candidat pour une nouvelle mandature fin 2015 »*.

[404] Le directeur général de l'ANSM, M. Dominique MARTIN, a affirmé à la mission n'avoir gardé aucun souvenir de tels échanges.

[405] Sur le fond, ce dernier a précisé que, lorsqu'un CSST était créé pour examiner un dossier, le passage devant la dite commission venait toujours parachever le processus d'évaluation et que cet ordre, logique et chronologique, était toujours respecté.

[406] Lors de la réunion du 29 octobre, compte tenu des intentions connues de GILEAD de déposer un dossier d'extension d'AMM auprès de l'EMA, le caractère temporaire de la mise en œuvre de cette éventuelle RTU a été préalablement souligné par l'ANSM. Après délibération, la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé rend à l'unanimité un avis favorable à l'élaboration de la RTU de TRUVADA®. Elle a également indiqué que des évolutions réglementaires et organisationnelles devaient être étudiées pour impliquer les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) et plus largement les réseaux et centres de santé sexuelle.

[407] Suite à cette recommandation, un projet de protocole de suivi des patients inclus a été envoyé à GILEAD dans le cadre d'une procédure contradictoire prévue par les textes en vigueur. Le laboratoire a fait part de ces observations dans les délais qui lui étaient impartis.

[408] Le 25 novembre 2015, soit 34 mois après la demande initiale de RTU par l'association AIDES, le directeur général de l'ANSM lui a donné une suite favorable.

[409] La mise en œuvre du projet de RTU de TRUVADA® a été matérialisée par un protocole conclu entre l'ANSM et GILEAD qui rappelle notamment l'engagement des médecins et le protocole de suivi. Sollicité sur ce sujet par l'ANSM le 13 mars 2015, le laboratoire a envoyé un projet le 8 avril, projet qui sera amendé à la demande de l'agence (demande formulée le jour même de la réception afin de permettre la prescription de la PrEP dans les CeGIDD) ; une version finale de ce protocole amendé étant disponible à compter du 27 avril 2015.

2.2.6 La HAS s'autosaisit et émet une recommandation favorable pour une prise en charge dérogatoire de TRUVADA® dans la PrEP

[410] Afin de statuer sur une éventuelle prise en charge de la PrEP par l'assurance-maladie, et suivant les dispositions de l'article R. 163-26 du code de la sécurité sociale (CSS), la HAS s'est autosaisie afin d'établir une recommandation.

[411] L'article L. 162-17-2-1 du CSS prévoit en effet une prise en charge dérogatoire et d'une durée limitée pour les médicaments faisant l'objet d'une RTU.

[412] Le 9 décembre 2015, le collège de la HAS a rendu un avis favorable quant à la prise en charge de la RTU de TRUVADA® sur la base des trois considérations suivantes :

- « *l'infection par le VIH* […] *est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital* ;
- *le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt thérapeutique pour la prévention de la transmission du VIH de les personnes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, telles que définies dans l'annexe III du protocole de la RTU* ;
- *l'absence d'alternative appropriée et remboursable à ce jour chez ces personnes* »[146].

[413] Le remboursement par l'assurance-maladie d'une RTU étant fonction du précédent de prise en charge du médicament au titre de(s) indication(s) de son AMM, et TRUVADA® étant remboursé à 100 % par l'assurance-maladie en primo-inscription, sa prise en charge dans la PrEP a été assurée dans les mêmes conditions.

[414] Suite à la parution au Journal Officiel de la République Française (JORF), le 31 décembre 2015, de l'arrêté relatif à la prise en charge de TRUVADA® dans le cadre de sa RTU, le dispositif est devenu effectif à compter du 4 janvier 2016[147] en France, soit plus de deux ans avant nos voisins européens.

[415] Très bon en soi, ce résultat ne doit pas masquer la lenteur excessive et anormale de la phase d'instruction de la RTU TRUVADA®.

2.2.7 Un retard ainsi accumulé aux conséquences préjudiciables à la santé publique

[416] Plus de trente-cinq mois séparent en effet la demande de RTU de l'association AIDES du début de sa mise en place effective (24 janvier 2013 – 4 janvier 2016), délai provoqué par une accumulation de retards dans la phase d'instruction, comme le résume et l'illustre le tableau suivant.

[146] Décision n° 2015.0279/DC/SEM du 9 décembre 2015 du collège de la HAS.
[147] Arrêté du 28 décembre 2015 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale.

Tableau 3 : Délais et dates des principales étapes de la procédure de RTU de TRUVADA®

Retard initial : demande de l'association AIDES (24/01/2013) – lancement effectif de la procédure de RTU (24/05/2013)	**4 mois**
Mise à disposition par GILEAD des données nécessaires à l'instruction (24/05/2013 – 14/10/2013)	4,5 mois
▪ Courrier adressé au laboratoire ▪ Sollicitation d'un délai supplémentaire par GILEAD ▪ Délai accordé par l'ANSM ▪ Remise du dossier à l'ANSM	24/05/2013 01/08/2013 05/08/2013 14/10/2013
Aucun acte de procédure d'instruction par l'ANSM (14/10/13 – 21/07/14)	9 mois
▪ Relance de l'association AIDES ▪ Relance de la ministre ▪ Propositions de l'ANSM pour l'instruction : CSST	21/05/2014 07/07/2014 21/07/2014
Instruction stricto sensu et autorisation de la RTU (21/07/2014 – 04/01/2016)	17,5 mois
▪ Validation par le ministère /demande d'instruction en urgence ▪ Décision de création du CSST ▪ Nomination des membres du CSST ▪ 1ère réunion du CSST ▪ 2ème réunion du CSST ▪ 3ème réunion du CSST ▪ Suspension de l'instruction RTU/report Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfices/risques des produits de santé ▪ Evaluation par la Commission d'évaluation réunie ▪ Décision du directeur général de l'ANSM ▪ Recommandation de la HAS ▪ Parution de l'arrêté de prise en charge ▪ RTU effective	09/10/2014 19/12/2014 15/01/2015 26/01/2015 17/04/2015 30/06/2015 09/09/2015 29/10/2015 25/11/2015 09/12/2015 31/12/2015 04/01/2016
Durée totale d'instruction de la RTU	**35 mois**

Source : Missions IGAS

[417] Sur ces trente-cinq mois, quelques trente relèvent du pouvoir décisionnel de l'ANSM et correspondent à une phase administrative de gestion du dossier. Les délais d'instruction de la RTU de TRUVADA® s'avèrent ainsi particulièrement et anormalement longs.

[418] Cette remarque vaut dans l'absolu, compte-tenu des anomalies objectives relevées au regard de l'instruction conduite par l'ANSM, instruction ayant accumulé une série de retards tels que relevés plus haut.

[419] Cette appréciation se voit confortée par l'analyse comparative au plan international.

[420] Ainsi, 42 mois auparavant, la FDA s'était-elle prononcée favorablement le 16 juillet 2012, après avoir été formellement saisie par le laboratoire GILEAD le 15 décembre 2011, soit après un délai d'instruction de 7 mois, et cela sur la base des seules études IPrEX et PARTNERS PrEP,

[421] En Grande-Bretagne, engagée en octobre 2014, l'instruction *stricto sensu* de la PrEP a été achevée en décembre 2015, soit au bout de 14 mois. Certes, la contestation de ce résultat devant la justice par le NHS –pour des raisons financières, rappelons-le- aura retardé la mise à disposition effective dans les *GUM clinics* jusqu'en juillet 2017. Mais il faut aussi préciser que la PrEP était alors déjà disponible, dans les faits, via Internet (notamment sur le site : *« Iwantprepnow »*).

[422] Au niveau communautaire, le laboratoire GILEAD a déposé officiellement une demande d'extension d'AMM auprès de l'agence européenne, l'EMA, le 1er février 2016. Une réponse favorable à cette requête a été apportée par l'*« advisory committee »* compétent le 21 juillet 2016 et rendue publique le lendemain, la décision officielle de l'EMA ayant été prise et rendue publique le 18 août de cette même année, soit au bout de 6,5 mois.

[423] Quant au SMC écossais, en prenant en compte l'intégralité du processus scientifique et administratif, il a accordé l'autorisation au TRUVADA® dans la PrEP en 14 mois *(*janvier 2016- mars 2017).

[424] Le fait que trois de ces instances –la FDA, d'un côté ; l'EMA et le SMC, de l'autre- se soient prononcées chronologiquement avant et après l'agence française permet d'écarter une éventuelle influence du contexte scientifique et médical dans la survenue de ce retard : c'est bien la qualité de l'instruction conduite par l'ANSM qui est en cause.

[425] Au total, on peut estimer que l'instruction de la RTU par l'ANSM s'est anormalement prolongée d'environ 20 mois.

[426] Ce retard correspond aux 4 mois de retard initial, aux 9 mois pendant lesquels aucun élément d'instruction n'est ni disponible ni repérable, auxquels viennent s'ajouter 7,1 mois sur les 17,5 mois d'instruction proprement dite.

[427] Ce dernier ratio (7,1/17,5) a été obtenu par la mission en défalquant du résultat global (17,5) un délai de 10,4 mois correspondant à la durée moyenne d'instruction des quatre agences retenues : FDA (7 mois), EMA (6,5 mois), SMC (14 mois) et NHS (14 mois). Elle n'a pas retenu le mois et demi de retard occasionné par le dépassement du laboratoire GILEAD dans le dépôt du dossier, même si celui-ci avait été autorisé par l'ANSM.

[428] Ce calcul permet de déduire ce qu'aurait dû être la durée d'instruction *« normale »* de la RTU, à savoir 15 mois (35-20=15), résultat cohérent avec les données internationales recueillies par la mission.

[429] Pendant cette période de 20 mois, environ 11.500 personnes ont découvert leur séropositivité.

[430] Au regard des données épidémiologiques disponibles, la mission a procédé à une estimation du nombre de séroconversions qui auraient pu être évitées si la mise en place effective de la PrEP était intervenue plus tôt.

[431] Celle-ci se fonde d'abord sur les chiffres utilisés par la DGS. Dans une note à l'attention du directeur de cabinet de la ministre, datée du 2 octobre 2015 (annexe n°2), la DGS indique en effet les bénéfices attendus d'une autorisation de la PrEP : *« Il convient de souligner que le nombre de contaminations évités serait potentiellement de 1.000 à 2.400 par an »*.

[432] En retenant cette hypothèse de la DGS –hypothèse dont la mission n'a pas eu la possibilité de vérifier les fondements-, et par projection sur une durée de 20 mois, le nombre de contaminations consécutives au retard accumulé par l'instruction de la RTU TRUVADA® se situe entre 1.666 et 4.000.

[433] A l'inverse, en toute rigueur et en équité, on peut considérer que, dans cette hypothèse, quelles que soient les anomalies ayant marqué l'instruction de la RTU TRUVADA®, celle-ci a néanmoins permis à la France de gagner 7,5 mois par rapport à l'AMM européenne (4 janvier 2016/18 août 2016) et, ainsi, d'éviter entre 625 et 1.500 contaminations par le VIH.

[434] Un autre mode de calcul, prenant en compte les hypothèses d'une phase de montée en charge du dispositif et d'un taux de recours progressif des personnes bénéficiant de la PrEP, aboutit à un nombre de contaminations sensiblement inférieur : si l'on considère que 3.500 personnes auraient pu, pendant la période de 20 mois, bénéficier de la PrEP, avec un taux de contaminations évitées repris sur celui enregistré dans l'essai IPERGAY, c'est-à-dire 6 %, le nombre des contaminations en excès atteint alors 350.

[435] La différence substantielle entre ces deux résultats justifierait d'obtenir de la DGS les éléments l'ayant conduite à sa propre estimation.

2.2.8 Une procédure RTU marquée par des incohérences et largement inadaptée au cas du TRUVADA®

[436] Tel qu'il ressort de l'analyse conduite par la mission, le déroulement de la procédure d'instruction de la RTU pour le TRUVADA® a été marqué par des incohérences graves et frappantes qui soulignent l'inadéquation de cette procédure au cas particulier du TRUVADA®.

[437] En premier lieu, cette procédure a été engagée en janvier 2013, soit plus de 6 mois après que l'agence du médicament de la principale puissance scientifique et médicale du monde –la FDA des Etats-Unis d'Amérique- a décidé d'autoriser le TRUVADA® dans l'indication de la PrEP, autorisation accordée sur le fondement des seules études iPrEX et PARTNER, dont les résultats avaient été rendus publics en 2012.

[438] Au regard des seuls critères de santé publique, il apparaît largement incompréhensible que cette décision de la FDA n'ait pas été considérée comme un moment de rupture dans le raisonnement à conduire et les décisions à prendre : cette remarque vaut d'abord et surtout pour le monde médical français spécialisé dans l'infection par le VIH-SIDA ; pour les responsables des autorités sanitaires publiques, ensuite ; pour les associations de lutte contre cette épidémie, enfin.

[439] **Surtout pour les médecins, il faut le souligner, détenteurs du savoir et de la responsabilité personnelle et collective qui en découle**.

[440] Les mêmes, toujours à la recherche d'une publication dans une revue prestigieuse, c'est- à-dire anglo-saxonne –*Science*, *Nature*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, pour l'essentiel- ont souverainement tenu à distance les publications de leurs confrères dans ces mêmes revues ou du moins n'en ont pas tiré toutes les conclusions ; de même qu'ils n'ont pas accordé l'importance qu'elle méritait à la décision d'autorisation de la PrEP accordée par la FDA. Cette incohérence trouve son origine dans ce que d'autres considérations que celles de la seule santé publique sont venues interférer, de façon préjudiciable, dans la démarche de tous ces responsables -nous allons y venir.

[441] Puis, l'ouverture de cette procédure a été sollicitée par une association de patients et de lutte contre le VIH-SIDA (AIDES), et non par l'une des autorités responsables de la santé publique dont c'était pourtant la mission que de le faire, au titre de leurs prérogatives essentielles de protection de la population et de sécurité sanitaire : le ministre de la santé et de la sécurité sociale (DGS, cabinet), l'ANSM, ou la HAS. On ne peut que légitimement s'interroger sur ce qui se serait passé et, pour être précis, sur le retard supplémentaire qui en aurait résulté, si l'association en question n'avait pas pris l'initiative de saisir l'ANSM pour lui demander l'engagement de cette RTU.

[442] Quant à la procédure retenue, celle de la RTU, elle paraît en l'occurrence décalée par rapport aux enjeux de l'utilisation du TRUVADA® dans l'indication de la PrEP.

[443] Rappelons que la procédure de la RTU avait, initialement, été *« inventée »* par la DGS avec l'intention d'encadrer les prescriptions *« hors AMM »*, mais aussi de valider celles-ci lorsqu'elles s'imposaient en l'absence d'alternative thérapeutique.

[444] Or il n'existait pas, au moment de la saisine officielle de l'agence, de prescriptions *« hors AMM »* avérées de cette spécialité.

[445] Qui plus est, dans le cas présent, l'utilisation du TRUVADA® dans l'indication de la PrEP ne correspondait pas, en toute rigueur médicale, à une nouvelle indication pour ce médicament, mais à une extension relative de son indication initiale, en l'occurrence le passage du traitement curatif de l'infection par le VIH à son traitement préventif. On retrouve ici les considérations exposées quant à la méconnaissance voire l'incompréhension -très répandues- de l'unité de la notion -pourtant classique et éprouvée- de traitement chimio-prophylactique.

[446] Rappelons que lorsque la PEP -très proche de la PrEP sur le plan médical- a été introduite en France, dès 1995, il n'a été procédé à aucune révision de l'AMM des ARV utilisés dans ce cadre, ces médicaments ayant alors été prescrits *« hors AMM »*.

[447] Ils le sont encore aujourd'hui, aucune modification de ces AMM n'ayant été depuis lors introduite.

[448] Cette inadaptation de la procédure RTU au cas particulier de la PrEP par le TRUVADA® a d'ailleurs été reconnue par la DGS, dans une note du 22 septembre 2014 à l'attention de la ministre de la Santé et de son directeur de cabinet : *« Enfin, l'esprit de la loi était de viser les « impasses thérapeutiques » ce qui ne correspond pas à la PrEP »*.

[449] Incohérence supplémentaire : lors des trois réunions du CSST, la question sensible de l'ouverture de la PrEP aux adolescents mineurs n'a pas été abordée ; seule la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques du 29 octobre 2015 l'a traitée et a recommandé cette mesure de santé sexuelle. Celle-ci n'a toutefois pas été retenue par le directeur général de l'ANSM.

[450] Au-delà -ou en deçà- des seules questions de procédure, une large part du retard accumulé dans l'instruction résulte d'une forme d'attentisme médical et administratif.

[451] Un attentisme nourri, en particulier, par la préoccupation de disposer des résultats de l'essai français IPERGAY avant de se prononcer sur l'opportunité d'ouvrir le TRUVADA® à l'indication de la PrEP.

[452] Interrogé par la mission sur les raisons de ce retard frappant, le directeur général de l'ANSM concerné, le Pr. MARANINCHI a ainsi déclaré, à propos de la RTU TRUVADA®, qu'il s'agissait *« d'un dispositif en double concurrence*[148]*. D'une part avec un essai national mené conjointement sur un même territoire, sur la même indication et sur la même population : l'essai IPERGAY de l'ANRS/AIDES, qui évaluait sécurité et efficacité de cette nouvelle indication. Organiser et étendre la pratique « hors AMM » sur le territoire avant d'avoir des données de cet essai aurait été assez paradoxal. L'agence avait de plus demandé à l'ANRS de renforcer surveillance et reporting de cet essai. D'autre part, avec l'instruction d'une demande d'extension d'AMM européenne, voie réglementaire normale pour laquelle la France (l'ANSM) était co-rapporteur »*.

[453] Aussi, selon lui : *« Il paraissait cohérent d'attendre les premiers résultats d'IPERGAY avant de statuer sur la RTU : après l'amendement d'octobre 2014 arrêtant le bras placebo (16 infectés versus 2 avec TRUVADA®) les résultats ont été rendus publics le 24/ 02/15 à la conférence internationale de Seattle et la RTU présentée le 4/1/16 »*.

[454] Or, lorsque l'instance de référence au sein de l'Union européenne –l'EMA- se prononcera favorablement sur opportunité de la PrEP par le TRUVADA®, elle le fera, et cela à l'image de la FDA, sur le fondement principal des études IPREX et PARTNER, connues et publiques depuis 2012, et sans même mentionner l'essai IPERGAY dans son communiqué de presse :

[455] *« The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) based its decision on two main studies which showed substantial reductions in the risk of HIV-1 infection when TRUVADA® was used as PrEP. In one of these, the iPrEx study, TRUVADA® reduced the risk of HIV infection by 42 % in HIV-negative men or transgender women who have sex with men and who were considered at high risk of HIV infection (…) In the second study (Partners PrEP trial) TRUVADA® reduced the risk of becoming infected by 75 % in the heterosexual partners of HIV-positive men and women (…) Both studies showed that the better the adherence to daily treatment with TRUVADA® the better the protection against HIV-1 infection »* [149].

[456] Certes, l'EMA n'avait été amenée à évaluer que le mode d'administration continu de la PrEP ; et l'évaluation du mode discontinu en soi pouvait représenter un intérêt. L'EMA a d'ailleurs considéré l'essai IPERGAY dans son analyse[150].

[457] Néanmoins, il y a dans cette décision une forme de désaveu de la position française – attendre les résultats de l'essai national IPERGAY pour valider la PrEP-, car notre pays aurait pu, on le voit bien, valider la PrEP en mode continu dès 2012, à l'instar de la FDA et sur les mêmes fondements (essais IPREX et PARTNER) que ceux retenus plus tard par l'EMA, et, dans le même temps, mettre en place une étude observationnelle sur le mode discontinu.

---

[148] C'est la mission qui souligne.
[149] EMA, 22 july 2016, CHMP, *Press release*, *First medicine for pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU, TRUVADA to enhance existing HIV prevention strategies*.
[150] *Ibid.*, p. 63.

[458] Outre la question soulevée par la place accordée à l'essai IPERGAY, trois autres problématiques de fond, anciennes et culturelles, ont aggravé et pérennisé cet attentisme, et ont ainsi conduit à une application inversée du principe de précaution.

2.3 Une application inversée du principe de précaution

[459] Objectivé par la mission, le retard accumulé dans l'instruction de la RTU du TRUVADA® avait été relevé par la plupart des acteurs importants de l'époque : partenaires de l'administration de la santé publique au premier chef -responsables associatifs, en particulier-, mais aussi parties prenantes, collaborateurs et même dirigeants de cette administration.

[460] Plusieurs d'entre eux nous ont ainsi rapporté que le dossier RTU, pourtant important en termes de santé publique, leur avait paru être *« enlisé »* ou *« enterré »* pendant de trop longs mois.

[461] Effectivement, d'une certaine façon, on peut considérer que l'instruction de la RTU TRUVADA® n'a véritablement commencé qu'à l'automne 2014, lorsque, à la suite de l'interruption des essais PROUD et IPERGAY, s'est opérée la prise de conscience collective de l'intérêt de la PrEP.

[462] Ce retard a conduit à une application inversée du principe de précaution.

[463] Ce principe, souvent déformé ou caricaturé, est un principe d'action : il consiste, lorsqu'il faut décider en situation d'incertitude, à comparer les avantages et les risques liés à la décision considérée, en tenant compte à la fois de leurs probabilités respectives d'occurrence et de la gravité estimée des conséquences des risques s'ils étaient avérés.

[464] L'exemple le plus fréquemment rencontré de l'application du principe de précaution en médecine est celui de la prescription d'un médicament, qui doit toujours être appréciée au regard de la balance bénéfices/risques de celui-ci.

[465] Ce principe est ainsi au cœur aussi bien de la médecine personnalisée et de la relation médecin/patient, que de la décision pour un grand nombre et de la santé publique.

[466] Il existe deux façons d'ignorer le principe de précaution, avec toutes les conséquences préjudiciables qui peuvent en découler :

- La première est, et de loin, la mieux connue : elle consiste à sous-estimer la gravité d'un risque, risque identifié donc, mais minoré ;
- La seconde, souvent ignorée, consiste en l'erreur inverse : surestimer un risque, risque réel certes, mais majoré dans ses conséquences.

[467] La première version de cette méconnaissance du principe de précaution renvoie à l'imprudence. La seconde, elle, participe de l'excès de prudence.

[468] Quoiqu'opposées dans leur fonctionnement, ces deux versions aboutissent à un résultat identique : la bonne décision, celle qui réduirait le risque sanitaire, est retardée.

[469] C'est la seconde version de cette application inversée du principe de précaution qui a été à l'œuvre dans le cas de la PrEP. Au lieu d'introduire, dès que les données scientifiques le permettaient, la PrEP comme élément d'une stratégie de prévention renouvelée afin d'éviter des contaminations par le VIH toujours graves, le risque de cette introduction (risque de comportements encore plus relâchés vis-à-vis du préservatif et risque de survenue de résistances au médicament) a été surestimé, notamment en raison de la survalorisation relative accordée à l'efficacité du préservatif au regard de la prévention de l'infection par le VIH.

[470] En effet, l'efficacité du préservatif, pourtant relativisée par de multiples études de terrain indiquant soit une observance médiocre, soit un *« relapse »*, efficacité n'ayant fait l'objet que de peu d'études cliniques, aux résultats mitigés, de surcroît, a néanmoins été érigée -nombre de personnes auditionnées par la mission l'ont souligné- en véritable *« dogme préventif »* et même *« moral »*.

[471] La prégnance de cette vision explique que la question, importante, de l'éventuelle application de la PrEP aux personnes hétérosexuelles n'ait pas été débattue de manière aussi large et publique que nécessaire. Au cours de l'instruction de la RTU, ces personnes ont été écartées du bénéfice de la PrEP parce que considérées comme n'appartenant pas à un des groupes les plus à risque -ce qui est exact-, et parce que la PrEP n'était alors envisagée que pour ces seuls groupes particulièrement exposés -ce qui est discutable, et doit donc être discuté.

[472] Car cette question méritait, et mérite toujours, d'être explorée, analysée et discutée de manière publique et transparente.

[473] Elle doit aussi être posée en des termes renouvelés : face à une supériorité préventive du préservatif que *« la vie réelle »* contredit -et cela aussi bien, pour des raisons différentes, chez les homosexuels ou les hétérosexuels-, l'usage de la PrEP comme moyen sérieux de prévention combinée pour tous doit être débattu publiquement.

[474] **C'est là une question d'égalité entre les personnes autant qu'une priorité de santé publique.**

[475] **C'est ce que soulignait, dès le mois de janvier 2012, le CNS, dans son avis sur la PrEP :**

[476] *« Ainsi, si l'on considère (…) les critères épidémiologiques (…) et les facteurs d'efficacité d'une intervention PrEP (…) seule la population HSH (…) paraît « éligible »* ; *« Pour autant, en termes de droit des personnes, l'accès à la PrEP ne saurait être soumis à une restriction fondée sur l'orientation sexuelle, d'ailleurs difficile à objectiver. L'intérêt individuel du recours à la PrEP justifie de la rendre accessible à un public plus large, c'est-à-dire à toutes les personnes pour lesquelles elle apparaît susceptible d'apporter une réponse pertinente compte tenu des prises de risque qu'elles subissent et/ou auxquelles elles s'exposent (…) »*[151].

[477] A cet égard, les deux principaux arguments mis en avant pour justifier de ne pas étendre la PrEP aux personnes hétérosexuelles, de manière générale, ne paraissent pas devoir être raisonnablement retenus :

- l'éventuelle désinhibition des comportements sexuels -pour être précis : l'abandon relatif de l'usage du préservatif- que provoquerait l'extension de la PrEP est un argument de nature paradoxale : car c'est précisément parce que, et cela depuis de nombreuses années, le préservatif voit son utilisation se réduire continûment dans la *« vie réelle »*, et en particulier chez les HSH, que la PrEP a finalement été adoptée comme instrument pragmatique de réduction des risques sexuels ; en ce sens, la PrEP n'est pas la cause de ce relâchement, mais sa conséquence ;

[151] Conseil national du SIDA, *« Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH/SIDA (PREP) »*, 12 janvier 2012, page 19.

- quant aux éventuelles apparitions de souches de VIH résistantes aux ARV, elles paraissent à la fois certes préoccupantes, mais par principe inévitables et n'invalidant en rien l'intérêt intrinsèque de la PrEP : tous les agents anti-infectieux -et en particulier, comme chacun le sait, les antibiotiques- sont soumis à cette réalité et doivent, pour cette raison, connaître des règles de bon usage ; dans le cas précis de l'infection par le VIH, ces règles doivent tenir compte de la gravité persistante de cette infection qui ne doit pas, sous prétexte de l'existence d'un traitement curatif, être sous-estimée.

[478] La transparence en la matière est indispensable sur le plan éthique : les décisions de santé publique concernent tous les citoyens et non les seuls décideurs.

[479] La démocratie sanitaire est le premier fondement et, dans le même temps, l'objectif principal du principe de précaution.

[480] L'application inversée de ce principe trouve son origine dans et tire sa force de l'existence d'un contexte qu'il convient de caractériser ici en lui restituant ses trois composantes principales.

2.3.1 La *« dictature »* des essais cliniques randomisés en double aveugle

[481] Dans le prolongement des quelques développements consacrés ci-dessus à l'essai IPERGAY, il convient tout d'abord d'élargir cette analyse à une question essentielle, et néanmoins le plus souvent ignorée, celle de l'emprise des essais cliniques randomisés en double aveugle (ECRDA) sur le raisonnement médical et, partant, sur les décisions et les stratégies de santé publique.

[482] Envisagé pour la première fois dans son principe dans un article fondateur publié en 1937 dans la revue britannique *Lancet*[152], l'ECRDA est défini comme une étude statistique rigoureuse comparant un traitement que l'on veut évaluer, soit au traitement de référence, soit à un *placebo*, en procédant à une répartition aléatoire (*« randomisation »*, néologisme forgé à partir du mot anglais *random*, soit hasard) des patients en deux groupes, recevant chacun l'un des deux traitement à comparer, et constitués à l'insu des malades comme des médecins encadrant l'étude (principe du *« double aveugle »*). Les données recueillies au terme de l'essai font ensuite l'objet d'une validation et d'une interprétation statistique.

[483] Le premier ECRDA dans l'histoire de la médecine fut réalisé en Angleterre, dans le contexte de grave pénurie qui caractérisait la période de l'après seconde guerre mondiale. Il consistait à comparer un nouvel antibiotique, la streptomycine, avec le seul traitement antituberculeux jusque-là connu et appliqué, à savoir le repos au lit (agrémenté, dans les cas plus graves, d'un pneumothorax artificiel thérapeutique).[153]

[484] A compter de cet essai pionnier, l'industrie pharmaceutique s'est emparée de cette procédure, la jugeant la plus appropriée, d'un point de vue aussi bien rationnel qu'économique, à la promotion des centaines de molécules nouvelles et très efficaces qu'elle allait mettre au point durant la remarquable période d'efflorescence d'innovations qui s'ouvrait alors, et qui est entrée dans l'histoire de la médecine comme la *« Révolution thérapeutique »*.

[485] Au-delà de leur apport scientifique, les ECRDA présentaient un intérêt pour les grands groupes pharmaceutiques : longs et coûteux, ce type d'essais n'était accessible qu'aux firmes les plus puissantes, disposant des moyens humains et financiers nécessaires à leur réalisation, ce qui leur a conféré un avantage supplémentaire par rapport aux laboratoires de petite taille. Les grosses

---

[152] Hill AB, Principles of medical statistics, *Lancet*, vol. 229, n°5914, 2 january 1937, pp. 41-43.
[153] Medical Research Council, Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis, BMJ, 1948 ; 2 : 769-782.

firmes, seules capables de maîtriser la phase des ECRDA -devenue rapidement indispensable et obligatoire pour la mise au point et la promotion d'un nouveau médicament-, ont ainsi réussi à définir et à imposer les règles du jeu scientifiques, industrielles et commerciales de ce secteur économique.

[486] Progressivement, en effet, mais de manière irrésistible, l'ECRDA s'est imposé comme l'instrument de référence de mesure de l'efficacité d'un traitement nouveau –dans la pratique, pour l'essentiel d'un médicament nouveau[154]- et est devenu à la fois le symbole et le vecteur privilégié de la médecine reposant sur les preuves (*« evidence-based medicine »*), c'est-à-dire de la médecine moderne, celle que nous connaissons.

[487] Cette suprématie est fondée avant tout sur la puissance de cet instrument de comparaison rationnelle, jusqu'ici inégalée et, pour cette raison, très bien documentée[155]. Par le caractère aléatoire de la constitution des deux groupes, il distribue de façon également aléatoire les facteurs de risque –positifs ou négatifs, connus ou inconnus- pouvant affecter la comparaison en cours, toute différence notée dans les résultats n'étant alors imputable qu'à la seule distribution entre les deux groupes constitués : l'inférence devient alors possible. L'usage des ECRDA a ainsi permis de conférer un fondement scientifique de valeur à des pratiques thérapeutiques qui pouvaient parfois jusque-là être hasardeuses ou dictées par des considérations étrangères à toute objectivité.

[488] Elle s'est accompagnée, autant qu'elle s'en est nourrie, d'un prestige académique considérable, à même de faire les promotions et les carrières : la publication d'un *« papier »* dans une grande revue médicale représentant depuis environ quarante ans le passage quasi-obligé pour toute nomination à un poste important, notamment celui de PU-PH, et étant de surcroît valorisée financièrement dans les établissements de santé, dans le cadre des missions d'intérêt général lorsqu'il s'agit de résultats émanant d'une recherche réalisée avec des fonds publics.

[489] Comme tout outil statistique, l'ECRDA possède de possibles failles internes, que l'on peut réduire par l'indispensable rigueur à observer lors de la constitution des groupes de patients comme de l'analyse des données : les critères d'inclusion et, parallèlement, d'exclusion, des patients dans un ECRDA sont en effet une des principales sources possibles de biais statistiques.

[490] Il rencontre aussi une limite propre et irréductible : par la sélection même qu'il opère –la constitution des deux groupes- il concentre sa puissance considérable sur une part de la réalité, laissant de côté tout un pan de celle-ci ; il ne rend en particulier pas compte de l'usage réel du médicament, à une large échelle, avec les inévitables problèmes d'observance qui en découlent, ce qu'il est convenu de désigner sous l'expression : *« dans la vie réelle »*[156].

[491] De surcroît, avec le temps, il a pris, dans les esprits de la communauté médicale internationale, une place prédominante et, parfois, excessive, par rapport aux données tirées de la seule observation.

[492] Or, il faut le rappeler, la majeure partie du savoir scientifique dont nous disposons résulte de l'observation et d'elle seule : ce constat est particulièrement vrai dans le domaine des sciences de la Nature et de la physique, mais reste aussi pertinent en médecine. Ainsi, la pharmacovigilance est-elle une discipline fondée exclusivement sur des données provenant de l'observation.

---

[154] Il n'existe ainsi pas d'ECRDA dans le domaine de la chirurgie.

[155] Voir, pour l'essentiel : Byar DP, Randomized clinical trials : perspectives on some recent ideas, New England Journal of Medicine, 1976 ; 295 : 74-80.

[156] A ce sujet, très important, voir le rapport du Pr. Bernard BEGAUD, de Mme Dominique POLTON et de M. Franck Von LENNEP, *« Les données de vie réelle. Un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament »*, mai 2017.

[493] L'expérimentation est venue, assez tardivement dans l'histoire de l'Humanité, ajouter à l'observation la vérification que permet la répétition de l'expérience et qui est au fondement de la méthode hypothético-déductive.

[494] Dans le champ de la médecine, l'ECRDA occupe, *mutatis mutandis*, cette place privilégiée qui est celle de l'expérimentation. Une place essentielle, donc, mais qui ne saurait être exclusive : les données tirées de l'observation conservent tout leur intérêt lorsqu'elles sont solides, étayées, correctement analysées et discutées. Elles retrouvent même un intérêt renouvelé et très grand à l'époque de ce qu'il est convenu de désigner par l'expression *« Big data »*.

[495] Loin de s'opposer, données tirées de l'observation et données issues de l'expérimentation doivent être considérées comme complémentaires et utilisées comme telles.

[496] L'ECRDA est certes très utile, et même pour l'heure irremplaçable, lorsqu'il s'agit de comparer l'efficacité relative de deux traitements –en général, répétons-le, médicamenteux-, en particulier afin de discerner et de quantifier de légers écarts en la matière. Il est ainsi un instrument privilégié de comparaison et de mesure du progrès médical lorsque celui-ci est graduel ou marginal.

[497] En revanche, quand l'enjeu est de prendre la mesure d'un saut qualitatif, de saisir une innovation de rupture, il devient moins intéressant, voire inenvisageable : il est ainsi *« inéthique »*, dans le cas d'une pathologie grave, de constituer un bras placebo lorsque le médicament comparé est très efficace.

[498] De plus, si le temps presse et que le contexte est celui de l'urgence, avoir recours à l'ECRDA devient délicat : car, et c'est là une des contraintes inhérentes à son usage, il s'agit là d'une méthode longue à mettre en œuvre.

[499] Enfin, si l'ECRDA est précieux dans le champ de la clinique et de la thérapeutique, son utilité est moindre dans le cas d'une prise de décision en santé publique. En effet, une telle décision doit par principe se fonder sur une analyse exhaustive et prenant en compte des données de natures diverses : scientifiques, mais aussi politiques. Elle doit toujours viser la protection de la population dans son ensemble et mettre en œuvre le principe de précaution, ce qui suppose parfois de trancher sans attendre.

[500] Convergent sur ce constat global -à la fois de l'intérêt réel mais relatif de l'ECRDA et de son emprise excessive sur les raisonnements de santé publique- les avis de plusieurs anciens DGS recueillis par la mission : les professeurs Joël MENARD, Didier HOUSSIN, Lucien ABENHAIM et William DAB. Aussi celui du Pr. Bernard BEGAUD, spécialiste reconnu de pharmaco-épidémiologie, ou de l'ancien président de AIDES, M. Bruno SPIRE, chercheur à l'INSERM, qui résument ce point d'une formule nette en évoquant, le premier, l'existence d'une *« pensée unique »* en la matière, et, le second, celle d'une véritable *« dictature des essais cliniques randomisés en double aveugle »*.

[501] Le rappel de ces rapides considérations épistémologiques permet de resituer dans leur contexte historique et scientifique les problèmes soulevés par l'importance excessive accordée désormais aux ECRDA et, ainsi, de saisir une des raisons de l'attentisme médical et administratif relevé dans la gestion du dossier de la RTU TRUVADA®.

[502] Des études et essais cliniques qui ne s'imposaient pas au regard des données scientifiques déjà disponibles ont, en effet, néanmoins été demandés et attendus, afin de disposer d'une *« preuve scientifique irréfutable »*.

[503] Il convient d'abord de souligner que la question de la pertinence de l'usage exclusif de l'ECRDA et des conditions de réalisation de tels essais, dans le cas d'une épidémie comme celle du VIH-SIDA –à l'extension soutenue, frappant des adultes jeunes et constamment mortelle à son début- a été soulevée rapidement, par les médecins comme par les associations de représentants de malades[157].

[504] Dans le cas de la PrEP, l'essai IPERGAY s'inscrit comme le dernier d'une série d'études cliniques internationales s'étalant sur 7 ans (2007-2014).

[505] Très difficile à organiser, il a nécessité une enquête communautaire dans le milieu des HSH français qui a duré environ 2 ans. Conçu intellectuellement par le Pr. MOLINA à compter de l'été 2009, il a été interrompu, on le sait, au vu de ses résultats sans équivoque, afin que tous les patients du *« bras placebo »* puissent bénéficier du TRUVADA®, à l'automne 2014 : 5 années, donc, de conception, d'organisation et de mise en œuvre. Participant de la *« vision stratégique »* de l'ANRS, celle d'un positionnement concurrentiel de l'agence française par rapport au *National Institute of Health* américain, et soutenu par elle, après un premier refus de financement, il aura coûté 7 millions d'euros à l'ANRS sur un budget annuel d'études d'environ 48 millions d'euros.

[506] Le motif avancé pour entreprendre une telle étude était, selon ses promoteurs, double : *« apporter une preuve scientifique irréfutable »* de l'efficacité de la PrEP ; et valider celle du traitement discontinu, l'autorisation accordée par la FDA au TRUVADA® le 16 juillet 2012 n'ayant concerné que le seul traitement continu.

[507] A cet égard, deux conclusions s'imposent.

[508] En premier lieu, à partir de la publication, en 2008, du *Swiss statement*, et étant donné le lien qui existe entre TasP et PrEP, les données observationnelles, que colligeait et détaillait cette étude, permettaient dès cette époque de saisir la portée de la chimio-prophylaxie de l'infection par le VIH grâce au TRUVADA®. Certains médecins, à l'image du Pr. HIRSCHEL de Genève, l'ont compris : peu nombreux, ils n'ont pas été entendus par leurs confrères qui, il est vrai, souvent ne les écoutaient pas.

[509] Avoir minoré l'intérêt, voire contesté, l'intérêt de cette étude au motif qu'elle se fondait sur de seules données observationnelles a représenté une profonde méprise.

[510] Il faut le répéter : les données tirées de l'observation, si elles sont rigoureusement collectées et analysées, peuvent avoir une très grande valeur théorique et pratique.

[511] Il en va ainsi, par exemple, dans le cas de l'infection par le VIH, de l'innocuité du baiser oral : depuis 1986, comme le faisaient opportunément remarquer les auteurs du *Swiss statement*, il était unanimement admis –et cela à juste titre- qu'en aucun cas échanger un baiser profond avec une personne séropositive n'exposait à une contamination.

[512] Or, cette connaissance empirique n'a jamais nécessité d'autre confirmation que celle de l'expérience humaine acquise au cours du temps.

[513] Dans le même esprit, aucun ECRDA n'a jamais été conduit dans le cas de la chimio-prophylaxie anti-palustre, ni de la chimio-prophylaxie antituberculeuse, et des centaines de millions de personnes, depuis des décennies, en ont pourtant parfaitement bénéficié.

---

[157] A ce sujet, voir en particulier : Green SB et al. « Issues in the design of drug trials for AIDS". *Controlled clinical Trials*, 1990 ; 11 : 80-87.

[514] Comme l'a fait observer l'un des auteurs du *Swiss statement*, avec le recul de 8 années, non seulement aucune des étapes du raisonnement mené en 2008 n'a jamais été remise en cause, mais toutes ont été validées par les études ultérieures[158].

[515] Etablir l'intérêt de la PrEP ne nécessitait donc pas obligatoirement d'engager la longue série d'ECRDA que l'on sait.

[516] De surcroît, la décision de la FDA, en 2012, aurait dû entraîner celles des pays développés et scientifiquement comparables, dont bien entendu la France.

[517] Dès lors, et c'est la deuxième constatation à faire, l'essai français doit être vu comme le dernier avatar d'une recherche paradoxale de la *« preuve irréfutable »* de l'efficacité de la PrEP, qui a principalement consisté en une accumulation de *« preuves »* successives, accumulation qui a pris beaucoup de temps et a retardé d'autant l'introduction de la PrEP.

[518] Paradoxale, puisqu'au final, on le sait aussi, l'étude IPERGAY n'aura pas été retenue par l'EMA pour prendre sa décision en 2016, celle-ci s'étant fondée principalement sur les deux études américaines -celles sur lesquelles la FDA s'était elle-même fondée 4 ans plus tôt-, à savoir iPrEX et PARTNER.

[519] Si l'on devait suivre le raisonnement des partisans de l'essai IPERGAY, alors il faudrait conclure que ni la FDA, ni l'EMA ne se seraient fondées sur une *« preuve scientifique irréfutable »* pour autoriser la PrEP.

[520] Cette question de l'emprise des ECRDA sur la vie intellectuelle médicale et, aussi, sur le raisonnement des décideurs en santé publique est importante et mériterait une analyse plus approfondie que celle, nécessairement limitée à quelques paragraphes, qu'elle a pu trouver dans ce rapport.

[521] Elle s'inscrit plus largement dans un manque de culture en termes de santé publique et, en particulier, de prévention, qui paraît particulièrement criant.

2.3.2 La faiblesse persistante de la santé publique en France

[522] On retrouve cette inculture et cette incompréhension des enjeux de la santé publique dans la plupart des documents de l'époque, mais aussi des déclarations d'aujourd'hui.

- **Ce constat est d'abord vrai au sein du corps médical, dont on connaît les réticences culturelles bien ancrées en la matière, en particulier au regard de la prévention**

[523] Ainsi de tel professeur de médecine, éminent spécialiste du VIH-SIDA, qui plonge la mission dans la stupéfaction lorsqu'il lui confie, sans sembler prendre conscience de l'incongruité de son propos : *« Avec la PrEP, j'ai compris qu'éviter une nouvelle contamination était aussi important que de soigner un patient »*.

[524] La remarque ne doit pas prêter à sourire, car elle est révélatrice de la pérennité d'un état d'esprit -celui d'un médecin consacrant sa vie à la lutte contre le SIDA-, mais dont on peut craindre qu'il ne soit aussi prégnant dans la grande majorité de la communauté médicale, même de haut

[158] Pietro L. Vernazza, Edwin J. Bernard, HIV is not transmitted under fully suppressive therapy : the Swiss statement eight years later, *Swiss medical weekly*, 29 january 2016 ; 146 : w14246.

niveau, qui confère à la mission thérapeutique de cette profession une place toujours prééminente, et cela aux dépens de la vision de santé publique, en particulier lorsqu'il s'agit de prévention.

- **L'administration de la santé publique, et en particulier la DGS, n'échappe toujours pas à cette critique**

[525] D'abord, parce qu'elle semble avoir perdu le sens réel de l'épidémie de VIH : même si cette infection s'est effectivement transformée, grâce au succès des trithérapies, en une *« affection de longue durée »*, elle demeure une maladie grave à défaut d'être systématiquement mortelle et chaque contamination évitable doit être évitée.

[526] C'est cette préoccupation qu'avait bien à l'esprit les rédacteurs des notes circulaires de 1996 et 1998 lorsqu'ils recommandaient, quelques mois seulement après l'étude sur l'efficacité préventive du ténofovir dans *Science*, le recours à la PEP en cas de risque de contamination par le VIH.

[527] De façon plus globale, le dossier de la PrEP n'a pas été envisagé sous l'angle prioritaire de la santé publique.

[528] Ainsi, en dépit des réflexions menées en France et dans le monde, la DGS ne s'est faite l'avocate de la PrEP que très tardivement.

[529] Le *« Swiss statement »* qui a fait l'objet d'une première publication en janvier 2008, n'a eu un impact que tardif et progressif en France.

[530] Le Pr. HIRSCHEL est auditionné par le CNS le 24 avril 2008. Néanmoins, en juillet de la même année 2008, le rapport du groupe d'experts *« Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »* indique que « *l'efficacité (du traitement préexposition) n'est pas à ce jour établie »* et que *« cette pratique ne peut être recommandée tant au niveau individuel que vis-à-vis des populations exposées aux risques »*[159].

[531] En septembre, deux experts (Mme LERT et le Pr Gilles PIALOUX) sont contactés par le cabinet de la ministre chargée de la santé en vue d'une mission d'actualisation sur la prévention et la réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST.

[532] Mais ce n'est qu'après quelques mois, en 2009, à la suite d'un article d'Eric FAVEREAU, dans le quotidien Libération, sur *« le dogme de la capote »,*[160] qui avance qu'enfermer le débat autour du seul préservatif est contre-productif, que ces deux experts sont officiellement saisis par le directeur général de la santé afin qu'ils conduisent une expertise sur les *« nouvelles méthodes de prévention »* et *« une concertation chargée d'examiner les éventuelles modalités de mise en place de politiques de prévention ciblée »*[161].

[533] Parallèlement, le 9 avril 2009, le conseil national du SIDA (CNS) rend un avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie. Cet avis souligne qu'un traitement efficace réduit le risque de transmission. Il indique notamment que *« le traitement peut constituer une réponse à certaines situations d'échec de la protection par le*

[159] Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2008. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du professeur Patrick YENI, p.27.
[160] Eric FAVEREAU, *Libération*, le 30 mars 2009.
[161] Lettre de saisine du 21 avril 2009.

préservatif et doit pour cela être intégré dans une vision élargie de la prévention »[162]. Il recommande notamment aux pouvoirs publics sur le plan de la communication de redéfinir le discours de prévention autour de la complémentarité entre les différents outils : *« (…) en abordant, à destination des personnes infectées, la question des prises de risques et en valorisant l'intérêt du traitement dans ces situations (…) »*. Cet avis a fait l'objet de diverses communications, notamment de la part de plusieurs associations de lutte contre le SIDA, avec des prises de positions parfois opposées de façon véhémente de leur part.

[534] L'année suivante, en mars 2010, Mme LERT et le Pr. PIALOUX rendent leur rapport. Très détaillé dans ses recommandations pratiques de réduction de risque dans les différentes sous-populations, le rapport est, en revanche, peu disert sur la PrEP et l'évoque essentiellement dans le cadre de la recherche clinique.

[535] Un an plus tard, en mars 2011, le directeur général de la santé saisit le CNS et le groupe d'experts du VIH sur les questions d'éthique et de société soulevées par la promotion du concept de PrEP.

[536] Dans le même temps, l'administration américaine de la santé intégrait la PrEP comme élément de sa politique en matière de lutte contre l'infection.

[537] Dès 2011, l'administration sanitaire américaine a entamé des travaux et commencé à fournir des recommandations relatives au recours à la PrEP. Ses premières recommandations datent de janvier 2011[163]. Elles ont été définies à la suite et dans la continuité quasi immédiate de l'annonce des résultats de l'étude IPREX (en novembre 2010). C'est une approche pragmatique qui a dicté la démarche des autorités sanitaires américaines.

[538] Les résultats d'IPREX étant jugés suffisamment probants, quand bien même seulement 10 % des personnes incluses dans l'essai étaient nord-américaines, pour que le recours à la PrEP soit envisagé, les premières recommandations, identifiées comme provisoires, visaient à éviter un mésusage de la PrEP ; mais elles ne la déconseillaient pas. Elles avaient pour finalité d'aider la pratique clinique en attendant des recommandations plus détaillées qui viseraient à intégrer la PrEP dans un programme global de soutien à la prévention à la fois comportementale et médicalisée avec également un appui à l'observance[164].

[539] Le 10 mai 2012, l' *Antiviral Drugs Advisory Committee of the U.S. Food and Drug Administration* (FDA) recommandait l'extension d'indication de TRUVADA® dans la PrEP. Cette indication fut accordée le 16 juillet de la même année.

[540] **Dans le même temps en France, les travaux des deux groupes d'experts, saisis l'année précédente par la DGS, aboutissent à des recommandations en partie convergentes et en partie dissemblables, et ces divergences, sur une question aussi sensible, ont contribué à retarder la décision publique**.

---

[162] Conseil national du SIDA. *"Avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie d'infections à VIH »* 9 avri 2009, P.13.

[163] Centers for disease control and prevention « Interim guidance : Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men », *CDC Morbidity and mortality weekly report (MMWR)* January 28th, 2011/60(03) ;65-68.

[164] De nouvelles recommandations de bon usage ont été rendues publiques par les CDC et le Public Health Service américains en mai 2014 : US Public health service "Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States-2014. A clinical practice guideline". May 2014

[541] En janvier 2012, le CNS adopte un avis sur l'intérêt potentiel du concept de PrEP dans l'infection à VIH[165].

[542] Le Conseil préconise d'abord de penser la PrEP dans un contexte de redéfinition des stratégies et des objectifs de la prévention : *« Les recherches et les questionnements sur la PrEP s'inscrivent (…) dans un double mouvement global, d'une part d'élargissement et de diversification des moyens de prévention disponibles, d'autre part d'interrogation sur la manière de combiner les différentes approches et les différents outils au profit d'une stratégie de prévention plus efficace, plus ajustée à la diversité des situations épidémiologiques et aux difficultés propres que les personnes rencontrent pour se protéger»*[166]. Il appelle à une remobilisation en faveur de la prévention.

[543] Il identifie la PrEP comme *« un outil potentiellement intéressant pour répondre à des situations d'échec ou de difficultés de prévention par les moyens standards*[167] ». Il questionne la pertinence de déployer une offre de PrEP en France et de la cibler en direction de publics spécifiques à deux niveaux distincts selon que l'on se place dans la perspective d'obtenir un impact collectif significatif sur l'épidémie, ou dans celle de penser l'intérêt la PrEP comme outil de prévention individuelle susceptible de répondre aux besoins de personnes en situation d'échec de prévention par les autres moyens existants.

[544] Ce faisant, le CNS trace la voie du recours à la PrEP en France.

[545] Il donne des orientations précises pour *« encadrer les usages de la PrEP en France »*, dans la mesure où la PrEP *« introduit des contraintes de suivi médical et de coûts inédites dans le domaine de la prévention »*. Il préconise de *« construire à partir de projets pilotes les conditions permettant d'insérer la PrEP dans l'approche globale »*.

[546] En février, le groupe d'experts du VIH coordonné par le Pr. YENI est plus circonspect.

[547] Il indique d'abord, en conformité avec l'avis du CNS, que : *« la réflexion concernant la PrEP intègre la notion fondamentale que, dans une perspective de prévention combinée, cette stratégie ne peut être envisagée que comme un outil additionnel aux mesures déjà existantes (…) »*.

[548] Et pourtant, le groupe, du point de vue de la santé publique, n'encourage pas le recours à cette méthode : *« Sur le plan de la Santé Publique, l'insuffisance actuelle de données relatives à la PrEP et l'incertitude sur le développement et les résultats des nouvelles stratégies de prévention, axées sur le dépistage élargi et le traitement précoce des personnes diagnostiquées VIH, ne permettent pas d'encourager actuellement le recours à cette méthode de prévention ni d'émettre un avis étayé quant à l'intérêt futur d'une application large du concept. »*[168]

[549] Le groupe est plus ouvert à l'idée d'une utilisation individuelle encadrée : *« Du point de vue de la santé individuelle les données aujourd'hui disponibles n'étant cependant pas incompatibles avec son utilisation par les personnes les plus exposées au risque de transmission du VIH et désireuses d'y recourir en dehors d'essais cliniques, il apparaît légitime d'émettre des recommandations principalement destinées à éviter le mésusage de la PrEP. En effet son utilisation nécessite que diverses*

---

[165] Conseil national du SIDA, *« Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH/SIDA (PREP) »*, 12 janvier 2012.
[166] *Ibid.*, p.10
[167] *Ibid.*, p.18
[168] Groupe d'experts chargé d'émettre des recommandations sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr Patrick YENI, *« Questions de santé publique soulevées par la promotion du concept de prévention pré-exposition du VIH »*, rapport en réponse à la saisine de Mr le Directeur Général de la Santé, 20 février 2012, p.19.

conditions soient remplies, concernant les indications et l'encadrement de la prescription (…), ainsi que l'évaluation de l'utilisation qui est faite de cette stratégie, et de son impact (…)»[169].

[550] Il n'estime envisageable la PrEP en France que parmi les HSH si l'adhésion au traitement est bonne et si elle n'entraine pas une augmentation significative de la prise de risques. Le groupe d'experts *« recommande que la PrEP puisse être prescrite aux hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et qui souhaitent recourir à cette stratégie compte tenu des conduites présentant un risque élevé d'acquisition du VIH.»*[170]

[551] Dans son courrier à la DGS du 22 février, le Pr. YENI fait état *« de résultats encourageants qui demandent à être confirmés et ne répondent pas à l'ensemble des questions de santé publique que soulèverait l'application large du concept »*. Il estime que les conditions permettant de recommander le recours à la PrEP ne sont pas aujourd'hui remplies. Il recommande toutefois de ne pas interdire l'utilisation de la PrEP par les personnes les plus exposées et désireuses d'y recourir en dehors d'essais cliniques et à titre individuel sous certaines conditions.

[552] A la même époque, la DGS ne semblait pas avoir pris l'entière mesure de ces recommandations lorsqu'elle publiait sur le site internet du ministère chargé de la santé sa conclusion suivante : *« la PrEP ne constitue pas aujourd'hui un outil de prévention recommandé. Il est rappelé que la prescription des ARV doit s'inscrire dans le cadre strict de leur AMM et qu'aucun ARV ne dispose d'AMM en France dans une indication de PrEP »*.

[553] Elle n'a pas donné suite aux décisions et recommandations qui auraient dû la conduire à intégrer certaines modalités de PrEP dans la stratégie nationale de prévention vis-à-vis du VIH. Et il faudra attendre pour cela la campagne de 2016.

[554] En attendant, en 2013, suite à la saisine par AIDES de l'ANSM sollicitant la mise en place d'une RTU pour TRUVADA® le 24 janvier, la DGS se contente d'en informer le cabinet de la ministre le 13 mars.

[555] A aucun moment, selon les informations recueillies par la mission, la DGS n'a rassemblé dans une note écrite les arguments d'une stratégie de protection sanitaire de la population qui l'aurait alors conduite à demander la mise en place en urgence de la PrEP comme élément indispensable d'une stratégie de prévention combinée de l'infection par le VIH.

[556] Les notes produites à ce sujet sont principalement descriptives, recensant les arguments émis par des instances extérieures, scientifiques ou associatives, françaises ou internationales ; la valeur ajoutée propre de ces documents est résiduelle.

[557] Non seulement le dossier PrEP n'a pas été suffisamment envisagé sous l'angle prioritaire de la santé publique, mais les préoccupations financières ont même interféré avec le raisonnement conduit.

[558] Ainsi, le bureau *« VIH-SIDA »* de la DGS, n'évoque dans la note du 02 octobre 2015, déjà citée, la question du nombre de contaminations par le VIH que provoquerait un retard dans l'instauration de la PrEP, qu'au point III du document –celui consacré aux *« Considérations économiques »*, et comme suit : *« Il convient de souligner que le nombre de contaminations évitées serait potentiellement de 1.000 à 2.400 par an. L'économie dégagée serait de l'ordre de de 10 à 24 M€*

[169] *Ibid.*, p.19
[170] *Ibid.*, p.20.

chaque année (traitements évités) et potentiellement 1.000 à 2.400 HSH de moins par an qui ne transmettent pas le VIH ».

[559] Cette présentation d'un grave risque sanitaire –les contaminations par le VIH liées à l'absence de mise en place de la PrEP- comme argument financier en faveur d'économies budgétaires est une grave anomalie, qui conduit une administration de la santé publique à faire sienne une préoccupation financière –en elle-même légitime, mais fort bien défendue par la DSS et la direction du budget- qui ne relève pas de sa responsabilité et à négliger des missions –la prévention, la sécurité sanitaire- qui représentent sa raison d'être et d'agir, missions qu'aucune autre institution ne défendra à sa place.

[560] Lire de telles considérations dans une note de la DGS 35 ans après *« l'affaire du sang contaminé »* et celle de la contamination de l'hormone de croissance par l'agent responsable de la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB, ou encore 20 ans après celle dite *« de la vache folle »*, est un constat désolant.

[561] Car la DSS, elle, a assumé ses prérogatives sans le moindre état d'âme, dans le même temps où elle s'avançait sur le terrain de la santé publique, de façon aussi catégorique qu'erronée.

[562] Lors de la réunion qui s'est tenue le 20 mai 2015 au cabinet de la ministre de la Santé pour envisager, en particulier, l'éventuelle prise en charge du TRUVADA® dans la PrEP, le directeur de la sécurité sociale prend en effet position contre cette option de façon lapidaire :

[563] *« La DSS exprime son opposition à la prise en charge par l'assurance maladie de la PrEP. Elle rappelle qu'aucun autre dispositif en prévention, mis à part les vaccins, ne fait l'objet de prise en charge par l'AM. Ainsi, les préservatifs qui, si bien utilisés, ont efficacité (sic) de 100 %, taux qui n'est pas rapporté pour la PrEP, ne sont-ils pas pris en charge. Elle indique un coût de 10 à 100 M d'euros d'impact pour l'AM si la PrEP était prise en charge pour les HSH »*[171].

[564] Ainsi, la DGS n'a pas anticipé les évolutions en termes de prévention de l'infection par le VIH que la chimio-prophylaxie allait susciter.

[565] Ce constat est d'autant plus regrettable qu'en l'occurrence, avec le dossier PrEP, elle n'avait pas à traiter la procédure administrative de la RTU –relevant de l'ANSM- et aurait pu, par conséquent, se concentrer sur la stratégie sanitaire, qui représente précisément l'essentiel de sa mission. En réalité, la DGS se trouvait dans l'impossibilité de le faire parce qu'elle connaît toujours, en dépit des réformes successives qui l'ont concernée depuis plus de 20 ans, un déficit –quantitatif et qualitatif- de compétences et d'expertises qui continue à la pénaliser.

[566] Les cinq anciens directeurs généraux de la Santé que la mission a pu rencontrer ont souscrit de manière univoque à ce constat.

[567] Cette faiblesse explique que, dans le domaine de la politique de prévention et de lutte contre le VIH-SIDA, elle ait, progressivement, renoncé à cette mission et ait eu une attitude suiviste, en particulier par rapport à une institution puissante, elle, et dotée des moyens intellectuels et humains de sa mission : l'ANRS.

[568] C'est ce qu'a reconnu devant la mission l'ancien directeur de cette agence, le Pr. Jean-François DELFRAISSY : *« Dans une certaine mesure, l'ANRS a pris le pouvoir sur la DGS dans le*

---

[171] Compte-rendu synthétique PrEP/TRUVADA/RTU, réunion du 20 mai 2015, *Point d'étape concernant l'instruction en cours par l'ANSM du dossier de RTU de TRUVADA dans le cadre de la PrEP*, page 2.

domaine de la prévention du VIH et des hépatites car il manquait alors -et il manque probablement toujours- une vision stratégique de santé publique ».

[569] Le même constat doit être dressé pour ce qui concerne le cabinet de la ministre qui, s'il s'est toujours tenu informé de l'évolution du dossier et ne l'a pas négligé, n'a pas, en revanche, joué le rôle d'orientation stratégique qui devait être le sien.

- **Le cabinet de la ministre ne paraît pas avoir joué son rôle d'anticipation et d'impulsion**

[570] Au sein du cabinet de la ministre chargée de la santé, c'est la conseillère chargée du médicament qui, initialement, a suivi le dossier de la PrEP.

[571] La conseillère chargée de la santé publique, quant à elle, n'a été associée à ce travail qu'à la toute fin de l'année 2014, et sans en assumer la responsabilité.

[572] Comme l'indique l'ancien directeur-adjoint du cabinet de la ministre (1er décembre 2013-1er février 2016), M. Raymond LE MOIGN : *« Vis-à-vis des questions relatives au VIH, il y avait plusieurs entrées possibles au cabinet : celle de la démocratie sanitaire, celle de la stratégie de santé publique, celle du médicament, celle de la recherche, celle du financement »*.

[573] Ce sont celles du *« médicament »* -la procédure RTU- et celle du financement qui ont été privilégiées, parce que le dossier PrEP a été envisagé sous l'angle de la procédure administrative dont il relevait -la RTU- plutôt que de celui de l'enjeu sanitaire qu'il soulevait -éviter des contaminations évitables.

[574] Interrogé sur ce point, M. LE MOIGN a indiqué à la mission : *« Il n'y a pas eu à ma connaissance de signaux ou sollicitations du cabinet de la part de la DGS qui auraient pu justifier une intervention du cabinet avant octobre/novembre 2014 »*.

[575] Ce à quoi souscrit la mission.

[576] Il convient toutefois de souligner, qu'en retour, de l'ensemble -vraisemblablement lacunaire- des documents écrits recueillis par la mission, il n'apparaît pas que le cabinet -conseillers, chef de pôle, direction- ait produit de note proposant une stratégie sanitaire ou émettant des orientations claires à l'attention de son administration (DGS, ANSM, DSS).

[577] La seule note en ce sens est celle de la DGS, en date du 9 octobre 2014, demandant à l'ANSM de convoquer en urgence le CSST et elle tient en 5 lignes.

[578] Le cabinet ne semble pas avoir sollicité la rédaction d'une note d'orientation et de stratégie et s'être contenté de surveiller le cours de la procédure engagée.

[579] Or on attend d'un cabinet ministériel, et singulièrement de la direction de celui-ci, qu'il assure la conduite stratégique des politiques de santé placées sous sa responsabilité.

[580] De manière frappante, les rares impulsions repérables (24 juin 2013, 07 juillet 2014, octobre 2014) dans la trajectoire de la procédure RTU TRUVADA® résultent d'initiatives personnelles de la ministre, elle-même sollicitée ou relancée par le milieu associatif (AIDES) ou par une autorité médicale (le Pr. DELFRAISSY).

[581] Au total, cette attitude de l'ensemble de l'administration de la santé publique s'explique, dans une large mesure, par la relation particulière que celle-ci entretient avec le monde des associations de lutte contre l'épidémie de VIH-SIDA.

2.3.3 Le poids excessif, en France, des associations de lutte contre le VIH dans la prise de décision en santé publique

[582] Dès l'apparition de l'épidémie de VIH-SIDA, compte-tenu de la gravité de celle-ci et de la jeunesse des personnes atteintes, de nombreuses associations de lutte contre l'infection et de prise en charge des malades ont vu le jour. Leur rôle de défense des droits des patients et d'aiguillon des firmes pharmaceutiques comme des autorités de santé a été considérable et, pour tout dire, irremplaçable.

[583] Parmi elles, il faut citer, pour notre pays, les deux principales que sont Act Up Paris[172] et AIDES[173], ainsi que le groupe inter-associatif TRT-5[174].

[584] Grâce à leur engagement et leur combativité, de grands progrès ont pu être réalisés dans la maîtrise progressive de la pandémie, au moins dans le monde occidental développé, c'est-à-dire suffisamment riche pour financer le développement, la mise au point et le financement public des médicaments ARV. Leur action de vigilance et de solidarité au regard des essais cliniques et de l'accès aux traitements dans les pays en développement est également remarquable. Enfin, et ce n'est pas là la moindre de leurs contributions, ces associations ont, en transformant la relation entre le patient et son médecin, la faisant passer d'un modèle paternaliste à celui d'une relative autonomie, donné corps à la belle idée de démocratie sanitaire.

[585] Dans la première phase de l'épidémie de VIH (1981-1987), caractérisée par le violent traumatisme que représentaient les morts de milliers de jeunes adultes, le plus souvent membres de la communauté homosexuelle, et alors qu'aucun traitement n'était disponible, l'action de toutes ces associations s'est concentrée sur la nécessaire prise de conscience et des pouvoirs publics comme de l'industrie pharmaceutique de la gravité du fléau, et sur la défense des droits individuels et collectifs des patients, susceptibles d'être remis en cause par des approches autoritaires de la lutte contre la pandémie.

[586] L'enjeu était donc de mobiliser les acteurs institutionnels –y compris par le recours à des manières provocatrices voire violentes[175]-, et de protéger les malades de toutes les formes de discriminations[176].

[587] Cette première époque de la lutte contre le VIH a laissé une empreinte durable sur les esprits, ceux des militants associatifs comme ceux des responsables politiques et institutionnels.

[588] Avec la mise au point des premiers ARV (zidovudine ou AZT, pour l'essentiel) en 1987, l'espoir naît, celui représenté par un traitement certes lourd et très contraignant, mais efficace, au moins partiellement.

---

[172] Association fondée en juin 1989, à l'initiative de la communauté homosexuelle, sur le modèle de l'association américaine *AIDS Coalition To Unleash Power* (ACT UP), née à New York en 1987.
[173] Créée à Paris en 1984 par son premier président, Daniel DEFERT, à la suite de la mort de son compagnon, le philosophe Michel FOUCAULT, cette association a été reconnue d'utilité publique en 1990.
[174] Le groupe *« Traitements et recherche thérapeutique 5 »* rassemble, depuis 1992, 5 associations de lutte contre le SIDA (AIDES, Act Up Paris, ARCAT-SIDA, Actions Traitements, Vaincre le SIDA). D'autres associations ont été, depuis, invitées.
[175] A l'image, en particulier, des *« Zap »* de l'association Act Up.
[176] Cette préoccupation, majeure à l'époque et encore vivace aujourd'hui, est à l'origine de la publication des *« Principes de Denver »*, en 1985.

[589] Le véritable tournant pour les malades, pour les médecins qui les soignent, comme pour le monde des associations qui les défendent, a lieu en 1996, avec la mise au point, puis le perfectionnement progressif, des combinaisons d'ARV, connues sous l'appellation commune de *« trithérapies »*.

[590] De maladie constamment mortelle, l'infection par le VIH devient une affection de longue durée, ne débouchant presque plus jamais sur un SIDA. Il s'agit là d'un progrès extraordinaire pour les personnes infectées et leurs proches, et aussi d'une transformation symbolique considérable, qui explique que, **progressivement, chez certains esprits, la gravité d'une éventuelle contamination par le VIH ait pu être considérée comme moindre**.

[591] Avec l'arrivée de traitements réellement efficaces, se produit un autre changement profond, qui ne pouvait manquer de marquer les mentalités collectives.

[592] L'infection par le VIH va perdre son image et son statut de maladie *« à part »*, justifiant des approches médicales ou de santé publique particulières, pour rentrer dans une forme de *« normalité »* au regard de sa prise en charge clinique ou politique.

[593] Se noue alors un débat sur la fin –jugée indispensable par certains, combattue par d'autres- de l'exceptionnalité de l'infection par le VIH et sur l'inévitable normalisation de cette maladie.

[594] Ce débat se cristallise sur la question du dépistage sérologique de cette infection, disponible depuis 1985 : doit-il être proposé ou imposé ? Faut-il lui conserver son statut de démarche volontaire ou le rendre obligatoire ? Ou, pour le dire autrement, doit-on privilégier la santé publique –au risque d'une certaine coercition-, ou respecter à tout prix les droits de la personne –quitte à laisser l'épidémie s'étendre ?[177]

[595] La *« normalisation »* de l'infection par le VIH va prendre un second aspect : progressivement, on va assister à une *« re-médicalisation »*, à une *« re-biologisation »* de l'épidémie, longtemps envisagée sous un angle principalement sociologique. Témoigne de manière significative de cette attention portée à la dimension sociologique de l'infection, au détriment de la santé publique et singulièrement de la prévention, la part longtemps prépondérante des études de sciences sociales dans le budget de l'ANRS.

[596] De ce processus de *« normalisation »*, et donc de *« re-médicalisation »*, de la maladie VIH, la question de la PrEP va représenter le dernier (pour l'heure) et le plus frappant épisode.

[597] Avec elle, va s'imposer progressivement une vision de santé publique, longtemps minorée au profit d'une approche communautaire, en l'occurrence celle de la communauté gaie. Cela ne sera pas allé sans réticences ni résistances, car pour de nombreux militants associatifs, une approche en termes de *« population »* était –et reste encore souvent- synonyme de *« discrimination »*.

[598] Ce rapide historique permet de comprendre que lorsque, dans les années 2000, la PrEP va émerger comme objet scientifique et médical, elle va le faire aussi en soulevant des questions et des querelles sociologiques et politiques.

[599] **Va, en effet, se cristalliser sur cette question un affrontement très dur, sur le fond et sur la forme, entre les tenants d'une prévention fondée principalement, voire exclusivement, sur la norme de l'usage général et systématique du préservatif –l'association**

[177] Débat lancé en particulier par KM. De Cock, notamment dans "From exceptionnalism to normalisation : a reappraisal of attitudes and practice around HIV testing", *BMJ*, 1998 january 24th ; 316(7127) : 290-3.

Act Up, pour l'essentiel-, et ceux qui défendent la possibilité d'une approche pragmatique, celle d'une réduction des risques sexuels, et qui plaident pour l'introduction de la PrEP – l'association AIDES en tête.

[600] Cet affrontement aura parfois été violent, et cela d'autant qu'il s'est produit au sein d'une même communauté homosexuelle, qu'il a déchirée. Pour reprendre une formule du Dr. Bruno SPIRE : *« il y a eu pendant toutes ces années une véritable guerre de la réduction des risques sexuels, dont la PrEP a été le bouquet final »*. Un des fondateurs d'Act Up et du TRT-5, Hugues FISCHER, confirme cette opposition, dure, des points de vue : *« Pendant très longtemps, l'axe majoritaire, mais pas unanime, était opposé à la PrEP. Dans cette perspective, la création du site Réact Up a représenté une façon de « faire la paix », grâce à la publication des résultats des études, qui permettaient de ne plus faire d'idéologie, mais de partager des connaissances et, dans la mesure du possible, de dégager des positions communes »*.

[601] Ce débat virulent entre associations ne va s'éteindre que progressivement, à mesure que les études confirmant l'efficacité de la PrEP se seront accumulées.

[602] Qui plus est, comme le précise le Pr. DELFRAISSY, *« il existe une communauté française du VIH-SIDA, médicale et associative, et celle-ci n'était pas favorable à la PrEP ni à l'essai IPERGAY, car elle n'en avait pas perçu l'enjeu et qu'elle se « faisait peur » avec ce sujet »*.

[603] Face à un monde médical peu tourné vers la prévention et dont la culture est trop souvent marquée par le scepticisme, et une communauté associative profondément divisée, aucun acteur public de la santé publique ne se considérait suffisamment légitime pour trancher le débat sur la PrEP et décider au nom du bien commun. C'est pourtant là la prérogative de la puissance publique.

[604] Car, dans notre pays, le rôle des associations dans la lutte contre l'épidémie de VIH a été historiquement, et reste, très important.

[605] Pour le meilleur : le combat contre l'inertie du monde industriel, médical et étatique, au moment de l'apparition de la maladie (Act Up) ; ou encore au moment où la PrEP émerge comme question de santé publique, en relançant la machinerie administrative (AIDES).

[606] Pour le pire : quand le débat sur une question médicale –la prévention de l'infection par le VIH- échappe aux seules données scientifiques pour devenir *« idéologique »*, comme l'ont reconnu tous les responsables associatifs entendus par la mission.

[607] <u>On peut même dire qu'il existe une forme de *« cogestion »* du système français de santé VIH, entre l'Etat et les associations</u>.

[608] Ainsi, le travail de l'administration –et l'instruction de la RTU du TRUVADA® n'échappe pas à ce constat- paraît rythmé par les échéances propres au monde associatif : la journée mondiale du SIDA (JMS) du 1er décembre, le congrès de l'association AIDES au mois de juin de chaque année.

[609] **Au regard du caractère délicat et politiquement sensible de la PrEP, de la polarisation violente des opinions sur ce sujet entre les grandes associations, du scepticisme traditionnel du monde médical**, on comprend que la plupart des responsables sanitaires auditionnés se soient montrés prudents.

[610] Comme le résume un responsable de l'association AIDES, M. Fabrice PILORGE, faisant ainsi autant l'autocritique du monde associatif que soulignant la responsabilité de la puissance publique : *« Pendant dix ans, entre 2000 et 2010, l'Etat n'a pas assumé sa responsabilité de direction stratégique*

en matière de prévention. Il a laissé le débat s'éterniser sans oser siffler la fin de la récréation entre les associations ».

[611] Or, s'il est légitime, utile et même indispensable pour l'Etat d'écouter et d'entendre les associations dont le rôle, cela a déjà été rappelé ici, est précieux, il lui revient de décider, en dernier ressort, des mesures à même de garantir la santé publique, toujours sans tarder et sans craindre les réactions particulières.

[612] Car, quel que soit leur intérêt, les positions des associations, même informées, ne représentent -et ne peuvent représenter- qu'une partie de la question soulevée : l'intérêt général -en l'occurrence la santé publique- est la prérogative de l'Etat et il lui revient de l'exercer, en toute liberté et en toute sérénité.

[613] Dans le cas particulier de la PrEP et, de manière générale, dans le domaine de la lutte contre l'épidémie de VIH, le monde associatif a exercé une forme de magistère d'influence politique qui a utilement contribué à la mobilisation de la puissance publique au début de l'épidémie, mais qui a fini par devenir excessif, contre-productif et qui s'est même retourné contre ceux au service desquels il est sensé s'exercer.

[614] Il est donc désormais nécessaire de rétablir une relation normalisée, celle d'un partenariat, entre l'Etat et les associations de lutte contre l'infection par le VIH.

[615] Car, au final, l'attentisme observé, né de ce contexte historiquement construit, aura joué au détriment des personnes exposées à l'infection par le VIH, provoquant un nombre important et évitable de contaminations, parce qu'il aura entraîné un fonctionnement inversé du principe de précaution.

[616] Alors que celui-ci doit conduire à prendre, en milieu incertain, la décision qui protège la population considérée, en l'occurrence cette décision aura été retardée de nombreux mois, 40 si l'on se réfère à la décision *princeps*, celle de la principale autorité sanitaire mondiale, la FDA américaine.

[617] **Comme le résume fort bien un spécialiste de l'épidémie de VIH, le Pr. HIRSCHEL, pionnier du TasP et de la PrEP, en évoquant cette dernière, *« trop souvent, les directives, qui devraient protéger les malades, ne font que protéger ceux qui les émettent »***.

[618] Constat désolant, aussi bien :

- pour le corps médical, dont la vocation est de soigner ces patients ;
- pour le monde associatif, dont la mission est de les représenter et de défendre leurs intérêts ;
- et pour les autorités sanitaires, dont la responsabilité est de les protéger.

3 EN DEPIT D'UNE MISE EN ŒUVRE GLOBALEMENT SATISFAISANTE DES EVOLUTIONS SONT NECESSAIRES AUSSI BIEN POUR LA PREP QUE POUR LA RTU

3.1 Le contenu de la RTU répondait aux exigences réglementaires de santé publique

3.1.1 Les mentions requises réglementairement figuraient dans la RTU

[619] Considérant l'article R. 5121-76-1 du CSP, toute RTU se doit de faire mention des éléments suivants :

- l'indication dérogatoire ;
- la posologie et le mode d'administration de la spécialité pharmaceutique considérée ;
- ses effets indésirables ;
- le cas échéant, les conditions de prescription et délivrance si celles-ci diffèrent de celles de l'AMM ;
- la durée de validité du dispositif de RTU ;
- un argumentaire à partir des données disponibles faisant apparaître le rapport favorable entre les bénéfices attendus et les risques encourus.

3.1.2 Le protocole de RTU a été élaboré de manière satisfaisante

- TRUVADA® est indiqué dans la PrEP au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée ;
- deux schémas d'administration pouvaient être envisagés :
  - le schéma d'administration continu à privilégier qui correspond à la prise d'un comprimé par jour de TRUVADA® de façon quotidienne ;
  - le schéma d'administration non continu dépendant de l'activité sexuelle qui était restreint aux HSH et contre indiqué en cas d'infection par le Virus de l'Hépatite B (VHB).
- les effets indésirables sont ceux connus dans le cadre de l'AMM de TRUVADA® ; la principale toxicité de TRUVADA® étant la toxicité rénale du ténofovir disoproxil fumarate (atteinte rénale, insuffisance rénale, augmentation du taux de créatinine, hypophosphatémie et tubulopathie proximale) ;
- la prescription de TRUVADA® était initialement réservée aux médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de l'infection au VIH et la dispensation pouvait être hospitalière ou effectuée en officine de ville ;
- la durée initiale de validité était de trois ans à compter du 4 janvier 2016, date de mise en œuvre effective du suivi des patients.

[620] Par courrier en date du 8 avril 2016, l'ANSM a informé GILEAD de son intention de modifier les conditions de prescription et délivrance de la RTU afin de prendre en compte l'extension des missions des CeGIDD et d'harmoniser les recommandations en matière de dépistage

et de vaccination contre l'hépatite B[178]. GILEAD va répondre à l'ANSM sur ces éléments par deux courriers successifs les 21 et 27 avril 2016.

[621] Le 10 juin suivant, la décision du directeur général de l'ANSM dispose d'un amendement au protocole. Le protocole de suivi annexé à cette décision remplace dès lors le protocole initial établi le 25 novembre 2015.

[622] Ce même jour paraît au JORF, un arrêté ministériel du 7 juin 2016 qui dispose que la prescription de TRUVADA® dans la PrEP au VIH est autorisée dans les CeGIDD.

[623] Cette mesure a été saluée par l'association AIDES qui, par voie de communiqué, a souligné que « *la prescription restreinte au milieu hospitalier représentait un frein à son* [la PrEP] *accessibilité* »[179].

[624] Bien que l'AMM de TRUVADA® prévoit une *« prescription initiale hospitalière (PIH) »*, la prescription de la RTU de TRUVADA® dans la PrEP a été autorisée aux médecins de CeGIDD sans restriction de leur statut hospitalier ou non hospitalier. La RTU de TRUVADA® après amendement au protocole relève ainsi de conditions de prescription et délivrance qui restent différentes de celles applicables dans l'AMM.

[625] Du fait des dispositions de l'article L. 3121-2 du CSP qui impose au directeur général de l'Agence Régional de Santé (ARS) l'habilitation d'au minimum un CeGIDD par territoire de santé et compte tenu que les CeGIDD ont la possibilité d'effectuer leurs missions *« hors les murs »*, la prescription de la PrEP par ces centres a vraisemblablement permis de se rapprocher des personnes les plus exposées.

Encadré 1 : Les CeGIDD sont des dispositifs récents adaptés à une prise en charge des IST plus intégrée.

Introduits par la loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015 (LFSS), les CeGIDD sont nés de la fusion des consultations de dépistage anonyme et gratuit du VIH et des hépatites (CDAG) et des centres d'information, de dépistage et diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST).

Les CDAG remplissaient une fonction de prévention centrée sur le dépistage, l'information et le conseil dont le financement relevait du Fonds d'Intervention Régional (FIR) pour les CDAG hospitaliers et sous la forme d'une dotation forfaitaire annuelle de l'assurance maladie pour les dépenses de consultations effectuées dans des structures non hospitalières. Leur champ de compétences était centré sur l'infection VIH bien qu'il pouvait être étendu à d'autres maladies transmissibles et notamment aux hépatites virales.

Les CIDDIST avaient une fonction de soins en assurant des activités de prévention, de dépistage, de diagnostic et de traitement ambulatoire des IST. Ces activités étaient exercées gratuitement soit par les établissements de santé ou des centres de santé habilités par l'ARS soit par des organismes relevant des collectivités territoriales conventionnées avec l'Etat. Les CIDDIST étaient financés par le FIR pour les structures habilités par l'ARS et par une dotation générale de décentralisation lorsque ces structures étaient gérées par les Conseils généraux.

[178] Le protocole de novembre 2015 recommandait de rechercher une infection par le virus de l'hépatite B alors que celui de juin l'impose.

[179] Communiqué de presse de l'association AIDES du 10/06/2016 : *« Le traitement préventif contre le VIH (ou PrEP) bientôt accessible dans les centres gratuits d'information et de dépistage : AIDES salue cette décision du Ministère de la santé, qui facilitera l'accès de la PrEP aux populations les plus exposées »*.

La complexité de cette organisation étant mentionnée par plusieurs rapports[180], la LFSS 2015 a réorganisé l'entièreté du dispositif. Le financement des CDAG et CIDDIST étant réparti entre l'Etat, les collectivités territoriales et l'assurance maladie, le législateur a centralisé le financement des CeGIDD qu'il a laissé à la charge de l'assurance maladie. Les CeGIDD ont repris l'ensemble des missions des CDAG et des CIDDIST complété de la prévention des autres risques liés à la sexualité, notamment par la prescription de la contraception.

3.1.3 Les modalités de suivi étaient pertinentes

[626] L'article L. 5121-12-1 du CSP dispose que le protocole de suivi des patients prévoit les conditions de recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation du médicament par le titulaire de l'AMM. Le laboratoire est donc responsable de droit de la collecte des informations observées dans le cadre du protocole de suivi. Il lui appartient de prendre les mesures d'information qui s'imposent pour que les prescripteurs participent à la mise en œuvre de ce suivi.

[627] D'après les dispositions réglementaires, la RTU se doit de préciser la périodicité et les modalités d'envoi des rapports de synthèse de ces données à l'ANSM. Elles rappellent également que le protocole doit notamment préciser le rôle des professionnels de santé et plus particulièrement celui des médecins et pharmaciens dans le cadre du suivi des patients inclus.

[628] Afin de se tenir à ces obligations, le protocole de suivi de TRUVADA® dans la PrEP mentionne :

- les objectifs du suivi ;
- les modalités de suivi des patients ;
- les modalités de recueil et d'exploitation des informations relatives aux personnes inclus ;
- la périodicité et le contenu des rapports de synthèse que GILEAD se devait de transmettre à l'ANSM.

[629] Concernant les objectifs, le protocole souligne que le suivi des patients poursuit un double objectif : celui de confirmer *in fine* le bien-fondé de l'utilisation *« hors AMM »* de TRUVADA® et celui d'assurer la sécurité des sujets traités dans le cadre dérogatoire de la RTU. Plus précisément, il est fait mention que le suivi permettra de :

- « *vérifier l'absence de séroconversion au VIH ;*
- *vérifier l'observance du traitement ;*
- *rechercher des effets indésirables de TRUVADA® (interrogatoire, bilan sanguin, rénal…) et de faire une déclaration d'effet indésirable au CRPV* [Centre Régional de Pharmacovigilance] *le cas échéant […] y compris en cas de séroconversion VIH (situation qui correspond à une absence d'efficacité du traitement) ;*
- *dépister d'éventuelles IST et co-infections VHB/VHC ;*
- *déclarer les éventuelles grossesses au CRPV ;*
- *d'informer à nouveau le sujet sur les méthodes de prévention du VIH* ».

[180] Rapport IGAS N°RM2010-124P : *« Evaluation de la mise en œuvre de recentralisation de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles »*. D. Jourdain Menninger et G. Lecoq.

[630] Au titre des modalités de suivi, le protocole précise que les consultations seront effectuées un mois après l'inclusion puis tous les 3 mois. Tout arrêt de la PrEP de plus de 6 mois suivi d'une reprise du médicament était considéré comme une nouvelle initiation. Les médecins prescripteurs se devaient de répondre aux exigences protocolaires de surveillance biologique mentionnées dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : : Bilan biologique à effectuer dans le cadre de la RTU de TRUVADA® dans la PrEP

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	**
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

Source : Protocole de RTU de TRUVADA® dans la PrEP

[631] En ce qui concerne le recueil d'information, le protocole met à disposition des prescripteurs trois fiches relatives à l'initiation, à la séroconversion et à la déclaration d'effets indésirables. Outre le fait qu'elles soient toutes annexées au protocole, le laboratoire a dématérialisé les deux premières par la mise en place d'un site internet dédié à la RTU de TRUVADA® dans la PrEP (https://www.rtuTRUVADA.fr) ; la collecte des informations d'initiation et de séroconversion se faisant ainsi par voie électronique.

[632] La fiche d'initiation rappelle qu'il *« importe au prescripteur de réaliser une analyse exhaustive du risque d'acquisition du VIH chez le sujet demandant TRUVADA® en PrEP ». Néanmoins, cette fiche met à disposition des prescripteurs un certain nombre de critères pouvant les aider à appréhender la notion de « haut risque »* :

- *« HSH ou personnes transgenres et au moins un des critères suivants :*
  - *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), si oui préciser :…….. ;*
  - *Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois ;*
  - *Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédrone) 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 : Préciser :…….. ».*

[633] La fiche de déclaration d'effets indésirables n'était pas spécifique au traitement de la PrEP. Compte tenu des responsabilités légales qui incombent au laboratoire, il peut paraître regrettable que GILEAD n'ait pas fait le choix de dématérialiser cette fiche ce qui aurait permis aux prescripteurs de disposer d'un guichet unique pour tout élément relatif au dispositif de RTU. Et ce, d'autant plus que les cas de séroconversion se devaient d'être renseignés sur le portail internet mais également sur la fiche dédiée aux effets indésirables que les médecins prescripteurs devaient transmettre à leur CRPV de rattachement.

[634] Les informations colligées par le laboratoire GILEAD devaient faire l'objet d'un rapport tous les trimestres (rapport intermédiaire) après le début de la RTU puis à la fin de cette dernière (rapport final). Ces rapports et leurs résumés devaient être transmis à l'ANSM qui, après validation, publiait exclusivement ces seconds sur le site internet de l'agence (http://ansm.sante.fr/).

3.2 Les données collectées ont respecté le protocole prévu

3.2.1 Le laboratoire a dûment suivi le dispositif et en a rendu compte correctement

[635] L'ANSM a été destinataire de quatre rapports intermédiaires et d'un rapport final. La durée effective de la RTU ayant été de 14 mois, GILEAD a respecté ses engagements en matière de périodicité de transmission et de contenu des rapports à l'ANSM.

[636] Les données rapportées étant cumulées au gré des rapports transmis, seules les données du rapport final de GILEAD sont décrites ci-après.

❖ **Caractéristiques des médecins ayant créé un compte sur le portail internet dédié à la RTU de TRUVADA® dans la PrEP**

[637] Sur la totalité de la durée de RTU de TRUVADA®, 401 médecins ont souhaité ouvrir un compte prescripteur sur le site https://www.rtuTRUVADA.fr. Sur ces 401 médecins, 392 comptes ont été validés. Parmi les 9 comptes non accrédités :

- 4 comptes relevaient du non-respect des conditions de prescription et délivrance prévues au protocole : 2 médecins de CeGIDD ayant souhaité prescrire avant l'amendement au protocole de juillet 2016 autorisant leur prescription ainsi que 2 médecins de Nouvelle Calédonie, pays et territoires d'outre-mer dont les statuts ne permettaient pas à ces médecins de bénéficier du dispositif mis en place) ;
- 5 comptes correspondaient à une duplication d'un compte existant.

[638] Parmi ces 392 prescripteurs, on dénombre 342 médecins hospitaliers dont 40 exerçant en CeGIDD et 50 prescripteurs exerçant en CeGIDD non hospitalier.

❖ Caractéristiques des patients inclus dans la RTU de TRUVADA® dans la PrEP

[639] La RTU de TRUVADA® a bénéficié à un total de 3 403 usagers. Le tableau 3 présente la ventilation des patients inclus par trimestre.

[640] Ce chiffre apparaît bien en deçà des prévisions du Ministère qui, sur la base d'une restriction de la prescription aux HSH, estimait la population comprise entre 30 000 et 48 000 personnes.

Graphique 5 : Nouveaux prescripteurs et patients inclus par trimestre

Source : Rapport final GILEAD (traitement : mission IGAS).

[641] Considérant les fiches d'initiation de ces 3.403 usagers :

- Seules 2.772 d'entre elles renseignaient la date d'initiation de traitement par TRUVADA® ;
- 517 ont été complétées sans qu'elle soit précisée ;
- 114 sans qu'aucune information ne soit communiquée par les prescripteurs.

[642] L'analyse présentée par l'industriel ne porte que sur les 2 772 patients qui disposent d'une date d'initiation de traitement. Ces patients ont été inclus par 229 médecins dont seulement seize d'entre eux ont inclus la moitié de l'effectif étudié.

[643] L'effectif analysé était presque exclusivement de sexe masculin (n=2 720 ; 98,1 %) puisque étant très majoritairement composé d'HSH (n=2 690 ; 97,5 %). Son âge moyen était de 37,2 ans.

[644] La majorité des patients a été enregistrée dans la région Ile de France (n=1 626 ; 58,7 %).

Graphique 6 : Distribution de l'effectif inclus dans la RTU par région administrative

Source : Rapport final GILEAD (traitement : mission)

[645] A l'initiation, le statut sérologique du VIH était connu pour 2 769 patients. Tous les sujets testés étaient séronégatifs.

[646] Sur l'effectif analysé, seuls 4 ont été inclus à tort compte tenu qu'ils ne présentaient pas un haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle. Considérant les informations mises à disposition dans la fiche d'initiation, sur les 2 768 patients restant, le rapport de GILEAD renseigne les situations cliniques ayant conduit les prescripteurs à les catégoriser à haut risque.

Tableau 5 : Facteurs de risque ayant justifié la classification des patients inclus à haut risque

Critère « haut risque »	n (%)
HSH ou personnes transgenres et au moins un des critères suivants :	**2 690 (97,5 %)**
▪ Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois	2 249 (83,6 %)
▪ Episodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois :	995 (37 %)
○ Syphilis	259 (9,6 %)
○ Gonococcie	338 (12,6 %)
○ Infection à chlamydia	317 (11,8 %)
○ Primo-infection au VHB	5 (0,2 %)
○ Primo-infection au VHC	7 (0,3 %)
▪ Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois	293 (10,9 %)
▪ Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédrone) lors des rapports sexuels.	637 (23,7 %)
Autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection par le VIH chez	**99 (3,6 %)**

lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas :	
▪ Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés	22 (22,2 %)
▪ Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée :	37 (37,4 %)
○ Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH	4 (4 %)
○ Sujet ayant des partenaires sexuels multiples	35 (35,4 %)
○ Sujet usager de drogues injectables	1 (1 %)
▪ 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	11 (11,1 %)
▪ Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle	31 (31,3 %)

Source : Rapport final GILEAD (traitement : mission)

[647] Les usagers inclus ont majoritairement eu recours au schéma discontinu (n=1 580 ; 57,0 %).

❖ Données de sécurité collectées pendant la RTU

[648] En ce qui concerne le respect des contre-indications :

- la clairance à la créatinine était supérieure à 50 ml/min pour 93,1 % de l'effectif analysé (n=2580), la valeur n'étant pas rapportée pour les 192 patients restant ;
- huit patients étaient infectés par le VHB (antigène HBs positif) et l'un d'entre eux a été traité par la stratégie discontinue bien que celle-ci soit contre-indiquée en cas d'infection au VHB. Ce cas a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance mentionnant que la saisie a renseigné à tort un statut positif au VHB pour ce patient.

[649] Sur la période de RTU, huit cas de pharmacovigilance ont été rapportés :

- cinq cas pour effets indésirables dont quatre pour raison de séroconversion au VIH ;
- un cas de grossesse rapporté à l'inclusion chez une femme prostituée qui a eu recours à une interruption volontaire de grossesse (IVG) ;
- deux cas renseignés par erreur dont un cas de grossesse et le cas d'infection par VHB susmentionnée.

[650] Outre les cas de séroconversions qui seront développés par la suite, le cas de pharmacovigilance pour effet indésirable a été rapporté au laboratoire GILEAD par le CRPV de l'hôpital Fernand WIDAL (AP-HP).

[651] Le cas n°2016-0223325 relate qu'un peu plus de cinq mois après la prise de TRUVADA® en continu, un patient d'une trentaine d'années a présenté des céphalées, une phonophobie, une photophobie, des vomissements, après la prise de douze grammes de paracétamol en automédication la veille. Le patient a été hospitalisé pour prise en charge d'une pancréatite aigüe. Un traitement par N-acétylcystéine a été instauré à l'admission. Le médecin chargé de sa prise en charge rapporte alors que le patient a consommé le week-end précédent des substances psychoactives (cocaïne, cannabis, méthylenedioxyméthamphétamine, méthamphétamine et alcool)

et a pris du VIAGRA® (sildénafil) au cours des trois dernières semaines. Malgré une prise régulière depuis plus de cinq mois, le médecin n'exclut pas que la symptomatologie de pancréatite aigüe soit liée à la prise de TRUVADA®. Les symptômes régressent spontanément à l'arrêt des différents traitements. L'imputabilité retenue par le CRPV de l'hôpital Fernand Widal est douteuse pour les trois traitements (TRUVADA®, paracétamol, VIAGRA®).

[652] Trois cas de séroconversions ne relèvent pas d'un échec de la PrEP :

- **deux cas de séroconversion au VIH antérieure à la PrEP** :
  - cas n°2016-0217770 : malgré un test ELISA de 4ème génération négatif à l'inclusion, l'usager a présenté une séroconversion deux mois après la prise à la demande de TRUVADA®. Par analyse de l'échantillon sérologique d'inclusion par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), la mise en évidence d'une charge virale de 800 000 copies/mL a confirmé la contamination qui a été datée de 3 semaines avant l'inclusion du patient dans la RTU. Le génotypage viral n'a pas relevé de mutation de résistance au TRUVADA®;
  - cas n°2016-0240527 : un patient de 43 ans qui était inclus depuis plus de deux ans dans l'étude IPERGAY s'est vu opposé son inclusion dans la RTU du fait de ses facteurs de risques rénaux (consommation de drogues psychoactives de type cocaïne et GHB et clairance à la créatinine de 57 ml/min). Deux semaines plus tard, le patient effectue un test ELISA de 4ème génération qui s'avère positif. Malgré sa positivité, il sera néanmoins inclus dans la RTU quinze jours plus tard. La date de contamination est considérée comme antérieure à la première consultation d'inclusion. Le génotypage viral n'a pas relevé de mutation de résistance au TRUVADA®.
- **un cas d'inobservance :**
  - cas n°2016-0251058 : un patient de 44 ans inclus dans la RTU en schéma continu a arrêté son traitement par TRUVADA® sans avis médical pour cytolyse hépatique dans un contexte d'utilisation de drogues psychoactives (cocaïne par voie injectable et cathinone). Le traitement par TRUVADA® ne sera pas repris et le patient va se contaminer dans les deux mois suivants. Une trithérapie est débutée par association de TRUVADA® et TIVICAY® (dolutégravir). Le génotypage viral n'a pas retrouvé de mutation de résistance au TRUVADA®.

[653] Le cas n°2016-0219218 est le seul cas de séroconversion qui relève d'un échec avéré de la PrEP.

[654] Il s'agit d'un usager de 31 ans qui a été inclus dans la RTU le 14 mars 2016. A l'inclusion, la charge virale et la sérologie par test ELISA de 4ème génération se sont avérés négatifs. Le 19 mars, le patient débute son traitement par TRUVADA® en prise continue. Il sera arrêté le 13 avril pour cause de séroconversion au VIH (charge virale de 766 copies/ml) avec mise en évidence de mutations de résistance (M184I, 10I, 15V, 89I). La contamination a eu lieu vraisemblablement six à neuf jours après initiation du traitement et par exacerbation de conduites à risque (multiples rapports sexuels avec consommation de drogues psychoactives). D'après le médecin prescripteur, ce patient était observant. L'équipe médicale a conclu de manière consensuelle que ce cas relevait d'un échec de la PrEP avec acquisition d'une résistance au TRUVADA®.

[655] Dans son rapport, GILEAD souligne également la remontée de deux cas de séroconversion qui ont bénéficié de la PrEP en dehors du cadre de la RTU. Ceux-ci ont fait l'objet d'une présentation orale à la conférence internationale AIDS à Durban le 20 juillet 2016[181].

3.2.2 A son initiative, la DGS a organisé un suivi régulier de la RTU

[656] Outre le suivi assuré par les médecins182, et de façon parallèle au suivi trimestriel assuré par le laboratoire GILEAD, la DGS a mis en place un comité de suivi dédié qui s'est réuni à cinq reprises. Ces réunions se sont tenues les 6 janvier, 25 février, 21 avril, 13 septembre et 18 novembre 2016 au Ministère des affaires sociales et de la santé.

[657] Outre la DGS qui avait la charge de piloter ce groupe de travail, l'ensemble des directions d'administration centrale ou d'agence sanitaire concernées y était représenté : la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), l'ANSM, l'Institut National de Prévention en Santé (INPES) élargie dès la deuxième réunion à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), à l'ARS Ile de France puis, à la troisième réunion, à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) devenu Santé Publique France depuis.

[658] En complément de ce suivi rapproché, la DGS a relayé les informations relatives au suivi opérationnel du dispositif. En ce sens, par une note en date du 19 août 2016, la DGS tient compte d'un premier bilan de la RTU au cabinet de la ministre. Elle y souligne notamment qu'à cette date, l'indication et les critères d'inclusion sont respectés.

[659] Au travers de ce point d'étape, elle mentionne tout particulièrement les cas de séroconversion observés en insistant tout particulièrement sur celui relatif à un échec de la PrEP. La DGS y informe avoir saisi l'ANRS pour *« analyse de la situation »* sans pour autant en préciser le contenu.

[660] La DGS se saisit plus spécifiquement de ce cas de séroconversion à compter d'octobre 2016. Le 5 octobre, elle a notamment coordonné une réunion téléphonique multipartite réunissant l'équipe médicale de l'hôpital Tenon, des membres du CNR VIH, de l'ANSM et de GILEAD afin de revenir sur les éléments ayant conduit l'équipe médicale à conclure à un échec de la PrEP. Outre les éléments de description de ce cas isolé, la réunion vise à s'interroger plus largement sur les conséquences relatives à l'échec du traitement prophylactique et les risques potentiels qu'ils pourraient représenter. Il en est advenu que, le 14 octobre soit une dizaine de jours plus tard, la DGS saisira conjointement l'ANSM et Santé Publique France afin qu'elles :

- confirment « *qu'il s'agit bien dans ce cas d'une acquisition de résistance au TRUVADA® et non de la transmission d'un virus déjà résistant* » ;
- se prononcent « *sur les risques en termes de diffusion populationnelle d'une transmission d'un virus résistant durant la période pendant laquelle le patient n'a pas été sous traitement à visée curatif* » ;
- précisent « *le système de surveillance et la stratégie d'investigation déjà mis en place autour de la séroconversion ainsi que le délai de remontée des données* ».

[661] Par courrier daté du 25 octobre 2016, eu égard aux éléments qui leur sont demandés, l'ANSM et Santé Publique France indiquent :

---

[181] Molina JM. PrEP roll-out in France

[182] Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV- 1 infection. N Engl J Med 2015 ; 373 : 2237-46.

- « *que les éléments disponibles plaident plus en faveur d'une acquisition de résistance au TRUVADA®, cependant la transmission d'une souche virale mutée ne peut être exclue* » ;
- « *qu'il ne paraît pas justifié de réaliser une recherche des partenaires pour information et dépistage dans la mesure où la résistance au TRUVADA® ou à d'autres molécules existe en dehors du dispositif de PrEP ».*
- « *qu'il n'existe pas en France, de stratégie d'investigation autour d'un cas de séroconversion mais il est attendu que le clinicien fasse une déclaration obligatoire (DO) du VIH et sensibilise le patient à l'information de ses partenaires* ».

  L'ANSM n'a pas eu connaissance depuis d'autre cas de séroconversion attribué à un phénomène de résistance acquise sous PrEP.

[662] En parallèle des données transmises périodiquement par le laboratoire GILEAD, le pôle épidémiologie des produits de santé de l'ANSM a également conduit une étude observationnelle longitudinale des patients traités par TRUVADA® en PrEP à partir des bases du SNIIRAM. Bien que menée sur une période dépassant celle de la seule RTU (1er janvier 2016 – 31 juillet 2017), l'étude a exploité les données de remboursements des affiliés ayant bénéficié d'une délivrance d'au minima une boîte de TRUVADA® indépendamment d'autres traitements ARV.

[663] L'étude met en évidence que :

- *5 352 personnes ont débuté une PrEP entre janvier 2016 et juillet 2017 dont 3 536 durant la période de RTU ;*
- *49 % des bénéficiaires étaient affiliés à la caisse d'Ile de France ;*
- *92,2 % des prescriptions sont d'origine hospitalière.*

[664] Les données recoupent globalement celles transmises par le laboratoire GILEAD. La faible différence entre le nombre de patients inclus dans la RTU (n=3.403) et ceux observés indirectement à travers les données du SNIIRAM témoigne de la forte adhésion des corps médical au protocole mis en place.

3.3 La prise en charge à 100 % de la PrEP était nécessaire et légitime

[665] Le principe de la prise en charge à 100 % par l'assurance maladie de TRUVADA® dans le cadre de la PrEP a été envisagée au cours de la procédure de RTU.

[666] Elle a pu être discutée par certains -et le serait encore- au nom de principes *« moraux »*, puisqu'elle conduisait à rembourser un médicament dans une indication liée à des comportements volontaires et délibérés -en l'occurrence sexuels- de personnes ayant une orientation sexuelle minoritaire, de surcroît -les HSH.

[667] Cet argument, irrecevable, n'a d'ailleurs jamais été formulé explicitement devant la mission, même s'il a pu lui être rapporté comme étant une *« toile de fond »* de certains débats. Rappelons ici, de façon lapidaire, que la santé publique n'a pas à édicter de normes de comportement, même si elle doit appeler chacun à la responsabilité, et qu'elle s'adresse aux personnes afin de les protéger et non de les sermonner : les personnes soumises aux différentes addictions (tabagisme et alcoolisme, pour l'essentiel) ou souffrant de pathologies largement liées à une mauvaise hygiène de vie (obésité, diabète, troubles métaboliques, troubles coronariens et cardiaques, cancers divers), représentant l'essentiel des dépenses de santé, sont prises en charge de façon neutre et systématique.

[668] Pour en revenir à la procédure RTU, et cela de façon aussi prévisible que regrettable, la DSS, par la bouche de son directeur, s'est opposée à toute prise en charge, à la fois pour des raisons strictement financières et en invoquant un argument de cohérence :

[669] *« La DSS exprime son opposition à la prise en charge par l'assurance maladie de la PrEP. Elle rappelle qu'aucun autre dispositif en prévention, mis à part les vaccins, ne fait l'objet de prise en charge par l'AM. Ainsi, les préservatifs qui, si bien utilisés, ont efficacité (sic) de 100 %, taux qui n'est pas rapporté pour la PrEP, ne sont-ils pas pris en charge. Elle indique un coût de 10 à 100 M d'euros d'impact pour l'AM si la PrEP était prise en charge pour les HSH »*.[183]

[670] Le directeur de la sécurité sociale avait beau jeu de souligner cette incohérence et ce paradoxe de la politique française de prévention du VIH : l'instrument central de cette politique de prévention, celui autour duquel elle a été construite -le préservatif- non seulement n'est en effet pas inscrit au tableau des prises en charge à 100 % par l'assurance maladie (cf. tableau 3), mais il n'est pas pris en charge du tout par la sécurité sociale.

[671] Situation absurde en termes de politique publique, et cela d'autant plus que le préservatif est un instrument majeur de prévention, y compris à l'égard des autres IST ; situation qui n'est pas corrigée par le fait que le préservatif connaît une distribution large et gratuite dans les lieux de pratiques sexuelles à risque.

[672] Situation à laquelle il est urgent de mettre un terme en assurant la prise en charge à 100 % du préservatif par l'assurance maladie, mesure que préconise la mission.

[673] La prise en charge de la PrEP à 100 % parait non seulement justifiée mais nécessaire.

[674] Le point de vue, défendu par la direction de la sécurité sociale pour la RTU de TRUVADA®, visant à distinguer le préventif du curatif dans ce que devrait légitimement prendre en charge l'assurance maladie obligatoire, doit être écarté.

[675] D'une part, parmi les multiples situations prises en charge à 100 %, il existe des précédents liés au dépistage (à commencer par le dépistage du VIH et du VHC, mais aussi les diagnostics pendant la grossesse ou en post natal), tout comme au traitement préventif (certaines vaccinations).

[676] D'autre part, la distinction entre préventif et curatif n'a pas de sens pour ce qui concerne la PrEP , car, comme on l'a vu, TRUVADA® agit certes sur la phase initiale de l'infection, mais seulement dès lors qu'il y a eu infection.

[677] Qui plus est, les conditions de prise en charge à 100 % n'y font pas obstacle, répondant actuellement à des situations et à des finalités variées, absolument pas harmonisées et, pour tout dire, largement incohérentes, comme l'indique le tableau ci-dessous.

[183] Compte-rendu synthétique PrEP/TRUVADA/RTU, réunion du 20 mai 2015 au cabinet de la ministre, *Point d'étape concernant l'instruction en cours par l'ANSM du dossier de RTU de TRUVADA dans le cadre de la PrEP*, page 2.

Encadré 2 : Situations de prise en charge actuelles à 100 %

- Les situations sont multiples et éminemment variées :
  - Affections de longue durée
  - Médicaments et dispositifs inscrits sur la liste en sus dans les établissements de santé,
  - Suivi de la femme enceinte,
  - Dépistage du VIH et du VHC,
  - Consultation de prévention du cancer du sein,
  - Dépistages néonataux,
  - Vaccinations obligatoires et recommandées dans certains lieux : centres de vaccination, PMI, CeGIDD,
  - Médicaments sous ATU,
  - Aide médicale à la procréation,
  - Nombreux transports sanitaires…
- Les finalités affichées diffèrent :
  - Pour certaines pathologies ou certaines situations de vie seulement,
  - Pour tous ou seulement certaines sous-populations,
  - Du fait de difficultés statutaires (aide médicale d'Etat) ou économiques d'accès (ALD), ou de manière à prévenir une limite éventuelle à l'accès aux soins ;
- Et font intervenir des requis et des modalités variées :
  - Conditions d'encadrement,
  - Plafonds de prise en charge (AMP, nombre d'échographie pendant une grossesse normale)

Source : mission IGAS

[678] Surtout, la prise en charge à 100 % de la PrEP chez des personnes particulièrement à risque, apparaît comme une nécessité, non seulement pour la personne concernée dont elle évite la contamination, mais encore pour des raisons collectives de santé publique :

- parce que, du fait des conditions de sa prescription, elle permet d'augmenter le dépistage des transmissions de VIH et d'autres ITS et leur traitement précoce ;
- parce qu'elle est un moyen d'enrayer l'épidémie et même d'espérer la supprimer dans les milieux les plus à risque, en diminuant le nombre de personnes à risque susceptibles de transmettre le virus.

3.4 Toutefois, la PrEP reste d'un impact limité en raison d'une information insuffisante et d'une grave inégalité territoriale

[679] Selon les informations disponibles, environ 7.000 personnes ont bénéficié de la PrEP entre le 1er janvier 2016 et la fin 2017[184].

[184] « Les chiffres 2016-2017 de la PrEP en France : mise en perspective » vih.org 2 décembre 2017. Les chiffres disponibles concernent la période allant de janvier 2016 à juillet 2017. Durant cette période, la progression a été régulièrement croissante. Les chiffres du deuxième semestre 2017ont été extrapolés de la période antérieure sans que l'on sache qu'elle a été la véritable dynamique d'accès à la PrEP et si elle s'est maintenue ou non. Aux USA, la progression a été presque insignifiante pendant les 18 premiers mois après l'obtention de l'AMM (2012-2013) puis a présenté une courbe similaire à celle de la France pendant les deux années suivantes (2014-2015) pour ensuite présenter une légère diminution et un plateau (2ème trimestre de 2016), attribué à une difficulté d'accès pour les personnes à très haut risque hors la communauté des hommes blancs de plus de 25 ans. Voir à ce sujet : www.poz.com/article/estimated-136000-people-prep-us.

[680] Ce résultat est très inférieur aux estimations initiales de la DSS qui, dans la phase de discussion administrative préalable au lancement de la RTU, prévoyait un effectif allant de 30.000 à 48.000 patients.

[681] Ce très faible taux de recours à la PrEP peut s'expliquer à la fois par le faible impact de la campagne de prévention conduite à l'échelle nationale et par une grave inégalité territoriale d'accès.

3.4.1 Une information insuffisante

[682] Ainsi, bien qu'une campagne sur le thème de la prévention *« diversifiée »* a été promue par Santé Publique France, en novembre 2016, à l'attention des HSH, à la fois dans l'espace public et via le dispositif communautaire, aucun message spécifique à la PrEP n'a été diffusé dans l'espace public : les affiches mentionnaient seulement l'abréviation *« PrEP »* qui, sans autre explication, n'a pas la portée d'un message suffisamment clair et précis auprès des populations concernées.

[683] Pendant cette période en revanche, le nombre de visiteurs uniques (260.000 en novembre-décembre 2016) sur le site *Sexosafe* de Santé Publique France, qui a présenté l'ensemble des outils de prévention disponibles, a constitué un réel succès[185]. Environ 14 % de ces visiteurs (soit 36.400) se sont renseignés explicitement sur la PrEP.

[684] L'information sur la PrEP dans les supports classiques, ceux destinés au plus large public, s'est voulue limitée, voire minimaliste, plutôt qu'explicite à l'égard d'une pratique qu'elle a reconnue comme scientifiquement valide et validée, mais qu'elle n'a pas totalement assumée.

[685] Qui plus est, pendant cette campagne, les médias ont peu relayé les messages de prévention, le débat s'étant focalisé sur la visibilité accordée aux HSH dans l'espace public.

[686] De surcroît, il faut noter que cette campagne n'a concerné que la seule France métropolitaine.

[687] Quant à elle, la ville de Paris, au travers de son association *« Vers Paris sans SIDA »*, est à l'initiative de la seule campagne publique notoire qui relève explicitement l'intérêt des ARV en prévention. Elle a effectivement consacré deux affiches au TasP et à la PrEP reprenant une définition explicite pour chacune de ces solutions thérapeutiques.

[688] L'association œuvre d'ailleurs au renforcement de l'offre de consultation dans les CeGIDD finançant onze vacations hebdomadaires ce qui permettrait de répondre à la demande de 1 000 usagers. En ce sens, l'association a signé une convention avec l'AP-HP à l'International AIDS Society 2017.

[689] De la même manière, les associations ont également mis à disposition des usagers potentiels des informations sur la PrEP. Notamment AIDES qui, ayant sollicité la RTU, a mis en place une page internet dédiée à la PrEP où elle recense les centres prescripteurs[186].

[690] L'absence d'information adaptée vis-à-vis de la PrEP s'adressant aux professionnels et aux structures de santé non spécialisés peut également expliquer le très faible recours à la RTU de la part de personnes non HSH, en particulier celles en situation de vulnérabilité, exposées à des

---

[185] N. Lydié et *al.*, *« Campagne sur la prévention diversifiée auprès des HSH réalisée en France métropolitaine en novembre 2016 »*, BEH, 28 novembre 2017 ; (29-30) : 617-622.
[186] http://www.aides.org/la-prep-vih-sida

rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence élevée pour le VIH, notamment originaires de régions à forte prévalence pour le VIH (Afrique sub-saharienne, pour l'essentiel).

[691] Cette lacune, concernant des populations explicitement et officiellement reconnues comme destinataires de la PrEP, constitue une première rupture d'égalité.

3.4.2 Une rupture d'égalité géographique

[692] Une seconde rupture d'égalité résulte d'une grave inégalité territoriale dans l'accès à la PrEP.

[693] Premier constat : il apparaît que la prescription et le suivi des personnes incluses dans le protocole RTU ont été assurés, dans une large mesure, par les centres investigateurs de l'étude IPERGAY.

[694] En sus d'un centre québécois, cinq centres investigateurs français ont participé à cette étude : les hôpitaux Saint Louis et Tenon de l'AP-HP, l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, l'Hôtel Dieu de Nantes, l'hôpital l'Archet de Nice et l'hôpital Gustave DRON de Tourcoing.

[695] Ces cinq centres ont inclus à eux seuls 1.445 patients dans le cadre de la RTU, soit 42,5 % de l'effectif total (3.403).

[696] Cette concentration de l'offre de PrEP tend à la réserver en grande majorité aux HSH des milieux urbains métropolitains ; en effet :

- les HSH, plus sensibilisés au risque de contamination, représentent la population de la plupart des études cliniques menées dans la cadre de la PrEP ;
- l'offre était initialement restreinte au secteur hospitalier et s'est principalement calquée sur les structures de l'essai IPERGAY ;
- l'offre s'est essentiellement limitée à la métropole, puisque les DOM ne disposent pas d'un tissu associatif aussi dense et que les PTOM n'avaient pas possibilité d'y recourir.

[697] Certes, cette situation est, pour une part, logique, les HSH représentant, et de loin, le groupe le plus à risque au regard de l'infection par le VIH.

[698] **Toutefois, l'offre de PrEP doit désormais être adaptée, en termes populationnels comme géographiques, à la réalité de l'épidémie**.

[699] L'accès à la PrEP en France était encore en juillet 2017 insuffisante. Chez les HSH seul un sixième de la population cible estimée à risque avait initié une PrEP et les autres populations à risque élevé était très peu touchées. La réorientation vers toutes les personnes et publics à risque est d'autant plus urgente qu'avec le passage de la RTU à l'AMM la part des femmes dans la PrEP, déjà très basse, à encore diminué (passant de 3 % en cumulé jusqu'en février à 1,4 % sur les 5 mois suivants.

[700] Il faut ainsi veiller à une information et une prise en charge correcte des personnes en situation de vulnérabilité face au risque d'infection par le VIH.

[701] De même, la situation en Guyane mérite une attention particulière du fait de sa situation épidémiologique très préoccupante. Certes, la complexité de la situation locale multiplie les difficultés et les priorités (dépistage, mise sous traitement, continuité des traitements…), mais le nombre nul de personnes ayant eu accès à la RTU et extrêmement faible (moins de dix personnes

selon l'ARS) de personnes ayant aujourd'hui accès à la PrEP conduit à proposer une évaluation spécifique de la lutte contre l'épidémie et de son impact local.

3.5 La stratégie et les conditions de recours à la PrEP doivent faire l'objet d'un débat renouvelé et public

[702] Compte tenu des incertitudes subsistantes, les pratiques actuelles de recours à la PrEP doivent faire l'objet d'un suivi renforcé qu'il s'agisse :

- de la prévalence des autres infections sexuellement transmissibles ;
- de l'évolution des attitudes et des comportements à risque vis-à-vis de l'infection à VIH dans les différentes populations ;
- de la survenue d'effets indésirables chez des personnes qui ne sont pas malades ;
- de la survenue de résistances à TRUVADA®.

[703] **Plus globalement l'intégration de la PrEP dans la stratégie de prévention combinée vis-à-vis de l'infection à VIH mérite une mise à plat de la stratégie conduite par les pouvoirs publics.**

[704] La place de la PrEP et la nécessité de son développement dans la stratégie de prévention combinée paraît très insuffisante dans la stratégie nationale de santé sexuelle 2017-2030, en particulier en direction des populations originaires de zones d'endémie forte et dans les DOM[187]. Elle est inexistante dans la stratégie nationale de santé 2018-2022 alors que cette dernière se fixe comme objectif « d'éradiquer l'épidémie du SIDA d'ici 2030 »[188].

[705] Plusieurs éléments doivent être considérés :

- le recours à la PrEP et plus globalement l'évaluation de la stratégie de lutte contre l'infection à VIH et de son impact en Guyane ;
- le recours à la PrEP en métropole dans toutes les sous populations où les conduites à risque sont fréquentes, dans la mesure où les chiffres récemment publiés des utilisateurs de la PrEP montre une concentration chez les hommes, vraisemblablement principalement chez les HSH, et une insuffisance dans les autres populations, comme les personnes transsexuelles, les travailleurs du sexe ;
- la nécessité d'un accroissement de l'accès à la PrEP dès lors qu'existe un risque substantiel, conformément aux recommandations de l'OMS de 2014 et 2015 et à cet effet la nécessité de relancer des campagnes tout public et adaptées aux personnes concernées ;

[187] « Stratégie nationale de santé sexuelle Agenda 2017-2030 ». Ministère des affaires sociales et de la santé 2017. P. 22 et 50.
[188] « Stratégie nationale de santé 2018-2022 ». Ministère des solidarités et de la santé 2018. P.18.

- la pertinence d'une prise en charge chez les adolescents. Ce point a été discuté en commission d'évaluation initiale du bénéfice et du risque de l'ANSM qui l'a préconisé à partir de 16 ans, sans être suivie dans cette préconisation par le directeur général de l'ANSM. Une étude ouverte menée à Chicago et dont les résultats ont été présentés à la Conférence internationale sur le SIDA à Durban en 2016 a montré que des contaminations s'étaient produites chez des adolescents qui n'adhéraient plus au traitement par TRUVADA® en PrEP[189]. Dans le même temps, une autre étude menée chez des adolescents en Afrique du sud, où la situation épidémiologique est encore plus préoccupante que dans notre pays, a montré qu'une bonne adhésion au traitement les mettait à l'abri[190]. Depuis des études[191] et des recommandations ont confirmé le bien-fondé de cette orientation.[192][193]
- l'usage de la PrEP en prévention et l'opportunité d'un élargissement plus conséquent encore de son accès à tout un chacun en situation de prise de risque, en application du principe d'équité dans la conduite de la politique publique en matière de protection de la santé, comme l'indiquait déjà le CNS en 2012 ;
- l'anticipation de l'arrivée de nouveaux médicaments (associations…) et de nouvelles formes d'administration (formulations à longue durée d'action…) et d'usage (anneau vaginal…).

Recommandation n°1 : Renforcer l'accès à la PrEP et mettre en place les mesures nécessaires à une prise en charge satisfaisante par la PrEP des personnes en situation de vulnérabilité.

Recommandation n°2 : Evaluer et adapter la stratégie de lutte contre l'infection à VIH en Guyane, pour faire face à la situation particulièrement préoccupante de ce DOM.

Recommandation n°3 : Elargir l'accès à la PrEP aux adolescents de 16 ans et plus à risque substantiel de contamination par le VIH.

Recommandation n°4 : Renforcer la distribution gratuite du préservatif, assurer sa mise à disposition dans les cabinets médicaux et le prendre en charge à 100 %.

Recommandation n°5 : Ouvrir un débat public sur l'opportunité d'un élargissement de l'accès à la PrEP à toute personne se considérant en situation de risque de contamination par le VIH.

3.6 La transition de la RTU au régime de droit commun (AMM) a été quelque peu chaotique

3.6.1 Un manque d'anticipation dans le passage de la RTU à l'AMM

[706] Le basculement du régime de RTU vers celui de l'AMM est une première dont l'organisation et les difficultés qui en relèvent ont été globalement maîtrisées. Malgré un non-respect du droit en vigueur, la DGS, suite à l'avis du cabinet de la ministre, a pris l'initiative de

---

[189] Hosek S et al « Preventing hiv among adolescents with oral PrEP : observations and challenges in the United States and South Africa ». *J Int AIDS Soc*. 2016;19(7Supl6):21107

[190] Gill K et al. "An analysis of baseline and early data from the Plus Pills study: an open-label trial of pre-exposure prophylaxis for South African adolescents". In *International AIDS Conference*; 2016 July 19; Durban.

[191] Allen E et al « HIV preexposure prophylaxis for adolescents and young adults », *Curr Opin Pediatr*. 2017 Aug;29(4):399-406.

[192] *"In adolescents, oral TRUVADA and vaginal ring for HIV prevention are safe, acceptable"*. https://www.nih.gov:news-events/news-releases/adolescents-oral-TRUVADA-vaginal-ring

[193] WHO *"Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV"*, september 2015. P.48.

poursuivre la RTU afin d'assurer la continuité des soins et de minimiser les risques relatifs à son arrêt brutal. La poursuite de la RTU apparaît en ce sens avoir été opportune et adaptée aux besoins.

[707] Ayant obtenu un avis positif du *committee for medicinal products for human use* (CHMP) de l'EMA le 20 juillet 2016, l'extension d'indication de TRUVADA® dans la PrEP a été octroyée par la Commission Européenne (CE) le 18 août 2016 et notifiée à l'ANSM quatre jours plus tard.

[708] Au préalable, le directeur général de l'ANSM avait, par courrier du 28 juillet 2016, interpellé la DGS sur les conséquences qui relevaient du passage du régime dérogatoire de la RTU à celui d'AMM de droit commun. En prévision d'une décision de la CE qu'elle établit à la mi-septembre, ces conséquences portaient sur :

- le schéma d'administration discontinu qui n'a pas été repris dans l'AMM car GILEAD n'a pas implémenté les données de l'essai IPERGAY dans le dossier d'évaluation de l'EMA ;
- l'alignement des conditions de prescription et délivrance avec l'AMM initiale permettant aux médecins généralistes de renouveler la prescription médicale ;
- les prescriptions par les médecins de CeGIDD rendues possibles par arrêté ministériel du 7 juin 2016 qui ne peuvent prescrire des médicaments de réserve hospitalière ou à prescription intiale hosspitalière (PIH).

[709] Sachant que la DGS travaillait à la rédaction d'un projet de décret permettant la prescription par les médecins de CeGIDD de médicaments à prescription hospitalière (PH) et PIH[194], l'ANSM souligne qu'« *il serait opportun que ce décret soit publié avant ou lors de la modification de l'AMM mi-septembre pour assurer la continuité des modalités de prescription et de l'accès au traitement* ».

[710] L'AMM ayant été notifiée par la commission européenne plus rapidement que ce prévoyait l'ANSM, cette condition n'a pas été remplie[195].

[711] Les conséquences inhérentes au basculement de la spécialité TRUVADA® du régime de la RTU à celui de l'AMM ont fait l'objet d'échanges soutenus entre la DGS et le Cabinet de la Ministre ; la première sollicitant notamment l'arbitrage du second pour la plupart des difficultés relatives à ce changement.

[712] Par une première note du 19 août 2016, la DGS y remonte les difficultés relatives au changement de régime souligné par l'ANSM. Concernant le renouvellement de la PrEP par les médecins généralistes, la DGS soumet les deux hypothèses suivantes à arbitrage :

- « *limiter la place des médecins généralistes dans le renouvellement de la PrEP en agissant indirectement sur le remboursement : les médecins généralistes pourront toujours prescrire le renouvellement de la PrEP mais l'utilisateur de la PrEP ne sera pas remboursé […]* ;
- *les mêmes conditions de prescription et délivrance du TRUVADA® sont appliquées, que ce soit en curatif ou préventif, et les médecins de ville pourront continuer à prescrire le renouvellement et les utilisateurs se verront pris en charge à 100 % ».*

[194] La DGS a proposé au Cabinet de la Ministre dès 29 mars 2016 de préparer un décret en Conseil d'Etat permettant aux médecins de CeGIDD de prescrire les médicaments de réserve hospitalière et à PIH

[195] Décret n°2016-1242 du 21 septembre modifiant certaines conditions de prescription des médicaments à usage humain publiée au JORF le 23 septembre 2016.

[713] Cette dernière option était privilégiée par la DGS qui souligne néanmoins le besoin d'accompagnement des médecins généralistes notamment par la mise à disposition de moyens de formation et d'information sur la PrEP et en encourageant les coordinations et synergies avec les médecins de CeGIDD.

[714] Cette note tient également à faire part de l'avancement des dispositions règlementaires relatives aux modalités de prescription. Elle précise qu'un projet de décret en Conseil d'Etat relatif à l'autorisation de prescription des médicaments de réserve hospitalière et de PIH au CeGIDD a été déposé auprès de la haute juridiction.

[715] Dans un second courrier daté du 30 septembre 2016, la DGS souhaite disposer de l'arbitrage du cabinet sur :

- « *l'opportunité de prévoir et de mettre en œuvre des mesures d'accompagnement avant de permettre le renouvellement par les généralistes de la prescription* […] *;*
- *le choix de l'instance qui sera chargée d'élaborer des recommandations de bonnes pratiques de prescription et d'accompagnement des personnes sous PrEP dans le contexte de l'AMM ;*
- *le délai (3 à 6 mois) qu'il* [lui] *semble opportun de retenir pour fixer la date d'entrée en vigueur effective de l'extension d'indication d'AMM en France, qui interrompra de fait la RTU* ».

[716] Après avoir réaffirmé le besoin de mettre en œuvre des moyens d'accompagnement, la DGS privilégie une saisine de la HAS afin que celle-ci fasse part de ses recommandations de bonnes pratiques professionnelles sous forme de fiche-mémo. La HAS sera saisie par la ministre sur cette question le 28 décembre 2016.

[717] La DGS se positionne également pour un allongement de la RTU sous réserve qu'un accord avec GILEAD soit trouvé. Malgré la réglementation applicable[196], elle souligne qu'un arrêt brutal de la RTU aurait été difficilement envisageable parce que la PrEP n'aurait plus été accessible pendant 3 mois, temps estimé par l'ANSM pour mettre en conformité des éléments prévus par l'extension d'AMM de TRUVADA®.

[718] En complément des éléments soumis à arbitrage, le DGS rapporte notamment que la prise en charge et l'encadrement des prescriptions au titre de la RTU cesseront une fois l'AMM en vigueur.

[719] Cette question reviendra au décours d'un troisième courrier daté du 28 novembre 2016 où la DGS propose de confier au directeur général de l'ANSM la fixation de la date de fin de RTU en concertation avec les pouvoirs publics concernés par dérogation à l'article R. 5121-76-8 du CSP en dans l'attente de sa modification par décret. Celle-ci pourrait être inclue dans une note d'information en cours de préparation visant à préciser les modalités de prise en charge des médicaments ayant l'objet d'une RTU après l'octroi de l'AMM.

[720] Cette proposition a été retenue par le cabinet et la note d'information destinée aux ARS et aux caisses nationales d'assurance maladie a été publiée le 30 décembre 2016[197]. Bien que par

---

[196] Article R. 5121-76-8 du CSP : « *La délivrance d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 pour une ou plusieurs indications ou conditions d'utilisation prévues par une recommandation temporaire d'utilisation met immédiatement fin, pour ces indications et conditions, à la recommandation.* ».

[197] NOTE D'INFORMATION N° DGS/PP2/DGOS/PF2/DSS/1C/2016/332 du 30 décembre 2016 relative aux modalités de prise en charge par l'assurance maladie d'une spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)) après l'octroi d'une extension de son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication considérée.

nature non opposable, il en advient que le directeur général de l'agence a désormais 6 mois à compter de la date d'AMM pour convenir d'une date de fin de RTU.

[721] Par décision du directeur de l'ANSM, la date de fin de la RTU de TRUVADA® dans la PrEP a été fixée au 28 février 2017 ; le régime d'AMM prenant le relais à compter du lendemain.

Tableau 6 : Différence entre le régime RTU et le régime de l'AMM pour la spécialité TRUVADA®

RTU	AMM
Schéma d'administration	
▪ Continu ▪ Discontinu	▪ Continu
Conditions de prescription et délivrance	
▪ Prescription limitée aux médecins expérimentés dans la prise en charge du VIH	▪ Prescription par les médecins expérimentés dans la prise en charge du VIH ; ▪ Renouvellement pas les médecins généralistes.
▪ Primo-prescription limité à un mois	▪ Pas de restriction en primo-inscription
Suivi des patients	
▪ Suivi exhaustif trimestriel des patients inclus	▪ Pas de suivi des patients

Source : mission IGAS

3.6.2 Un avis anachronique et décalé de la commission de transparence

[722] Comme déjà mentionné, la prise en charge dérogatoire de la RTU de TRUVADA® dans la PrEP répond aux exigences de l'article L. 162-17-2-1 du CSS. Le médicament a donc été pris en charge à 100 % par l'assurance maladie.

[723] Afin de statuer sur son remboursement de droit commun, le laboratoire GILEAD a déposé une demande de prise en charge auprès de la HAS le 16 septembre 2016.

[724] Etant donné qu'il n'a pas réalisé de développement clinique spécifique de la PrEP en France, le laboratoire a présenté les essais cliniques d'efficacité et de tolérance dont la plupart sont décrits supra :

- Les études IPrEX[198], PROUD[199] et CDC[200] chez les HSH ;
- Les études PARTNERS PrEP[201] et TDF2[202] chez les hétérosexuels.

---

[198] Grant RM, Lama JR, Anderson PL et *al*. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med* 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
[199] McCormack S, Dunn DT, Desai M et *al*. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomized trial. *Lancet* 2016 Jan 2;387(10013):53-60.
[200] Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R et *al*. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Sep 1;64(1):79-86.
[201] Baeten JM, Donnell P, Ndase P et *al*. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012 Aug 2;367(5):399-410

[725] Sur la base de ces éléments, GILEAD a sollicité :

- un service médical rendu (SMR) important ;
- une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure qu'il justifie avec l'argumentaire suivant : « *TRUVADA®, premier traitement dans l'indication PrEP chez les patients à haut risque de contamination, apporte une amélioration du service médical majeure (ASMR de niveau I) en termes d'efficacité sur la réduction de l'incidence de la contamination par le VIH, lorsqu'il est utilisé comme une modalité de prévention complémentaire à l'ensemble des stratégies de prévention préconisé* ».

[726] Après évaluation interne par le service d'évaluation des médicaments de la HAS, la commission de la transparence (CT) a examiné le dossier le 25 janvier 2017. Le CNS, le groupe inter-associatif TRT-5 ainsi que deux médecins généralistes ont contribué à l'évaluation en tant que partie prenante.

[727] Bien qu'elle ait tenu compte des données d'efficacité transmis par le laboratoire, la CT a conclu à une *« protection partielle »* de TRUVADA® car :

- « *elle est fortement dépendante de l'observance ;*
- *elle est sans effet sur les autres IST ;*
- *elle expose des personnes non malades à une toxicité notamment rénale et osseuse ;*
- *le préservatif reste l'outil le plus efficace contre l'infection par le VIH et les autres IST* [et qu'il] *doit donc rester l'outil central dans la stratégie de prévention du VIH ».*

[728] Sur la base de ces considérations, la CT a donc retenu la demande de SMR mais pas celle d'AMSR qu'elle a rétrogradé de majeure à insuffisante (ASMR de niveau V). L'avis ainsi présenté est adopté par la CT le 8 février.

Tableau 7 : Vote relatif au SMR et à l'ASMR de TRUVADA® dans la PrEP.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	13
SMR modéré	5*
Abstentions	3**

*dont la voix de M. PONSONNAILLE

** dont la voix de M. ROSENHEIM considérant que *«Bien que le SMR de Truvada dans cette indication soit important, il n'est pas légitime, en dehors de certaines populations défavorisées ou de certaines situations, que le produit soit pris en charge au titre de la solidarité nationale.»*

Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	18
ASMR IV	1
ASMR III	0
ASMR II	0
ASMR I	0
Abstention	2

Source : HAS (Compte rendu de la réunion du 22 mars 2017).

[729] Néanmoins et comme le permet le règlement intérieur de la CT, le laboratoire a contesté les conclusions émises dans l'avis et a sollicité une audition afin de faire valoir ses arguments.

---

[202] Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA et *al*. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012 Aug 2;367(5):423-34.

[730] Le 22 mars 2017, le laboratoire GILEAD accompagné du Pr Gilles PIALOUX, a porté à la connaissance des membres de la CT présents les éléments de réponse suivants :

- la corrélation entre efficacité et observance est gage de l'efficacité de la PrEP ;
- TRUVADA® ne protège pas contre les autres IST mais que la propagation de celles-ci est antérieure au développement de la PrEP ;
- le préservatif n'est pas un comparateur qu'ils jugent comme pertinent du fait qu'il n'est pas le comparateur des essais présentés et que les usagers qui y sont inclus ne l'utilisent pas ;
- quand bien même le préservatif serait un comparateur pertinent, une comparaison indirecte de ses résultats avec la PrEP par TRUVADA® rapporte des niveaux d'efficacité globalement semblables.

[731] Malgré ces précisions, la CT a maintenu l'ASMR octroyée dans son avis antérieur par un vote à *« main levée »* (17 votes contre 1). L'avis concernant l'extension d'indication de TRUVADA® dans la PrEP est ainsi définitivement adopté le 22 mars 2017.

Tableau 8 : Vote relatif à l'ASMR de TRUVADA® dans la PrEP suite à l'audition du laboratoire GILEAD.

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	17
Modification : ASMR IV	1*
Modification : ASMR III	0
Modification : ASMR II	0
Modification : ASMR I	0
Abstention	0

*M.BIRGE

Source : HAS (Compte rendu de la réunion du 22 mars 2017).

[732] Ne reprenant que la description des études IPrEX, PROUD et de la RTU, l'avis a été transmis à l'UNCAM et au CEPS.

[733] Le médicament est actuellement pris en charge à 100 % par l'assurance maladie dans le cadre de la PrEP.

[734] La fixation de son prix a relevé des négociations intervenues entre le CEPS et le laboratoire, en tenant compte de l'existence de génériques.

[735] Seul un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH peut prescrire de la PrEP en première ordonnance, à l'hôpital ou en CeGIDD. Il est possible, après une deuxième consultation de spécialiste, le mois suivant, de faire renouveler l'ordonnance par le médecin généraliste pour trois mois.

[736] Pour ce qui concerne les conditions d'utilisation du médicament, sa prescription en discontinu, *« à la demande »*, ne peut être distinguée de sa prescription en continu que s'il en est fait mention sur l'ordonnance du prescripteur ce qui ne correspond pas aux habitudes passées.

[737] De surcroît, les modalités de prescription du médicament ne sauraient préjuger de son usage dans la vie quotidienne de la part des personnes qui y ont recours.

3.6.3 Une nouvelle RTU pour encadrer l'administration discontinue de la PrEP paraît inutile

[738] Les difficultés quant au schéma d'administration n'ayant pu être contenues du fait qu'il ne s'agisse pas d'un motif de sécurité prévu à l'article 116 de la directive 2001/83/CE modifiée et que GILEAD ne se soit pas positionné favorablement quant à l'utilisation de TRUVADA® en schéma discontinu, la DGS et la HAS ont sollicité le directeur général de l'ANSM afin que soit établi une RTU pour TRUVADA® dans la PrEP spécifiquement pour cette modalité d'administration.

[739] L'ANSM n'y a pas donné de suite favorable.

[740] La mise en place d'un nouvel encadrement dérogatoire sur le seul motif d'une modalité d'administration différente de ce qui est autorisé par l'AMM peut effectivement paraître excessif et illusoire en pratique. Bien que l'usage *« hors AMM »* doive être au mieux contrôlé, la mission ne juge pas opportun d'encadrer le schéma d'administration en discontinu par un dispositif qui reviendrait à mettre en place une nouvelle RTU pour tous écarts au schéma d'administration définis dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et qui risquerait de n'être perçue que sous son versant bureaucratique.

[741] Il est probable que le recours discontinu ou intermittent au médicament *« hors AMM »* se poursuive. Et, dans cette perspective, il importe surtout, aux yeux de la mission, que ce recours se fasse encadré par des conseils de bonne pratique médicale et fasse l'objet d'un suivi « en vie réelle ».

3.7 Le dispositif d'accès à des médicaments *« hors AMM »* doit être revu

3.7.1 Les prescriptions *« hors AMM »* : un besoin persistant

[742] L'enjeu des conditions d'accès à des médicaments *« hors AMM »* continue à poser des difficultés : les prescriptions *« hors AMM »* persistent ; une utilisation non encadrée malgré la mise en place d'une RTU persiste également[203] et le dispositif de RTU lui-même, comme on l'a vu, est jugé lourd et inadapté.

Pourtant le besoin demeure :

- pour les médecins de pouvoir prescrire un médicament en dehors de son indication d'AMM lorsque existent des données relatives à son bénéfice et au risque qu'il fait encourir au patient suffisamment probantes et que n'existent pas d'alternative thérapeutique comparable ;
- pour les personnes malades d'y avoir accès ;
- pour les pouvoirs publics de fixer des règles permettant à la fois l'accès au médicament, son encadrement pour en sécuriser l'usage et en améliorer les connaissances, pour responsabiliser les prescripteurs et le laboratoire détenteur du brevet, et pour en assurer le financement lorsque cela est estimé souhaitable, et à un juste prix.

[743] Dès lors, quel paraît être le meilleur ou le moins mauvais des dispositifs pour y répondre ?

---

[203] Ainsi, les taux d'adhésion des prescripteurs observés pour les RTU de Baclofène® ou Roactemra® se sont-ils avérés extrêmement décevants. La première n'a enregistré et inclus que 7 % de l'effectif traité pour alcoolo-dépendance alors que la seconde a été arrêtée pour absence d'inclusion (1 patient inclus).

3.7.2 Le dispositif actuel d'accès et d'encadrement du *« hors AMM »* peut être amélioré

[744] Ce rapport n'avait pas vocation à traiter des médicaments n'ayant pas d'AMM pour lesquels des dispositifs spécifiques ont été mis en place en France comme au sein de l'Union Européenne.

[745] L'analyse de l'évolution du dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), propre à la France, peut cependant être instructive, notamment la manière dont elle a, progressivement depuis son introduction dans le droit positif en 1996, cherché à combiner l'accès à l'innovation, la sécurité sanitaire et la soutenabilité financière de sa prise en charge par la collectivité[204].

[746] L'analyse du dispositif européen peut, elle aussi, nourrir la réflexion relative au dispositif de RTU. Lancé par une phase pilote en mars 2014, le projet *adaptive licensing* devenu *adaptive pathway* a été mis en place par l'EMA dans l'objectif d'accélérer l'accès à de nouveaux médicaments pour des besoins médicaux non couverts. Les médicaments qui peuvent bénéficier de ce dispositif doivent remplir les conditions suivantes :

- mettre en place un plan de développement itératif soit :
  - en autorisant l'utilisation d'un médicament dans la sous-population dont le besoin médical est le plus important puis en l'étendant progressivement à une population cible plus importante ;
  - par l'octroi d'une AMM conditionnelle nécessitant de réévaluer le rapport bénéfice/risque du médicament au vu des nouveaux éléments collectés dans le cadre de son utilisation.
- organiser un recueil de données en vie réelle dans l'objectif de compléter les données obtenues dans les essais cliniques ;
- impliquer plus largement les associations de patients et les organismes d'évaluation des technologies de santé afin que leurs besoins respectifs soient mieux pris en compte.

[747] Au travers de cette phase pilote, l'EMA a considéré que le dispositif permettait de mieux fédérer les régulateurs, les agences d'évaluation, les professionnels de santé et les patients autour du développement de médicaments nécessaires aux besoins de santé publique[205].

[748] Il semble donc important de retenir le principe selon lequel une collecte adaptée d'information sur le médicament doive être poursuivie.

❖ La licence d'office : une *« arme de dissuasion massive »* et, pour cette raison, largement illusoire

[749] A défaut de pouvoir obtenir d'un laboratoire récalcitrant une demande d'extension d'indication d'AMM, les pouvoirs publics disposent du dispositif de licence d'office leur permettant d'exploiter le brevet d'un industriel.

[750] D'une durée de 20 ans, les brevets ont pour objectif de favoriser l'investissement en recherche et développement et de diffuser l'innovation en garantissant un retour sur investissement à son titulaire. La règle générale veut que le titulaire d'un brevet soit libre

---

[204] Berthelot A. « Les autorisations temporaires d'utilisation : un équilibre entre promotion de l'innovation, sécurité sanitaire et soutenabilité financière ». Master Médecine Droit et Politiques de santé. Mémoire de Master 2. Science Po Paris – Université Paris Descartes. 2017

[205] Final report on the adaptive pathways pilot. 28 July 2016 EMA/276376/2016.

d'exploiter personnellement l'invention qu'il protège ou qu'il laisse l'exploitation de celle-ci à la charge d'une tierce personne.

[751] Néanmoins, les pouvoirs publics peuvent contourner cette disposition sous certaines conditions.

[752] En somme, *« à défaut d'accord amiable avec le titulaire du brevet »* et sous réserve que *« l'intérêt de la santé publique l'exige »*, la puissance publique peut recourir au régime de licence d'office pour :

- « *un médicament, un dispositif médical, un dispositif médical de diagnostic in vitro, un produit thérapeutique annexe ;*
- *leur procédé d'obtention, un produit nécessaire à leur obtention ou un procédé de fabrication d'un tel produit ;*
- *une méthode de diagnostic in vitro* »[206].

[753] L'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle dispose également des conditions – « *mise à disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés, ou lorsque le brevet est exploité dans des conditions contraires à l'intérêt de santé publique ou constitutives de pratiques déclarées anticoncurrentielles à la suite d'une décision administrative ou juridictionnelle devenue définitive* »- qui permettent de recourir à ce dispositif.

[754] Cependant, l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touche au commerce (ADPIC) dont la France est signataire prévoit, par son article 31, que *« le détenteur du droit percevra une rémunération en adéquation selon le cas d'espèce, compte tenu de la valeur économique de l'autorisation »*. Il en résulte que la négociation entre les parties ne relève plus du prix du médicament mais d'un niveau de rémunération qui n'assurera pas systématiquement des économies pour les pouvoirs publics.

[755] Souvent avancé comme un moyen de lutter contre l'inflation des prix, la mise en œuvre de ce dispositif a été sollicitée par différentes associations dans le contexte récent de mise sur le marché de SOVALDI® et d'HARVONI®, spécialités pharmaceutiques traitant l'hépatite C, toutes deux commercialisés par GILEAD. Au final, les pouvoirs publics n'ont pas retenu cette option et une mesure spécifique a été mise en place dans la LFSS de 2015.

[756] Bien qu'elle ait le mérite d'exister, la licence d'office n'est utilisée qu'en dernier recours et pour l'essentiel pour des questions qui ne relèvent pas de la santé publique. Comme l'illustre l'exemple des médicaments de l'hépatite C, les licences sont davantage utilisées comme un moyen dissuasif permettant de rééquilibrer le rapport de force des pouvoirs publics avec les industriels notamment lorsque ceux-ci sollicitent des prix prohibitifs.

❖ La mission propose de remplacer la RTU par un dispositif de recommandation d'usage avec AMM d'office

[757] Le dispositif présenterait comme avantage de répondre au cahier des charges en reprenant les préconisations passées des Assises du médicament, tout en se rapprochant du droit commun :

- de manière à assumer, pour les pouvoirs publics, leur devoir de protection de la santé et permettre la prescription du médicament, la HAS définirait une recommandation d'usage pour le médicament dans l'indication concernée ;

[206] Article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle.

- l'ANSM autoriserait d'office (AMM d'office) l'indication concernée supplémentaire dans le cadre de l'AMM existante du médicament. Cette disposition viendrait s'inscrire dans le droit commun du régime d'autorisation de mise sur le marché et l'enrichir, en s'affranchissant du bon vouloir du laboratoire détenteur du brevet ;
- de manière à sécuriser son usage, la HAS produirait des règles de bonne pratique (RBP) concomitamment à l'instruction et la décision de prise en charge du médicament dans sa nouvelle indication. L'élaboration de ces recommandations ferait systématiquement appel aux associations de patients et d'usagers. Ces recommandations seraient soumises, le cas échéant, à un débat public ;
- la HAS définirait en tant que de besoins les éléments qui feront l'objet d'un recueil et d'une analyse complémentaire et en fixerait les modalités ;
- de manière à responsabiliser les médecins prescripteurs, des conditions (1) d'information explicite du patient, (2) de traçabilité (sur l'ordonnance, dans le dossier médical, et le cas échéant en sus), (3) de suivi (en conformité avec les RBP), et (4) de remontée d'information leur seraient imposées ;
- de manière à impliquer davantage les laboratoires une obligation expresse de recueil et d'analyse des données de suivi des patients leur serait imposée ;
- les conditions de remboursement et de prix ne dérogeraient pas au droit commun en vigueur mais pourraient concerner tout autant l'assurance maladie obligatoire que les dispositifs d'assurance maladie complémentaires. Ces institutions devraient également être impliquées de façon expresse dans le dispositif de suivi et d'analyse des données relatives à la nouvelle indication.

Recommandation n°6 : Remplacer le dispositif de RTU par un dispositif de recommandation d'usage émanant de la HAS avec octroi d'une AMM d'office par l'ANSM.

- **En cas de maintien de la RTU, des aménagements au dispositif actuel sont souhaitables**

[758] Comme indiqué, certaines dispositions présentes dans le texte de loi créant la RTU fin 2011 ont été modifiées. Ainsi, la difficulté du dispositif initial, juridiquement compliqué en ce qu'il associait un acte unilatéral du Directeur général de l'ANSM et un acte conventionnel entre l'Agence et le laboratoire concerné, a été prise en compte en 2014 et la nécessité de passer convention entre l'exploitant et l'agence a été abrogée par la loi n°2014 -892 du 8 août 2014 –art. 10, et dans le décret n°201461703 du 30 décembre 2014.

[759] Cependant, différentes propositions d'aménagement faites par l'ANSM à cette époque[207]n'ont pas été retenues alors ni depuis, et pourraient l'être aujourd'hui. Il s'agirait notamment :

- de prolonger la durée de la RTU avec passage d'une durée de 3 à 4 ans, le cas échéant prorogés de 2 ans, de façon à enrichir le retour d'information et à améliorer la connaissance du médicament dans cette indication;
- d'intégrer au dispositif un devoir d'implication explicite du médecin prescripteur dans le recueil des données de suivi des patients traités pour mieux le responsabiliser ;
- de renforcer l'implication du laboratoire exploitant en introduisant à son égard une obligation expresse de recueillir et d'analyser des données de suivi des patients ;

[207] Note du directeur général de l'ANSM au directeur général de la santé du 31 janvier 2014

- de renforcer les dispositions envisageables lorsque les laboratoires ne souhaitent pas déposer à l'issue de la RTU une demande d'extension d'indication de leur AMM ;
- de déléguer tout ou partie de l'instruction de la RTU à une autre institution : InCA, centre de référence maladies rares, HAS ;
- d'améliorer l'intervention des institutions pour assurer une bonne coordination entre la décision de RTU par l'ANSM, l'avis de la HAS et la décision de prise en charge.

[760] Enfin, la LFSS pour 2018 a retenu le principe selon lequel le prix du médicament pourrait être revu dans le cadre du dispositif de RTU de manière à prendre en compte cette nouvelle utilisation et sa volumétrie prévisible.

CONCLUSION

Au terme de la mission, le rapport provisoire a été transmis aux deux administrations sanitaires concernées (ANSM et DGS), afin de procéder à une procédure dite de *« contradictoire simplifié »*. Leurs directions générales ont transmis leurs notes d'observations respectivement les 26 et 27 mars 2018.

Toutes deux insistent sur le fait que la France a été pionnière, au sein de l'Union européenne, dans la mise en œuvre de la PrEP (mentionné par la mission). Elles soulignent le manque de consensus au sein de la communauté scientifique et du milieu associatif (mentionné par la mission) et font surtout valoir la difficulté de la décision dans les années 2013 à 2015 au regard du profil de risque du TRUVADA® et des questions soulevées par sa mise à disposition en PrEP - à savoir ses possibles effets sur l'usage du préservatif et donc sur la prévention des autres maladies sexuellement transmissibles, ainsi que l'éventuelle émergence de résistances du VIH. Ces considérations expliquent que les deux directions générales estiment excessivement sévères les appréciations portées par la mission. Elles contestent par ailleurs l'estimation du nombre de séroconversions qui auraient pu être évitées pendant la période d'instruction de la RTU et leur imputabilité à celle-ci.

S'agissant de la procédure d'instruction de cette RTU par l'ANSM, celle-ci fait valoir la limite des comparaisons internationales (qui relativise selon elle la durée de la procédure observée en France) et surtout l'attention accordée à l'encadrement des pratiques et au protocole de suivi, présentés comme des points forts. Contestant le terme d' « apathie administrative » utilisé dans le rapport, la direction générale de l'Agence apporte également un certain nombre de précisions, en termes de contexte et de procédure, concernant le rôle et la position du CSST et de la commission d'évaluation du rapport bénéfice/risque.

S'agissant de la recommandation plus générale de la mission, qui vise à remplacer la RTU par un dispositif combinant recommandation d'usage hors AMM et AMM d'office, la DGS et l'ANSM expriment leurs réserves et soulignent les contraintes posées par le droit communautaire relatif aux médicaments.

La mission, après examen des deux notes d'observations reçues, constate qu'aucun des principaux faits objectivés dans le rapport et aucune de ses principales conclusions ne sont remis en question.

La mission maintient donc les faits et les appréciations formulés dans son rapport, en particulier :

- l'unité de la notion de chimioprophylaxie, unité conceptuelle et pratique mise à jour par la mission ;
- la lenteur frappante, dans le cas de l'infection par le VIH, de la réappropriation de ce concept par la communauté scientifique et médicale (1995-2010) ;
- l'invention de la procédure de RTU par la DGS, qui tourne le dos aux conclusions des Assises du médicament de 2011 ;
- le caractère complexe et lourd de cette procédure et son inadaptation au cas particulier du TRUVADA® et de la PrEP ;

- la structure et les étapes de l'instruction de la RTU du TRUVADA® par l'ANSM telles que reconstituées par la mission ;
- la longueur anormale de la durée de cette instruction ;
- L'existence d'un retard estimé à 20 mois par rapport à la moyenne des durées d'instruction des agences sanitaires comparables ;
- la réalité des contaminations par le VIH évitables pendant le retard ainsi accumulé ;
- l'écart considérable (41 mois) existant entre l'autorisation de la PrEP par la FDA américaine (16 juillet 2012) et celle accordée par l'ANSM (6 janvier 2016) ;
- l'impact actuellement limité de la PrEP, dû à une information insuffisante et à une grave inégalité territoriale ;
- la situation extrêmement préoccupante de l'épidémie de VIH en Guyane ;
- l'inutilité d'une nouvelle RTU pour encadrer l'administration discontinue du TRUVADA® dans la PrEP.

De même, la mission confirme les principaux enseignements et conclusions tirés de son analyse :

- « l'application inversée » du principe de précaution dans le cas de la PrEP, par excès de prudence ;
- l'emprise problématique des essais cliniques contrôlés et randomisés en double aveugle sur la décision en matière de santé publique ;
- la faiblesse grave et persistante de la santé publique en France, et donc la nécessité de renforcer ces compétences, non seulement au sein de la communauté médicale, mais encore et surtout dans le fonctionnement de la DGS, en termes de positionnement (par rapport à l'ANRS par exemple) et de capacité stratégique dans le domaine de la lutte contre le VIH et les hépatites ;
- le manque d'anticipation stratégique et d'impulsion du cabinet de la ministre dans le dossier PrEP/TRUVADA ;
- le poids excessif des associations de lutte contre le VIH dans la prise de décision des pouvoirs publics ;
- la nécessité d'ouvrir désormais un débat public et transparent sur la PrEP et son éventuelle extension à de nouveaux publics.

Docteur Gilles DUHAMEL Docteur Aquilino MORELLE

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

N°	Recommandation	Niveau de priorité	Autorité responsable	Echéance
1	Renforcer l'accès à la PrEP et mettre en place les mesures nécessaires à une prise en charge satisfaisante par la PrEP des personnes en situation de vulnérabilité.	élevé	Santé Publique France et DGS	2018
2	Evaluer et adapter la stratégie de lutte contre l'infection à VIH en Guyane, pour faire face à la situation particulièrement préoccupante de ce DOM.	élevé	Santé Publique France DGS ARS Guyane	2018
3	Elargir l'accès à la PrEP aux adolescents de 16 ans et plus à risque substantiel de contamination par le VIH.	élevé	DGS DSS	PLFSS pour 2019
4	Renforcer la distribution gratuite du préservatif, assurer sa mise à disposition dans les cabinets médicaux et le prendre en charge à 100 %.	élevé	DGS DSS	PLFSS pour 2019
5	Ouvrir un débat public sur l'opportunité d'un élargissement de l'accès à la PrEP à toute personne se considérant en situation de risque de contamination par le VIH.	élevé	DGS	2018
6	Remplacer le dispositif de RTU par un dispositif de recommandation d'usage émanant de la HAS avec octroi d'une AMM d'office par l'ANSM	élevé	DGS DSS	PLFSS pour 2019

LETTRE DE MISSION

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

La Ministre

Paris, le 15 MARS 2017

Cab MT/ PK/SPSS/VMG/I-17-000926

Note à l'attention
de Monsieur Pierre BOISSIER
Chef de l'Inspection Générale des Affaires Sociales

Objet : Evaluation de la mise en œuvre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le Truvada dans la prophylaxie préexposition au VIH

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011, modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014, permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) encadrant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou dans des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Dans ce cadre, l'ANSM a établi en novembre 2016 une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le Truvada dans la prophylaxie préexposition au VIH, en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée chez les personnes âgées de 18 ans ou plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, devenue effective le 4 janvier 2016 suite à une décision de remboursement.

Ouverte initialement aux seuls médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH, sa prescription a été également rendue possible aux médecins des CeGIDD à compter du 11 juin 2016. En date du 28 février 2017, 3287 personnes ont bénéficié d'une prescription de Truvada en indication de PrEP dans le cadre de la RTU.

Une extension d'AMM dans la PrEP a été octroyée à Truvada en août 2016 par la Commission européenne. La France a rendu applicable cette extension d'AMM le 1er mars 2017 et mis fin à la RTU le 28 février 2017.

A l'issue de ces 14 mois d'application, je souhaite que vous évaluiez la mise en œuvre de la RTU de Truvada dans l'indication PrEP.

.../...

14 AVENUE DUQUESNE – 75 350 PARIS SP
TÉLÉPHONE 01 40 56 60 00

L'évaluation demandée s'attachera à :

- Etablir un bilan de la mise en œuvre de cette recommandation temporaire d'utilisation notamment concernant l'inclusion des patients dans la RTU et le remplissage du protocole de suivi des patients ;
- Décrire et analyser les processus et modalités mises en place pour assurer son suivi ;
- Décrire et analyser les modalités mises en place pour préparer et accompagner la transition de la RTU vers l'AMM ;
- Identifier et documenter les éventuelles difficultés soulevées dans le cadre de la RTU et de la phase de transition vers l'AMM ;
- Proposer le cas échéant les évolutions nécessaires (réglementaires, bonnes pratiques…) en vue d'améliorer la mise en œuvre et le suivi des RTU et l'accompagnement de la transition vers l'AMM.

Je souhaite que votre rapport soit remis au plus tard en septembre 2017. Pour réaliser cette évaluation, vos services pourront s'appuyer sur les directions d'administration centrale concernées (DGS, DSS), ainsi que sur l'ANSM et l'ANSP.

Marisol TOURAINE

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES OU CONTACTEES

Personnes contactées n'ayant pas accepté de rencontrer la mission[208] :

- Bruno MAQUART, directeur du cabinet de Marisol TOURAINE entre novembre 2013 et Juillet 2015
- Benoit VALLET, Directeur général de la santé[209]
- Thierry TROUSSIER, chargé du dossier SIDA à la DGS[210]

ACT UP Paris :

- Hugues FISCHER, coordinateur prévention

Agence de la biomédecine :

- Anne COURREGES, directrice de l'agence de la biomédecine

Anciens Directeurs généraux de la santé :

- Joël Ménard : DGS entre octobre 1997 et août 1999
- Lucien ABENHAÏM : DGS entre août 1999 et août 2003
- William DAB : DGS entre août 2003 et mars 2005
- Didier HOUSSIN : DGS entre mars 2005 et mai 2011
- Jean-Yves GRALL : DGS entre mai 2011 et septembre 2013

ANSM :

- Elisabeth HERAIL, chef du service de déontologie et de l'expertise
- Carole LE SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires
- Dominique MARANINCHI, directeur général de l'AFSSAPS, puis de l'ANSM entre 2011 et août 2014
- Nathalie MORGENSZTEJN, directrice de l'équipe MALINF
- Dominique MARTIN, directeur général depuis septembre 2014
- Caroline SEMAILLE, directrice de la direction produit INFHEP

ANRS :

- Jean François DELFRAISSY, président de l'ANRS entre 2005 et décembre 2016
- François DABIS, président de l'ANRS depuis mars 2017

---

[208] Dans la mesure où il s'agissait d'une mission d'évaluation, et non de contrôle, les personnes contactées avaient la possibilité de refuser de rencontrer la mission.

[209] Le Pr Vallet, du fait d'un conflit d'intérêt, a été conduit à se déporter vis-à-vis de TRUVADA. Toutefois, la mission a souhaité, en vain, le rencontrer pour évoquer avec lui les perspectives en matière de prévention.

[210] Dans la mesure où le Dr Troussier, par ailleurs responsable de la Chaire UNESCO « Santé sexuelle et droits humains », est d'une part en fonction depuis de nombreuses années à la DGS en charge du « dossier » VIH et participe grandement de la mémoire de la direction sur le sujet, et, d'autre part, rédacteur de la note DGS – cabinet du 2 octobre 2015, la mission a réitéré ses demandes de rencontres auprès de lui et du Directeur général de la santé. Celles-ci sont restées sans réponse.

AP-HP :

- Christine ROUZIOUX, hôpital Necker-Enfants malades
- Véronique AVETTAND FENOEL, hôpital Necker-Enfants malades
- Jean-Michel MOLINA, hôpital Saint Louis
- Willy ROZENBAUM, hôpital Saint Louis, ancien président du conseil national du SIDA et de la commission d'évaluation initiale du bénéfice-risque à l'ANSM
- Yazdan YASDANPANAH, hôpital Bichat
- Isabelle DURAND-ZALESKI, Hotel-Dieu

ARS de Guyane :

- François LACAPERE, médecin inspecteur de santé publique

Association AIDES :

- Fabrice PILORGE, chargé de mission plaidoyer
- Bruno SPIRE, ancien président
- Adeline TOULLIER, responsable plaidoyer national

Cabinet de Mme Agnès BUZYN, ministre chargée de la santé :

- Gilles de MARGERIE, directeur de cabinet en 2017

Cabinet de Mme Marisol Touraine, ministre chargée de la santé entre 2012 et 2017 :

- Yann-Gaël AMGHAR, conseiller financier de janvier à septembre 2014 puis directeur-adjoint du cabinet en charge des finances jusqu'en décembre 2016
- Chantal BELORGEY, conseillère chargée des médicaments, produits et industries de santé de juin 2012 à novembre 2013
- Catherine BISMUTH, conseillère chargée de la santé publique de juin 2012 au 31 décembre 2015
- Laurent CHAMBAUD, responsable du pôle santé publique de juin 2012 à avril 2013
- Etienne CHAMPION, directeur de cabinet de Juillet 2015 à février 2017
- Raymond LE MOIGN, directeur–adjoint du cabinet du 1er décembre 2013 au 16 décembre 2015, chargé de la santé
- Bruno MAQUART, directeur-adjoint du cabinet à partir du 1er janvier 2013, puis directeur du cabinet de novembre 2013 à Juillet 2015, n'a pas donné suite à nos demandes réitérées d'entretien
- Maurice-Pierre PLANEL, conseiller chargé des médicaments, produits et industries de santé de novembre 2013

Coalition PLUS :

- Daniel ROJAS CASTRO, directrice programme recherche communautaire

Collège de France – Institut Pasteur :

- Philippe SANSONETTI, professeur au Collège de France (chaire *« Microbiologie et maladies infectieuses »*), directeur de l'Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire. (INSERM U786)

DGS :

- Anne Claire AMPROU, directrice générale-adjointe
- Zinna BESSA, sous-directrice de la santé des populations et de la prévention des maladies chroniques
- Patrick CAYER-BARRIOZ, attaché au chef du bureau du médicament (bureau PP2)
- Jean-Christophe COMBOROURE, chef du bureau des infections par le VIH, les IST, les hépatites et la tuberculose (bureau SP2)
- Nadine DAVID, chef du bureau du médicament (bureau PP2)
- Céline PERRUCHON, sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins
- Elise RIVA, adjointe au chef du bureau des infections par le VIH, les IST, les hépatites et la tuberculose (bureau SP2)

DSS :

- Thomas FATOME, directeur de la DSS jusqu'en mai 2017
- Thomas FILLEUR, adjoint au chef du bureau des produits de santé (bureau 1C)
- Edouard HATTON, chef du bureau des produits de santé (bureau 1C)
- Mathilde LIGNOT-LELOUP, Directrice de la DSS depuis juin 2017
- Thomas WANECQ, sous-directeur du financement du système de soins

GILEAD Sciences :

- Isabelle HOCHE, pharmacienne responsable et Directrice affaires réglementaires
- Michel JOLY, président GILEAD France
- Thomas LAMOTHE, pharmacien responsable intérimaire
- Jonathan PENTEL, directeur accès au marché et remboursement
- Cécile RABIAN, directrice Médicale

Gouvernement Ecossais :

- Mary STEWART , *Scottish Government Health Directorate*

HIV i-base :

- Simon COLLINS, *HIV positive treatment advocate*

Hôpitaux Universitaires de Genève :

- Bernard HIRSCHEL, Co-auteur du *Swiss statement*

IPSO Santé :

- Hervé PICARD, médecin généraliste prescrivant TRUVADA

Médecins du monde :

- François BERDOUGO, co-auteur de *« La fin du SIDA est-elle possible ? »*, novembre 2017

National Health trust (Angleterre) :

- Deborah GOLD, *chief executive*

Public Health England :

- Noel GILL, *STI& HIV Department Head*

Santé Publique France :

- François BOURDILLON, directeur général

Terrence Higgins Trust (Angleterre) :

- Ian GREEN, *chief executive*
- Michael BRADY, *medical director*

Université de Bordeaux :

- Bernard BEGAUD, Département Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations

ANNEXE 1 : DATES CLEES

1990 :

- **Novembre :** réflexions méthodologiques relatives à la conduite d'essais dans le SIDA dans un article du *NEJM*[211].

1994 :

- **Avril** : mise en évidence de la prévention de la transmission mère enfant sous zidovudine[212]

1995 :

- **Novembre :** publication dans la revue *Science* de la première étude préclinique de l'utilisation du ténofovir en prophylaxie pré-exposition (PrEP) chez le singe exposé au SIV[213]. La revue consacre un éditorial à cette étude et interroge le potentiel de la démarche en prophylaxie dans les groupes à haut risque d'infection à VIH[214].

1996 :

- **Mai :** proposition méthodologique pour la conduite d'essais de prophylaxie chez des personnes à haut risque[215].

1997 :

Novembre : publication dans le *NEJM* de l'étude cas-contrôle à la base de la motivation au traitement par ARV post-exposition[216].

1999 :

- Article de P.L.Vernazza portant notamment sur les perspectives et les limites d'un traitement antiviral pour la réduction de la transmission du VIH[217].

2000 :

- **Janvier :** Article de PL. Vernazza montrant la suppression du VIH dans le liquide séminal sous traitement ARV[218].

---

[211] Byar DP et al "Design considerations for AIDS trials". N Engl J Med 1990;323:1343-1348.
[212] CDC « Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to child ». MMWR 1994 ;43(16) :285-7. Connor EM et al "Reduction of maternal-infant of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment" NEJM 1995;331:1173-1180.
[213] Tsai C-C et al « Prevention of SIV infection in macaques by(R)-9-(2 phosphonylmethoxypropyl)adenine" Science 1995;270:1197-9.
[214] Cohen J « New drug shows promise in monkeys » Science 1995 ;270 :1121-2.
[215] Finkelsteinn MO et al "Clinical and prophylactic trials with assured new treatment for those at greater risk: I. A design proposal". Am J Public Health 1996; 86(5):691-5.
[216] Cardo DM et al « A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure.. Centers for disease control and prevention needlestick surveillance group" NEJM 1997;337:1485-1490.
[217] Vernazza PL. et al. « Sexual transmission of HIV : infectiousness and prevention" AIDS 1999,13:155-166.
[218] Vrenazza PL et al "Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV cohort study. AIDS 2000;14(2):117-121.

- **Mars** : dans le cadre d'un essai contrôlé, la charge virale est incriminée comme facteur principal de prédiction d'un risque de transmission hétérosexuelle[219]. L'éditorial accompagnant la publication de cette étude dans le *NEJM* souligne l'importance d'identifier les personnes infectées afin de réduire leur infectivité et attire l'attention à la fois sur la possibilité qu'un traitement par ARV puisse réduire la transmission sexuelle du virus et sur le risque de rassurer à tort les personnes qui auraient recours à un tel traitement[220].

2002 :

- **24-28 février :** 9è CROI à Seattle : question du Dr M.Youle à Bill Gates : « When I have sex with my HIV positive boyfriend should I take an HIV drug to protect me ?". Selon Act-Up « L'édition de cette année n'a pas été le théâtre d'évènements spectaculaires ni d'annonces fracassantes ».
- **15 mai :** Article de Hosseinipour explorant la rationalité d'un traitement antirétroviral en prévention[221].

2003 :

- **Juillet :** article du Dr Youle suggérant la PrEP comme stratégie de prévention dans certaines circonstances[222].

2004 :

- **Août :** la *Food and Drug Administration* (FDA) autorise l'utilisation de Truvada® dans le traitement de l'infection par le VIH de type 1.
- **15 juin :** démarrage d'un essai de Ténofovir versus placebo en prophylaxie chez les travailleuses du sexe en Afrique, notamment au Cameroun, et au Cambodge.
- **Juillet :** mobilisation associative contre l'essai.
- **12 août :** le bras Cambodgien de l'essai est interrompu par le Premier ministre cambodgien. L'étude sera arrêtée au Cameroun en février de l'année suivante.

2005 :

- **21 janvier :** recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains relatives à la prophylaxie post exposition (PEP).
- **Février :** l'*European Medicines Agency* (EMA) valide l'utilisation de Truvada® dans le traitement de l'infection par le VIH de type 1.
- **Avril :** phase pilote de l'essai HPTN 052 destiné à évaluer l'effet préventif d'un traitement combiné au sein de couples sérodiscordants.
- **21 septembre :** avis de la Commission de Transparence (CT) sur l'indication de Truvada® dans le traitement de l'infection du VIH de type 1 (SMR important / ASMR V).

2006 :

- **27 septembre :** article de Cohen indiquant les espoirs associés au recours à une association d'antirétroviraux en PrEP[223].

---

[219] Quinn TC et al "Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1" NEJM 2000;342: 921-929.
[220] Cohen MS. "Preventing sexual transmission of HIV – New ideas from sub-Sahara Africa" NEJM 2000;342: 970-972.
[221] Hosseinipour M et al "Can retroviral therapy be used to prevent sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 ?" Clin Inf Dis 2002, 34, 10:1391-1395
[222] Youle M et al. « Pre-exposure chemoprophylaxis (PREP) as an HIV prevention strategy". J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)2003;Jul-Sep;2(3):102-5.
[223] Cohen MS. "Antiretroviral drugs as prevention tools : PEP, PrEP and prevention for positives" Thebody.com

2007 :

- **Avril :** revue de littérature sur l'usage des ARV en prévention**,** leur intérêt potentiel considérable et sur la nécessité de conduire des essais contrôlés, par l'investigateur principal de l'essai HPTN 052 qui sera lancé quelques semaines plus tard[224].
- **Mai :** lancement de l'étude CAPRISA 004 (étude de phase IIb randomisée) visant à évaluer l'utilisation d'un microbicide local à base de ténofovir chez les couples sérodiscordants.
- **Juillet :** début des inclusions dans l'essai HPTN 052.
- **Juillet :** début des inclusions dans l'essai IPrEX utilisant une association antirétrovirale à visée préventive chez des hommes et des transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes.
- **Juillet :** lancement de l'étude IPrEx (*Preexposure Prophylaxis Initiative*).

2008 :

- **30 janvier :** « *Swiss statement* »[225] La commission suisse sur le SIDA attire l'attention, sur la base de données épidémiologiques et biologiques, sur le peu ou l'absence d'infectiosité chez les personnes infectées par le VIH sous traitement antiviral efficace en cas d'absence stable de virus détectable dans le sang depuis plus de 6 mois et sur la plausibilité réelle d'une absence de transmission par voie sexuelle. Sans préconiser de modifier la stratégie générale de prévention en Suisse, le message offrait des perspectives nouvelles pour les couples sérodiscordants et a ouvert alors une aire de vive polémique sur le sujet.
- **5 février :** article dans *PLoS Medicine* montrant un effet préventif d'un usage en continu ou intermittent chez le macaque[226]. Un article dans le même journal souligne l'impact que ne devraient pas manquer d'avoir ces données en matière de politique publique[227].
- **Juillet :** le rapport du groupe d'experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH [228]» (présidé par le Pr Yeni) indique que l'efficacité du traitement pré-exposition n'est pas à ce jour établie et que cette pratique ne peut être recommandée tant au niveau individuel que vis-à-vis des populations exposées aux risques.
- **17 septembre :** Mme Lert et le Pr Pialloux sont contactés par le cabinet de la ministre chargée de la santé en vue d'une mission d'actualisation sur la prévention et la réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST.

2009 :

- **30 mars :** Article d'Eric Favereau dans Libération sur « Le dogme de la capote » qui stipule qu'enfermer le débat autour du seul préservatif est contre-productif**.** Il s'en suit une vive polémique, notamment avec l'association Act Up-Paris

---

[224] Cohen MS. "Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1" Ann Intern Med 2007;146:591-601

[225] Vernazza P.L, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Bull Med Suisses 2008;89:165–69 [Internet]. Available at: http://www.saez.ch/pdf_d/2008/2008-05/ 2008-05-089.PDF. Hirschel B *Undetectable = Uninfectious? Treatment as Prevention.* Presentation for Community Seminar, BHIVA Autumn Conference. See www.bhiva.org/documents/Conferences/Autumn2008/Presentations/hirschel %201430-1530.pdf, 2008. Vernazza P *Presentation in HIV Transmission under ART.* Symposium session SuSat41, seventeenth International AIDS Conference, Mexico City, 2008. Wilson DP et al. *Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis.* The Lancet 372:314-320, 2008.

[226] Garcia-Lerma JG et al "Prevention of SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis by emtricitabine and tenofovir PLoS Med2008 Feb;5(2):e28.

[227] Cohen MS et al. "Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection : new clues from a n animal model" PLoS Medicine 2008 Feb;5(2):e30.

[228] www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/084000593.pdf.

- **21 avril :** Saisine par le Pr D.Houssin, directeur général de la santé, de France LERT et du Pr Gilles PIALOUX afin qu'ils conduisent une expertise sur les « nouvelles méthodes de prévention » et une concertation chargée d'examiner les éventuelles modalités de mise en place de politiques de prévention ciblées.
- **25 avril :** début de l'épidémie de H5N1.
- **Avril :** intervention du Pr B.Hirschel, un des principaux signataires du Swiss statement, au Conseil national du SIDA.
- **30 avril :** le Conseil national du SIDA rend un avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie d'infections à VIH en focalisant sur l'implication du « Swiss Statement » pour les nouveaux outils de prévention. Cet avis, indiquant notamment qu'un traitement efficace réduit le risque de transmission, a été l'objet de diverses communications, notamment de la part de plusieurs associations de lutte contre le SIDA avec des prises de positions parfois opposées de façon véhémente de leur part.
- **30 juin :** courrier du Pr Delfraissy, directeur de l'ANRS, au Pr Molina l'informant de l'accord de l'Agence pour financer dans le cadre des contrats d'initiation la « Mise en place d'un essai de prévention de l'infection à VIH par un traitement antirétroviral « à la demande » en prophylaxie pré-exposition chez les homosexuels masculins ».
- **11 juillet :** Revue Cochrane d'Okwundu concluant au manque d'évidence pour prôner l'usage d'un traitement anti rétroviral en chimio prophylaxie[229].
- **Courant 2009 :** création d'un groupe ad hoc « PrEP » au sein du TRT5

2010 :

- **11 janvier :** courrier du directeur de l'ANRS au Pr Molina l'informant du non financement par l'agence –dans le cadre de son 1er appel d'offres 2010 - de son projet de recherche « Traitement antirétroviral à la demande en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH-1 chez les homosexuels masculins en France et au Québec ».
- **13 janvier :** publication d'une étude montrant l'efficacité d'une approche similaire (par traitement prophylactique intermittent) chez le macaque[230].
- **janvier – juillet :** consultation communautaire du TRT5 sur le principe de l'étude IPERGAY. Cette consultation sera suivie d'un rapport du TRT5 pour recommander la mise en œuvre de l'étude.
- **19 mars :** remise du rapport de Mme Lert et du Pr Pialoux ; très détaillé dans ses recommandations de réduction de risque dans les différentes sous-populations, le rapport est peu disert sur la PrEP et l'évoque essentiellement dans le cadre de la recherche clinique.
- **8 juillet :** courrier du directeur de l'ANRS au Pr Molina l'informant du non financement par l'agence –dans le cadre de son 2è appel d'offres 2010 - de son projet de recherche « Traitement antirétroviral à la demande en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH-1 chez les homosexuels masculins en France et au Québec », mais l'encourageant vivement à poursuivre la réflexion sur son projet.
- **18-23 juillet** : XVIIIè conférence sur le SIDA à Vienne : présentation des résultats de l'étude CAPRISA ; intervention du Pr Hirschel sur les perspectives du Swiss Statement.

---

[229] Okwundu CI. et al "Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals." Cochrane Database of systematic reviews. 2009(1):CD007189.
[230] Garcia-Lerma JG et al. « Intermittent prophylaxis with oral truvada protects macaques from rectal SHIV infection" Sci Transl Med. 2010 Jan 13;2(14):14ra4.

- **3 septembre :** publication des résultats de l'étude CAPRISA 004 dans la revue *Science* : mise en évidence d'une diminution de 28, 38 et 54 % (selon l'observance à l'intervention) du risque d'infection par le VIH chez la femme en utilisant un gel[231].
- **30 décembre :** les résultats positifs de l'étude IPrEx publiés dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) constituent la première preuve de concept de l'utilisation des médicaments antirétroviraux (ARV) par voie orale à des fins préventives chez les hommes ou transgenres séropositifs ayant des relations sexuelles avec des hommes séronégatifs[232]. Cet essai randomisé mené sous l'égide des *National Institutes of Health* (NIH) avec l'aide de la Fondation Bill et Melinda GATES a inclus 2 499 patients de 6 pays différents (Pérou, Brésil, Équateur, Etats-Unis, Afrique de Sud, Thaïlande). Contrôlée versus placebo, l'étude iPrEx montre que la prise quotidienne d'un comprimé de Truvada® (association fixe d'emtracitabine et de ténofovir disoproxil) permet de réduire le risque d'infection par le VIH de type 1 à 44 % ; la réduction du risque d'infection serait de 92 % en cas de bonne observance du traitement.

2011 :

- **10 janvier :** accord de financement par l'ANRS du projet de recherche du Pr Molina.
- **28 janvier : premières** recommandations - provisoires - des CDC américains relatives à l'usage de la PrEP pour éviter un usage dangereux ou suboptimal sans programme global de prévention
- **4 mars :** la Direction Générale de la Santé (DGS) saisit le Conseil National du SIDA (CNS) et le groupe d'experts du VIH sur les questions d'éthique et de société soulevées par la promotion du concept de PrEP.
- **10 mai :** note DGS au cabinet proposant notamment la disposition relative à la création du dispositif RTU. Cette disposition ne reprend pas la recommandation faite par les Assises du médicament relative à la prescription hors AMM, mais sera intégrée au projet de loi relative au médicament et adoptée en décembre de la même année par le Parlement.
- **Juillet :** annonce à la conférence internationale de Rome et dans un article du Lancet d'un moment décisif non plus seulement dans la prévention et le traitement de l'infection à VIH mais dans le contrôle de l'épidémie du fait des résultats obtenus en population générale hétérosexuelle[233].
- **11 août :** publication des résultats de l'essai HTPN 052 dans le *NEJM* montrant l'effet préventif d'un traitement anti rétroviral précoce chez les partenaires sexuels non infectés[234].
- **29 décembre :** publication de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé au JORF qui porte création de l'outil RTU.

2012 :

- **4 janvier :** lancement de l'étude ANRS IPERGAY annoncé par communiqué de presse. Courrier à la DGS le lendemain.

---

[231] Abdool Karim Q, et al " CAPRISA 004 Trial Group. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women". Science. 2010 Sep 3;329(5996):1168-74. doi: 10.1126/science.1193748. Epub 2010 Jul 19.
[232] Grant RM, Lama JR, Anderson PL et *al*. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
[233] Abdool Karim SS et al. "antiretroviral prophylaxis : a definig moment in HIV control" Lancet 18 july 2011.
[234] Cohen MS. et al. "Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy". NEJM 2011;365:493-505.

- **12 janvier :** le CNS adopte un avis sur l'intérêt potentiel du concept de PrEP dans l'infection à VIH. La PrEP : un outil potentiellement intéressant pour répondre à des situations d'échec ou de difficultés de prévention par les moyens standards, qui introduit des contraintes de suivi médical et de coûts inédites dans le domaine de la prévention.
- **20 février :** le groupe d'experts du VIH coordonné par le Pr Yeni n'estime envisageable la PrEP en France que parmi les HSH si l'adhésion au traitement est bonne et si elle n'entraine pas une augmentation significative de la prise de risques. Le groupe, d'un point de vue de santé publique n'encourage pas actuellement au recours à cette méthode. Il estime que d'un point de vue de la santé individuelle les données disponibles ne sont pas incompatibles avec son utilisation par les personnes les plus exposées dans des conditions encadrées. Il estime nécessaire la poursuite d'évaluations.
- **22 février :** courrier du Pr Yeni à la DGS faisant état de résultats encourageants qui demandent à être confirmés et ne répondent pas à l'ensemble des questions de santé publique que soulèverait l'application large du concept et estimant que les conditions permettant de recommander le recours à la PrEP ne sont pas aujourd'hui remplies. Il recommande toutefois de ne pas interdire l'utilisation de la PrEP par les personnes les plus exposées et désireuses d'y recourir en dehors d'essais cliniques et à titre individuel sous certaines conditions.
- **5-8 mars :** résultats de l'étude Partners PrEP montrant une corrélation entre niveaux de Ténofovir et niveaux de protection présentés à la CROI de Seattle[235].
- **14 mars :** « Reflection paper » de l'EMA sur le développement de la PrEP orale et topique.
- **29 mars :** l'ANRS publie un communiqué justifiant la chronologie de l'essai IPERGAY depuis 2009.
- **19 avril :** note de la DGS à l'attention du ministre chargé de la santé suite à la remise des avis du CNS et du rapport d'experts coordonné par le Pr Yeni sur la PrEP demandant un accord pour qu'ils soient rendus publics.
- **1er mai :** nomination du Pr Dominique Maraninchi en tant que Directeur Général de l'ANSM.
- **4 mai :** accord du cabinet du ministre pour la mise en ligne des rapports du CNS et du groupe d'experts du VIH.
- **10 mai :** réunion d'un comité d'experts à la FDA recommandant l'extension d'indication de Truvada dans la PrEP
- **11 mai :** point d'information de l'ANSM relatant cette recommandation.
- **Juin :** cette recommandation n'a pas fait modifier la position de la DGS qui publie sur le site du Ministère : « *la PrEP ne constitue pas aujourd'hui un outil de prévention recommandé. Il est rappelé que la prescription des ARV doit s'inscrire dans le cadre strict de leur AMM et qu'aucun ARV ne dispose d'AMM en France dans une indication de PrEP* ».
- **Juin :** un rapport technique de l'European center for disease prevention and control (ECDC) sur le traitement préventif en général de l'infection par le VIH mentionne des résultats encourageants pour la PrEP mais n'en prône pas l'utilisation[236].
- **11-12 juin :** colloque à Londres « Controlling the HIV epidemic with antiretrovirals : treatment as prevention and pre-exposure prophylaxis"
- **16 juillet:** la FDA octroie une extension d'AMM à Truvada® dans la PrEP.

---

[235] Donnell D et al. 19th CROI ;Seattle, march 5-8,2012. Abst.30.
[236] ECDC "Evaluating HIV treatment as prevention in the European context". Technical report.

- **30 octobre :** courrier de l'ANSM à l'ANRS lui demant un point d'étape sur l'essai IPERGAY.
- **19 novembre :** lettre de Marisol Touraine au président du CNS lui demandant de constituer un groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH.

2013 :

- **24 janvier :** l'association AIDES sollicite auprès du directeur Général de l'ANSM une demande d'instruction de RTU de Truvada® dans la PrEP.
- **Février :** courrier de l'association ASIGP-VIH à l'ANSM exprimant leurs plus grandes réserves quant à la perspective d'une RTU en PrEP.
- **Février :** courrier de l'association « The Warning » à l'ANSM en faveur de l'instruction de la RTU.
- **6 mars :** courrier de l'ANRS à l'ANSM lui faisant un second bilan d'étape
- **13 mars :** note de la DGS au cabinet de la ministre suite à la demande adressée par AIDES au directeur général de l'ANSM.
- **24 mai :** l'ANSM entame la procédure et sollicite les données disponibles au laboratoire Gilead.
- **24 mai :** courrier de réponse de l'ANSM aux associations AIDES, The Warning et ASIGP-VIH.
- **20 Juin :** interpellation de la ministre au congrès de AIDES par son président à propos de la PrEP. La ministre annonce qu'elle demandera à l'ANSM d'instruire rapidement la demande de RTU dans la PrEP.
- **24 juin :** mail du cabinet à l'ANSM demandant une instruction rapide de la demande de RTU et réponse de l'ANSM le lendemain.
- **1er août :** demande de GILEAD d'un délai jusqu'à mi-octobre « afin d'être en mesure de fournir toutes les données demandées ».
- **26 septembre :** le groupe d'experts « prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH » sous la direction du Pr Morlat est rendu public :
    - Il indique que la prévention doit aujourd'hui être pensée comme l'association de méthodes de prévention comportementales, de stratégies de dépistage et du traitement antirétroviral (des personnes séropositives, pré- et post exposition) et qu'elle a toute sa place comme une priorité et une urgence en direction des HSH ;
    - Il recommande de construire un nouveau discours préventif dit de « prévention combinée » ;
    - Et la poursuite de programmes de recherche en prévention sur les populations les plus exposées et notamment de s'engager dans des programmes pilotes de PrEP
- **14 octobre :** Gilead transmet ses données à l'ANSM.

2014 :

- **24 avril :** note du directeur de l'ANSM au cabinet
- **26-28 mars :** normative guidance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)[237].

[237] www.who.int/hiv/topics/prep/en/

- **14 mai :** les CDC américains émettent de nouvelles recommandations dans la PrEP[238].
- **21 mai :** le Président de AIDES relance la Ministre sur le besoin de mettre en place une RTU et de l'ouvrir aux CEGIDD.
- **7 juillet :** le chef de cabinet de la ministre interroge le Pr Maraninchi, directeur général de l'ANSM, sur l'avancée du projet de RTU en vue de répondre au Président de AIDES.
- **11 juillet :** l'OMS émet de nouvelles recommandations de PrEP pour les personnes les plus exposées[239].
- **21 juillet :** réponse du directeur général de l'ANSM à la ministre qui propose pour l'instruction de la RTU la mise en place d'un CSST : « *l'ANSM envisage de mettre en place un Comité spécialisé pour l'instruction de cette demande de RTU [...]* ».
- **1er août :** nomination de Dominique Martin en tant que Directeur Général de l'ANSM.
- **8 août :** la loi de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 modifie le dispositif de RTU en supprimant l'obligation pour l'ANSM de passer convention avec le laboratoire concerné.
- **Septembre :** recommandations consolidées de l'OMS[240].
- **22 septembre :** note de la DGS au cabinet sollicitant son accord pour la mise en place d'un CSST.
- **9 octobre :** la DGS notifie à l'ANSM l'acceptation de la démarche qu'elle envisage et lui demande de réunir le plus rapidement possible le CSST et d'instruire en urgence ce dossier.
- **16 octobre :** le Comité indépendant de l'étude britannique PROUD décide d'arrêter le bras placebo en raison de l'obtention de bons résultats.
- **29 octobre :** le Comité indépendant de l'étude ANRS IPERGAY constate une réduction très importante du risque d'infection par le VIH dans le groupe Truvada® comparé au groupe placebo. Il recommande dès lors d'arrêter le bras placebo, ce qui fut fait.
- **Octobre :** le Pr Delfraissy rencotre la ministre et lui fait part des résultats d'IPERGAY.
- **12 novembre :** note de la sous-directrice de la DGS au directeur général de la DGS pour lui demander que soit saisie l'ANSM sur les risques potentiels de résistance aux ARV dans le cadre de la PrEP.
- **1er décembre :** note du Pr B.Vallet, DGS, à l'ANSM relative à l'évaluation du risque de résistances aux ARV dans le cadre de la PrEP.
- **19 décembre :** création du CSST par le directeur général de l'ANSM.
- **22 décembre :** création des CeGGID par l'article 47 de la loi n°2014-1554.

2015 :

- **15 janvier :** nomination des membres du CSST par le Directeur Général de l'ANSM.
- **26 janvier :** 1ère réunion du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST).
- **24 février :** l'association AIDES et 82 associations européennes demandent l'accès à la PrEP en Europe après présentation des résultats IPERGAY et PROUD à la CROI.

---

238 www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014;pdf

239 www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/key-populations-to-hiv/fr/

240 WHO "Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations".

- **28 février :** note de l'ANSM à la DGS relative au calendrier et au délai d'instruction de la RTU.
- **Février :** le Président du CNS et le directeur de l'ANRS demandent au Pr Morlat de réunir le groupe d'experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » pour actualiser leurs recommandations (les anciennes recommandations datant d'octobre 2013), et sur l'opportunité et les conditions d'une mise à disposition de la PrEP
- **13 mars** : l'ANSM demande au laboratoire GILEAD d'élaborer un projet de protocole de suivi de la RTU.
- **8 avril** : le laboratoire transmet un projet de protocole.
- **15 avril :** note de la DGS au cabinet (non transmise à la mission)
- **17 avril :** 2ème réunion du CSST.
- **24 avril :** note du directeur de l'ANSM à la ministre lui proposant:
  - un scénario de RTU pour les personnes à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle ;
  - un échange avec la DGS, la SDGOS et la DSS au regard des enjeux débordant le seul cadre des missions de l'ANSM.
- **20 mai :** point d'étape au cabinet avec l'ANSM, la DGS et la DSS concernant l'instruction en cours par l'ANSM du dossier de RTU de Truvada® dans le cadre de la PrEP.
- **29 mai :** note de la DGS au cabinet relative au scénario de RTU à retenir, la DGS proposant d'en limiter l'accès aux HSH.
- **1 juin :** note de la DGS au Directeur de cabinet en vue du positionnement de la Ministre au congrès de l'association AIDES.
- **12 juin :** engagement attendu mais non annoncé de la Ministre de la Santé sur une mise en place de la PrEP en 2016 au congrès de l'association AIDES.
- **30 juin :** 3ème réunion du CSST.
- **29 juillet :** réunion cabinet – DGS relatif à la transparence et à la conduite à tenir vis-à-vis des liens d'intérêt dans les groupes d'experts, notamment à propos du rapport à venir du groupe d'experts devant actualiser la place de la PrEP dans les stratégies de prise en charge ((Rapport du Pr Morlat).
- **4 septembre :** confirmation par l'ANSM du passage du dossier en Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (CEIBR) le 29 octobre suivant.
- **9 septembre :** l'ANSM réinterroge la DGS sur le scénario à retenir.
- **9 septembre :** annonce par l'ANSM de la suspension de l'instruction de la RTU en attente d'une orientation par la DGS sur le scénario à proposer et en attente du rapport MORLAT actualisé.
- **24 septembre :** la CEIBR de l'ANSM fait un bilan sur les RTU.
- **Septembre :** nouvelles recommandations de l'OMS sur la PrEP .
- **Septembre :** recommandations du groupe présidé par le Pr Morlat.
- **2 octobre :** note de la DGS au cabinet de la ministre :
  - faisant un point d'étape sur la mise à disposition de Truvada® dans la PrEP et les suites à donner aux recommandations du groupe d'experts (rapport Pr Morlat);

- à la rubrique « Considérations économiques », la DGS souligne que le nombre de contaminations évitées serait potentiellement de 1000 à 2400 par an

- **29 octobre :** la CEIBR de l'ANSM se prononce à l'unanimité en faveur de la RTU de Truvada® dans la PrEP.
- **10 novembre :** le Truvada® dans la PrEP est accessible à l'hôpital Saint Louis alors qu'il n'est pas encore autorisé et qu'il ne fait pas encore l'objet d'une RTU.
- **23 novembre :** Marisol TOURAINE annonce à l'Assemblée Nationale sa décision d'autoriser la PrEP et son remboursement pour les populations les plus exposés au VIH.
- **25 novembre :** le directeur général de l'ANSM se prononce favorablement sur la mise en place d'une RTU dans la PrEP.
- **3 décembre :** publication des résultats de l'étude IPERGAY[241].
- **9 décembre :** recommandations de la HAS relative à la RTU Truvada.
- **15 décembre :** auto saisine de la HAS relative à la prise en charge de Truvada® à titre dérogatoire.
- **31 décembre :** l'arrêté de prise en charge de la RTU de Truvada paraît au JORF.

2016 :

- **4 janvier :** RTU effective, mise en ligne sur le site de l'ANSM et envoi d'un courrier aux prescripteurs hospitaliers concernés et aux centres régionaux de pharmacovigilance.
- **6 janvier :** 1ère réunion du Comité de suivi de la mise en œuvre de la RTU de Truvada® dans la PrEP.
- **10 janvier :** publication des résultats de l'étude anglaise PROUD[242].
- **13 janvier :** GILEAD dépose une de demande d'extension d'indication auprès de l'EMA pour TRUVADA® dans la PrEP.
- **25 février :** 2ème réunion du Comité de suivi de la mise en œuvre de la RTU de TRUVADA® dans la PrEP.
- **10 mars :** présentation de la réglementation des RTU à la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé.
- **29 mars :** note de la DGS à l'attention du directeur du cabinet de la ministre pour mise en place de la PrEP en CeGIDD.
- **8 avril :** lettre de l'ANSM à GILEAD informant son intention de modifier les conditions de prescription et délivrance de Truvada® dans la PrEP pour l'étendre aux médecins exerçant dans le CeGIDD.
- **21 avril :** 3ème réunion du Comité de suivi de la mise en œuvre de la RTU de TRUVADA® dans la PrEP.
- **21 et 27 avril :** réponse de GILEAD à la lettre de l'ANSM du 8 avril et envoi du protocole modifié incluant les CeGIDD.
- **25 – 28 avril :** 1ère réunion du CHMP à l'EMA sur le dossier d'extension d'AMM dans la PrEP.
- **10 juin** : publication de l'amendement au protocole au JORF permettant aux médecins de CeGIDD de prescrire la PrEP.

---

[241] Molina JP et al "On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection" NEJM 2015;373:2237-46.
[242] McCormack S et al "Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomized trial" Lancet 2016;387:53-60.

- **11 juin :** prescription effective de TRUVADA® dans la PrEP étendue aux médecins des CeGIDD.
- **16 juin :** envoi d'un courrier par le laboratoire GILEAD aux médecins des CeGIDD.
- **Juin :** signalement d'une première séroconversion sous PrEP.
- **6 juillet :** nouvelles recommandations HAS
- **21 juillet :** le Committee for medicinal products of human use (CHMP) rend un avis positif concernant l'extension d'AMM de TRUVADA® dans la PrEP.
- **28 juillet :** courrier de l'ANSM à la DGS relatif à l' avis positif du CHMP de l'EMA.
- **4 août :** le laboratoire GILEAD demande la *bluebox*.
- **18 août :** extension d'AMM accordée par la Commission Européenne.
- **19 août :** note de la DGS au Cabinet faisant un premier bilan de la PrEP et relative aux perspectives d'extension de l'AMM européenne.
- **22 août :** notification de l'extension d'AMM de truvada dans la PrEP à l'ANSM.
- **2 septembre :** lancement de l'étude DISCOVER par Gilead dans la PrEP. Cette étude randomisée est une étude de non infériorité comparant la prise quotidienne de Descovy® (ténofovir alafénamide) vs Truvada® (ténofovir disoproxil). L'objectif de recrutement est de 5 000 patients.
- **13 septembre :** 4ème réunion du Comité de suivi de la mise en œuvre de la RTU de Truvada® dans la PrEP.
- **30 septembre :** note de la DGS remontant au cabinet les modalités de passage du régime de la RTU au régime de l'AMM pour TRUVADA® dans la PrEP.
- **5 octobre :** réunion entre APHP / CNR / DGS / ANSM et Gilead pour un cas de séroconversion sous PrEP.
- **14 octobre :** la DSG saisit l'ANSM et l'ANSP pour obtenir des précisions sur les cas de séroconversion sous PrEP et une évaluation du risque populationnel ainsi que des propositions pour la mise en place d'un système de surveillance des séroconversions sous PrEP dans le cadre de la future AMM.
- **25 octobre :** première réponse de l'ANSM à la saisine de la DGS relative au cas de séroconversion VIH avec détection de mutations sous TRUVADA® dans le cadre de la PrEP
- **18 novembre :** 5ème réunion du Comité de suivi de la mise en œuvre de la RTU de TRUVADA® dans la PrEP.
- **28 novembre :** note de la DGS exposant au cabinet les difficultés relatives au passage de la RTU à l'AMM avec une proposition de ne pas arrêter brutalement la RTU.
- **13 décembre :** notification au laboratoire GILEAD par l'ANSM de la bluebox.
- **28 décembre :** lettre de la ministre à la présidente de la HAS lui demandant de produire des recommandations de bonne pratique sous forme d'une fiche mémo s'adressant aux professionnels de santé.

2017 :

- **19 janvier :** seconde partie de la réponse à la saisine de la DGS relative au cas de séroconversion VIH avec détection de mutations sous Truvada® dans le cadre de la PrEP.
- **13 février :** saisine de l'ANSM et de l'ANSP par la DGS concernant un cas de séroconversion.
- **20 février :** l'ANSM communique sur son site la fin de la RTU.

- **28 février :** fin de la RTU TRUVADA® et fin des dispositions règlementaires dérogatoires.
- **Mars :** la HAS publie le document « Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France ».
- **1er mars :** entrée en vigueur de l'extension d'AMM de TRUVADA® dans la PrEP et début du droit commun.
- **8 mars :** la HAS transmet la fiche de bon usage adopté par le collège à la ministre chargée de la Santé (« la prophylaxie préexposition (PrEP) au VIH par TRUVADA® »).
- **17 mars :** création d'un répertoire générique pour la spécialité Truvada® par le Directeur Général de l'ANSM.
- **22 mars :** avis favorable de la Commission de Transparence pour l'extension d'indication (Sécurité Sociale / Collectivités) après audition.
- **23 mars :** inscription au JORF d'un premier générique de TRUVADA®.
- **3 avril :** la Société Française de lutte contre le SIDA s'inquiète des difficultés liées au financement de la prescription et au suivi des patients sous PrEP dans les CeGIDD.
- **28 avril :** la DGS sollicite l'ANSM sur la possibilité d'encadrement du schéma discontinu par une nouvelle RTU.
- **12 mai :** signalement d'un cas de séroconversion VIH avec mutation de résistance au cours d'un traitement par TRUVADA® dans le cadre de la PrEP.
- **19 mai :** mail au sein de la DGS sur un cas de séroconversion déclaré en mars.
- **Juillet :** perte du brevet de TRUVADA®.

ANNEXE 2 : NOTE DGS 02 OCTOBRE 2015

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
Sous-direction Prévention du risque infectieux
Bureau des Infections par le VIH, IST et hépatites
DGS - RI2
Personnes chargées du dossier : Thierry Troussier/
Jean-Christophe Comboroure
☎ : 01 40 56 47 94
Mél : jean-christophe.comboroure@sante.gouv.fr

PEGASE N° D-15-022348

Paris, le 0 2 OCT. 2015

Note
pour Madame la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes

A l'attention de Monsieur Etienne CHAMPION, directeur de cabinet

OBJET : Prophylaxie pré exposition (PrEP) du VIH : point d'étape sur sa mise à disposition dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) et suites à donner aux recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.

PJ :

- PJ 1 : Note du 9 septembre 2015 de l'ANSM au directeur général de la santé
- PJ 2 : Note du 24 avril 2015 de l'ANSM à Madame la ministre
- PJ 3 : Note cabinet du 29 mai 2015 - Mise à disposition de la prophylaxie pré exposition (PrEP) du VIH dans le cadre de la RTU
- PJ 4 : Note du 8 juin 2015 - Lettre de mission aux présidents du CNS et de l'ANRS en vue de l'actualisation des recommandations PrEP
- PJ 5 : Comite scientifique spécialisé temporaire « RTU TRUVADA® en Prophylaxie pré-exposition » - comptes-rendus des réunions du 26 janvier et 17 avril 2015
- PJ 6 : Recommandations du groupe d'experts sur la PrEP (version septembre 2015)
- PJ 7 : Compte-rendu de la réunion DGS/AIDES du 17 septembre 2015
- PJ 8 : Eléments prévisionnels de calendrier PrEP
- PJ 9 : Fiche impact mesure PrEP PLFSS 2016
- PJ 10 : Différentes stratégies à envisager - Avril 2015, ANSM/mai 2015, DGS/RI2
- PJ 11 : L'usage du traitement antirétroviral pour la prévention du VIH/sida aux Etats-Unis

1

Contexte

- L'instruction par l'ANSM de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de TRUVADA® (tenofovir/emtricitabine) dans la Prophylaxie pré-exposition (PrEP) du VIH arrivera fin octobre 2015 à son terme. Cette RTU est très attendue des associations de patients qui militent d'ores et déjà pour une prise en charge à 100 % du médicament dans cette utilisation, en premier lieu pour les HSH (Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes).

- Le groupe d'experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » placé sous la direction du professeur Philippe Morlat et sous l'égide du Conseil national du Sida et de l'ANRS vient de rendre ses recommandations relatives à la place de TRUVADA® dans la stratégie de prévention du VIH. La mise en ligne du rapport sur le site du ministère chargé de la santé est sollicitée par le président du CNS et le directeur de l'ANRS. Les recommandations devraient être présentées à l'occasion de la conférence de la Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS), les **8 et 9 octobre prochains** à Nantes.

- Le 1er décembre, journée mondiale du SIDA, est un temps fort ou des annonces sont attendues, notamment sur la PrEP.

Enjeux

-Afficher une position claire du ministère chargé de la santé sur la place de la PrEP dans la stratégie de prévention du VIH et son financement, avant d'être interpellé par les acteurs du champ du VIH (professionnels de santé et associatifs).

Arbitrage attendu

- Mise en ligne sur le site du ministère chargé de la santé du rapport de recommandations du groupe d'experts.
- Mise en œuvre des recommandations relatives à la PrEP (public cible, modalités opérationnelles).
- Prise en charge financière et accompagnement de ce nouvel outil de prévention médicalisée.

Eléments de contexte

Les données épidémiologiques montrent que 6200 personnes ont découvert leur séropositivité en 2013 en France : 43% d'HSH, 56% d'hétérosexuels (23% de femmes nées à l'étranger –Afrique Subsaharienne principalement- 15% d'hommes nés à l'étranger et 18% d'hommes et femmes nés en France) et 1% d'usagers de drogues par voie injectable (UD).

L'association AIDES a demandé début 2013 à l'ANSM d'instruire une demande de RTU de TRUVADA® dans la PrEP. En octobre 2014, la DGS a demandé à l'ANSM d'instruire la demande de RTU en urgence. L'augmentation des contaminations par le VIH, en particulier dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), a conduit la Food and Drug Administration (FDA), en juillet 2012, à valider l'extension d'indication du TRUVADA®, en prise quotidienne continue dans la PrEP pour les adultes non infectés par le VIH mais à haut risque d'acquérir l'infection par voie sexuelle.

Le groupe d'experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » qui s'est saisi de la question de la place de la PrEP dans la prévention du VIH vient de finaliser ses recommandations.

I. Le rapport de recommandations du groupe d'experts - actualisation 2015 - relatif à la PrEP

1. Autosaisine du groupe d'experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »

Le président du CNS et le directeur de l'ANRS ont saisi le professeur Morlat en février 2015 afin de réunir le groupe d'experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » pour élaborer dans les meilleurs délais de nouvelles recommandations sur l'opportunité et les conditions d'une mise à disposition de la PrEP, tenant compte des études scientifiques publiées à ce jour.

Il convient de préciser que ces travaux s'inscrivent dans le cadre de l'actualisation du chapitre « Prévention et dépistage » des recommandations globales de prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH publiées en octobre 2013.

2. Les recommandations du groupe d'experts

Le rapport conclut que la prescription de la PrEP est aujourd'hui recommandée dans des indications plus larges qu'en 2013 mais qui restent bien ciblées :

- ***HSH ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH*** ; c'est au sein de cette population que la prévalence et l'incidence des cas d'infection par le VIH sont les plus élevées et que les niveaux de preuve de l'efficacité de la PrEP sont les plus clairement établis ;

- les personnes transgenres ayant des relations sexuelles non protégées ;

- ***autres personnes en situations à haut risque d'acquisition du VIH, autres que les HSH en situation à haut risque*** (personnes chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas : usager de drogues intraveineuses avec partage de seringues, personne en situation de prostitution exposée à des rapports sexuels non protégés, personne en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH), **auxquelles le groupe d'experts juge légitime qu'un praticien puisse prescrire une PrEP.**

L'identification des personnes cibles doit être la plus objective possible et réalisée au décours d'un entretien personnalisé confidentiel cherchant à définir les situations à risque.

Le groupe d'experts recommande que la prescription de la PrEP :

- s'intègre à une démarche préventive combinée vis-à-vis du VIH mais aussi vis-à-vis des virus des hépatites virales et des autres IST ;
- soit accompagnée par un dispositif d'aide à l'observance et une surveillance clinique et biologique avant et pendant la période d'utilisation (comprenant en particulier une surveillance régulière de la tolérance de la PrEP et un dépistage du VIH et des autres IST).

Enfin, le groupe d'experts recommande que la mise en place du dispositif de prescription de la PrEP soit accompagnée d'une information précise et adaptée aux différents publics (professionnels de santé, structures sanitaires, associations de patients, grand public) : celle-ci devra en particulier délimiter clairement les indications et les non-indications de cette nouvelle modalité de prévention.

Les modalités organisationnelles de prise en charge :

Le groupe d'experts recommande que la prescription et la surveillance clinique et biologique de la PrEP relèvent de structures où exercent au moins un praticien formé à la prescription des antirétroviraux et des professionnels ou volontaires habilités dans le domaine de la prévention, de l'éducation thérapeutique, du soutien psychologique et de l'accompagnement social (CeGIDD, services hospitaliers, autres structures…).

Il recommande de prévoir un cadre et un accompagnement de la PrEP pour sécuriser sa prescription, notamment par l'octroi de dotations spécifiques adaptées aux lieux de délivrance de la PrEP en termes de ressources humaines, techniques et biologiques. Il convient de noter que 30 000 personnes pourraient être susceptibles de consulter pour une demande de PrEP.

Il ne se prononce pas sur la prise en charge financière de la PrEP, considérant que cela ne relève pas de leur rôle. Par contre, le groupe recommande la réalisation d'études coût-efficacité de la stratégie PrEP en France dans les diverses indications, même si le caractère coût-efficace a été mis en évidence dans d'autres pays dans le cadre de stratégies ciblées sur des populations à haut risque.

La PrEP est un nouveau dispositif, assurément prometteur en termes de santé publique, qui doit trouver sa place dans la stratégie globale de prévention. Cependant, comme indiqué plus haut, la prescription de la PrEP doit s'intégrer dans une démarche préventive combinée vis-à-vis du VIH mais aussi vis-à-vis des virus des hépatites virales et des autres IST.

3. Gestions des liens d'intérêts

Lors d'une réunion avec votre cabinet le 29 juillet 2015, il a été demandé au professeur Yéni de rédiger une annexe au rapport décrivant les procédures suivies, la grille d'analyse et les décisions prises vis-à-vis des experts, dans un cadre d'expertise collective, en se référant à la charte de l'expertise.

Le rapport du groupe d'experts comprend effectivement en annexe la méthodologie d'élaboration des recommandations et les liens d'intérêts comme demandés le 29 juillet 2015. Il y est précisé que les modalités de travail suivent les lignes directrices mentionnées dans la charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 (décret n°2013-413 du 21 mai 2013) bien que celle-ci fut publiée alors que le groupe était déjà constitué et ses modalités de fonctionnement déterminées.

Enfin, il est précisé dans cette annexe les liens d'intérêts du professeur Philippe Morlat, président du groupe d'experts, durant l'année 2015, à savoir une rémunération directe du laboratoire Gilead entre janvier et septembre 2015 dans le cadre d'une réunion post-congrès (hors période des travaux sur la PrEP) et deux interventions non promotionnelles dans des rencontres scientifiques régionales (sans lien avec l'objet du présent rapport) dont les montants ne sont pas précisés. Il est également mentionné des avantages en nature (3633€).

4. Publication du rapport sur l'actualisation 2015 de la prophylaxie pré-exposition du VIH

Les professeurs Delfraissy et Yéni sollicitent la direction générale de la santé sur la possibilité de mettre en ligne sur le site du ministère l'actualisation 2015 de la prophylaxie pré-exposition du VIH.

Deux options sont à envisager :

-**Le rapport d'experts n'est pas publié sur le site du ministère** : sa non publication sur le site pourrait susciter un doute quant à l'indépendance du rapport. Il faut rappeler que le rapport de 2013 et sa mise à jour en 2014 sont en ligne sur le site du ministère.
- **La mise à jour du rapport d'experts sur la PrEP est publiée sur le site du ministère** (en amont du 9 octobre à l'occasion de la communication du professeur Morlat à la conférence de la Société Française de Lutte contre le Sida). Comme tout rapport de recommandations émis par des instances d'expertise auprès du ministère de la santé, la mise en ligne sur notre site ne préjuge pas des suites qui peuvent y être données. Elle participe à notre objectif de transparence sur l'expertise.

II. Instruction de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) par l'ANSM

L'instruction par l'ANSM de la RTU de TRUVADA® dans le cadre de la PrEP arrive à son terme. L'ANSM a mis en place un Comité Spécialisé Scientifique Temporaire (CSST) qui s'est réuni les 26 janvier, 17 avril et 30 juin 2015 (cf. PJ 5).

L'ANSM a auditionné le 30 juin dernier le professeur Morlat afin qu'il présente les travaux du groupe d'experts et particulièrement la définition des populations à haut risque d'acquisition du VIH. Cependant, les travaux du groupe d'experts n'étant pas encore publics, l'ANSM ne peut pas y faire référence actuellement. En conséquence, l'ANSM a reporté au 29 octobre (date initiale : 24 septembre) l'examen du sujet de la RTU TRUVADA® devant la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé en attendant la publication du rapport Morlat.

L'ANSM interroge la DGS sur les orientations nationales à donner à ce sujet (cf. PJ 1), à savoir :

-Cibler l'indication de la RTU sur les seuls HSH, le rapport bénéfice/risque de TRUVADA® dans la PrEP étant le mieux documenté dans cette population.

-Attendre la soumission d'une demande d'extension d'AMM de TRUVADA® dans la PrEP au niveau européen par le laboratoire Gilead.

-Proposer une indication plus large de TRUVADA® (RTU) dans la PrEP comme libellé par la FDA (Food and Drug Administration) (personnes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle).

III. Considérations économiques

En cas d'octroi d'une RTU par l'ANSM, une pression très forte sera exercée par le milieu associatif pour sa prise en charge. Une position globale doit être définie dès à présent.

Dans l'hypothèse d'une prise en charge de TRUVADA® dans la PrEP, il apparaît utile de préciser l'impact d'une telle décision sur les dépenses de l'assurance maladie.

L'impact de la prise en charge de TRUVADA® dans l'indication de PrEP, dans l'hypothèse d'une population cible limitée aux HSH ayant eu des rapports sexuels à risque telle que proposée par l'ANSM dans le cadre de la RTU (estimation de 30 000 à 48 000 personnes) s'élèverait entre 90 à 144 M€ annuellement, sur la base d'une PrEP intermittente (15 comprimés par mois soit 250€ par mois).

Il convient de souligner que le nombre de contaminations évitées serait potentiellement de 1000 à 2400 par an. L'économie dégagée serait de l'ordre de 10 à 24 M€ chaque année (traitements évités) et potentiellement 1000 à 2 400 HSH de moins par an qui ne transmettent pas le VIH.

Les stratégies de prises en charge financière à envisager pourraient être les suivantes :

- la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de TRUVADA® permet de bénéficier de la prophylaxie pré-exposition, mais le médicament n'est pas remboursé.

L'impact financier serait limité à la prise en charge en termes de ressources humaines, techniques et biologiques. Cette option pourrait ne pas satisfaire complètement les associations de patients, mais serait déjà un signal important et confirmerait les propos de la ministre à l'occasion du congrès organisé par l'association AIDES le 12 juin dernier. Cependant, si la charge financière du TRUVADA® incombe à l'usager, afin de réduire le coût, l'observance de la PrEP pourrait être diminuée compte tenu de cette charge financière, réduisant l'efficacité de celle-ci.

- la RTU de TRUVADA® permet de bénéficier de la prophylaxie pré-exposition avec une prise en charge financière par l'Assurance maladie (soit à 100%).

La procédure et le calendrier d'une éventuelle prise en charge sont décrits dans la PJ 8. L'impact financier est important et pourrait créer un précédent dans la prise en charge de médicaments préventifs (paludisme, vaccins hépatites A…). Dans un contexte où la prise en charge du traitement de l'hépatite C est limitée, le remboursement de la PrEP serait difficilement acceptable (demandes des professionnels de santé et des associations). Des revendications en vue d'un élargissement de la prise en charge financière à d'autres populations (par ex jeunes adultes) ne sont pas par ailleurs à exclure.

J'ai saisi la direction de la sécurité sociale sur cette question de prise en charge et j'attends sa réponse.

Au regard de ces considérations, la position suivante est proposée :

- le TRUVADA® dans le cadre de la RTU, sans faire l'objet d'une prise en charge financière dans une première phase.

La question du remboursement du TRUVADA® pourrait être envisagée dans un second temps sur la base d'études coût/efficacité de la stratégie de la PrEP en France dans les diverses indications comme le recommande le groupe d'experts. La ministre chargée de la santé pourrait saisir la HAS à ce sujet.

La perspective de mise à disposition de formes génériques (en 2017) de ténofovirDF/emtricitabine devra être prise en compte dans ces études. Il pourrait alors être envisagé à terme de prévoir un taux de prise en charge réduit par l'assurance maladie pour le TRUVADA® dans l'indication PrEP. Une négociation avec le laboratoire Gilead sur le prix du TRUVADA® dans le cadre le PrEP pourrait également être anticipée.

En conclusion :

La position qui pourrait être portée par le ministère sur ce sujet et qui est soumise à votre validation est :

- Transmettre à l'ANSM les recommandations du groupe d'experts sur les indications ciblées des publics à savoir les personnes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

- Sur cette base, l'ANSM peut poursuivre son instruction de demande de RTU. Celle-ci pourrait être signée par le directeur de l'ANSM courant décembre 2015 pour une effectivité début 2016, sans prise en charge financière du produit dans un premier temps.

- Mettre en place l'accompagnement adapté dans les structures tel que le recommande le groupe d'experts et donner un cadre sécurisant à la mise en œuvre de ce nouvel outil (la RTU permettra de délimiter clairement les indications et les non-indications de cette nouvelle modalité de prévention, formation des professionnels, information des publics concernés..).

- Saisir la HAS sur l'efficience de la stratégie de la PrEP dans la perspective d'une éventuelle prise en charge par l'assurance maladie qu'il faudra inscrire au PLFSS 2017 dans le cas où la PrEP serait proposée dans les CeGIDD.

- Mettre en ligne le rapport du groupe d'experts sur le site du ministère chargé de la santé.

Bien que le calendrier soit contraint, la RTU et la stratégie proposée ci-dessus pourraient faire l'objet d'une annonce officielle de la ministre le 1er décembre pour la journée mondiale de lutte contre le sida et être effectives dès 2016. Cette annonce viendrait confirmer l'engagement pris par la ministre à l'occasion de son intervention au Congrès de l'association AIDES le 12 juin 2015 que l'année 2016 serait celle de la mise en œuvre d'une stratégie nouvelle, globale et cohérente.

Je vous saurais gré de bien vouloir me faire savoir si cette position vous agrée.

Sous-direction Prévention
des risques infectieux
La sous-directrice par intérim

Dr Zinna BESSA

ANNEXE 3 : LES RTU OCTROYEES PAR L'ANSM

Spécialité pharmaceutique – Indication	Date d'octroi de la RTU	Date de début de la RTU	Date de fin de la RTU
▪**AVASTIN® 25 mg / mL, solution à diluer pour perfusion** *Traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge*	24/06/2015	01/09/2015	NA
▪**CIRCADIN® 2 mg, comprimé à libération prolongée** *Traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans*	08/07/2015	01/10/2015	NA
▪**HEMANGIOL® 3,75 mg / mL, solution buvable** *Traitement des patients pédiatriques atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie, de troubles du rythme, de tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital et du syndrome de Marfan, justifiant d'un traitement par bétabloquant*	17/02/2016	NA	NA
▪**LIORESAL® 10 mg, comprimé sécable** ▪**BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé** *Prescription en première intention dans les deux situations suivantes :* ▪ *Aide au maintien de l'abstinence après sevrage* ▪ *Réduction majeure de la consommation d'alcool*	NC	17/03/2014	NA
▪**LEDERTREXATE® 50 mg / 2 mL, solution injectable** ▪**METHOTREXATE TEVA 10 % (1g / 10 mL), solution injectable** ▪**METHOTREXATE TEVA 10 % (5g / 50 mL), solution injectable** ▪**METHOTREXATE TEVA 2,5 % (50mg / 2 mL), solution injectable** ▪**METHOTREXATE TEVA 2,5 % (500mg / 20 mL), solution injectable** ▪**METHOTREXATE MYLAN 100 mg / mL, solution injectable** ▪**METHOTREXATE MYLAN 25 mg / mL, solution injectable** ▪**METHOTREXATE MYLAN 50 mg / 2 mL, solution injectable** *Traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine*	21/03/2016	31/03/2017	NA
▪**REMICADE® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** *Traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels*	04/07/2014	27/10/2014	NA
▪**ROACTEMRA® 20mg /mL solution à diluer pour perfusion** *Traitement de la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8*	03/04/2014	07/04/2014	19/12/2016
▪**STELARA® 45 mg, solution injectable en flacon** ▪**STELARA® 90 mg, solution injectable en flacon**	20/11/2015	25/11/2015	NA

Traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védoluzimab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements			
▪THALIDOMIDE CELGENE® 50 mg, gélule *Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1ère intention (traitements locaux et colchicine),* *Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2ème ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine),* *Traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II).* *Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.*	05/05/2015	08/06/2015	NA
▪TRUVADA® 200 mg / 245 mg, comprimé pelliculé *Prophylaxie pré-exposition du VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée*	25/11/2015	04/01/2016	28/02/2017
▪UVESTEROL VITAMINE ADEC®, solution buvable *Déficit en vitamines ADEC chez les patients présentant un syndrome de malabsorption en lien notamment avec une cholestase, une insuffisance intestinale ou une insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose :* ▪ *patients ambulatoires à partir de l'âge d'un mois,* ▪ *patients hospitalisés de plus de 2 ans.*	01/02/2017	03/02/2017	NA
▪VELCADE® 1 mg, poudre pour solution injectable **▪VELCADE® 3,5 mg, poudre pour solution injectable** *Traitement de l'Amylose AL non IgM et de la maladie de Randall*	02/03/2015	02/04/2015	NA
▪ISOPTINE® 40 mg, comprimé enrobé **▪ISOPTINE® 120 mg, gélule** **▪ISOPTINE® L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée** **▪VERAPAMIL SANDOZ 120 mg, comprimé enrobé** **▪VERAPAMIL SANDOZ L.P 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée** **▪VERAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé** **▪VERAPAMIL TEVA 120 mg, comprimé pelliculé** **▪VERAPAMIL TEVA L.P. 120 mg, gélule à libération prolongée** **▪VERAPAMIL TEVA L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée** **▪VERAPAMIL MYLAN L.P. 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée** **▪VERAPAMIL MYLAN L.P. 240 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée** **▪VERAPAMIL BIOGARAN L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée** **▪VERAPAMIL EG L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée** **▪VERAPAMIL RATIOPHARM L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée**	03/08/2015	12/10/2015	NA

Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face			
▪XALKORI® 200 mg, gélule **▪XALKORI® 250 mg, gélule** *Traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique*	24/07/2015	27/07/2016	17/03/2017

Source : ANSM (Traitement : Mission) [NC : Non communiqué – NA : Non applicable]

ANNEXE 4 : PRESENTATION SYNTHETIQUE DU PRODUIT TRUVADA®

Dénomination du produit, composition et laboratoire exploitant :

- Nom commercial : TRUVADA®.
- Composition :
  - 200 milligrammes d'emtricitabine (inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase) ;
  - 245 milligrammes de ténofovir disoproxil fumarate (inhibiteur nucléotidique de la reverse transcriptase).
- Laboratoire exploitant : GILEAD Sciences.

Indications thérapeutiques :

- TRUVADA® est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes.
- 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 à haut risque de contamination.

Listes de remboursement :

- Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux[243]
- Liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics[244]
- Liste de rétrocession

Prix :

- PFHT : 347,31 €
- PPTTC : 406,87 €
- PFHT de l'UCD : 11,577 €
- PPTTC de l'UCD : 11,82 €

[243] Premier alinéa de l'article L. 162-17 du CSS.
[244] Article L. 5123-2 du CSP.

ANNEXE 5 : CYCLE DE VIE DU PRODUIT TRUVADA®

Source : EMA

ANNEXE 6 : CENTRES PAR NOMBRE DE SUJETS INCLUS DANS LA RTU

	Statut	Dénomination	Sujets inclus (n=3 403)	Population d'analyse (n= 2 772)	Nombre de médecins actifs	Nombre moyen de sujets par médecin
1	Hôpital	Hôpital Saint Louis (Paris)	578 (17 %)	491 (18 %)	12	[48-49]
2	Hôpital	Hôpital Tenon (Paris)	342 (10 %)	313 (11 %)	3	114
3	CeGIDD non hospitalier	Le 190 – Centre de santé sexuelle (Paris)	287 (8,4 %)	261 (9,4 %)	4	[71-72]
4	Hôpital	Hôpital de la Croix Rousse (Lyon)	258 (7,6 %)	203 (7,3 %)	4	[64-65]
5	CeGIDD hospitalier	Hôpital Saint-Antoine (Paris)	112 (3,3 %)	103 (3,7 %)	6	[18-19]
6	Hôpital	Hôpital l'Archet (Nice)	106 (3,1 %)	86 (3,1 %)	3	[35-36]
7	Hôpital	Hôpital Hôtel Dieu (Paris)	104 (3,1 %)	98 (3,5 %)	4	26
8	Hôpital	Hôpital Bichat (Paris)	98 (2,9 %)	20 (0,7 %)	11	[8-9]
9	Hôpital	Hôpital Pitié Salpetrière (Paris)	90 (2,6 %)	82 (3,0 %)	4	[22-23]
10	Hôpital	Hôtel Dieu (Nantes)	83 (2,4 %)	68 (2,5 %)	5	[16-17]
11	Hôpital	CHU de Montpellier	79 (2,3 %)	76 (2,7 %)	2	[39-40]
12	Hôpital	Hôpital de Tourcoing	78 (2,3 %)	71 (2,6 %)	9	[8-9]
13	Hôpital	Hôpital Européen (Marseille)	60 (1,8 %)	48 (1,7 %)	1	60
14	Hôpital	Cité de la Santé (Toulouse)	47 (1,4 %)	24 (0,9 %)	3	[15-16]
14	Hôpital	Institut Alfred Fournier (Paris)	47 (1,4 %)	43 (1,6 %)	2	[23-24]

16	Hôpital	Hôpital Edouard Herriot (Lyon)	46 (1,4 %)	11 (0,4 %)	1	46
17	Hôpital	Hôpital Pellegrin (Bordeaux)	42 (1,2 %)	41 (1,5 %)	1	42
18	Hôpital	Hôpital Saint André (Bordeaux)	33 (1,0 %)	28 (1,0 %)	4	[8-9]
19	Hôpital	Nouvel hôpital civil (Strasbourg)	32 (0,9 %)	14 (0,5 %)	4	8
19	Hôpital	Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris)	32 (0,9 %)	29 (1,0 %)	3	[10-11]
21	CeGIDD non hospitalier	CeGIDD saint Adrien (Marseille)	30 (0,9 %)	21 (0,8 %)	3	10
21	Hôpital	Hôpital Ambroise Paré (Boulogne Billancourt)	30 (0,9 %)	27 (1,0 %)	4	[7-8]
23	Hôpital	Hôpital intercommunal de Toulon	28 (0,8 %)	27 (1,0 %)	2	14
23	Hôpital	CHU de Rouen	28 (0,8 %)	25 (1,0 %)	3	[9-10]
23	Hôpital	Hôpital Pontchaillou (Rennes)	28 (0,8 %)	19 (0,7 %)	1	28
26	Hôpital	CHU Nancy	27 (0,8 %)	27 (1,0 %)	1	27
27	Hôpital	Hôpital Foch (Suresnes)	25 (0,7 %)	24 (0,9 %)	2	[12-13]
28	CeGIDD non hospitalier	CeGIDD 13 (Marseille)	24 (0,7 %)	3 (0,1 %)	3	8
29	CeGIDD hospitalier	Hôpital Fernand Widal (Paris)	23 (0,7 %)	20 (0,7 %)	1	23
29	Hôpital	Hôpital de la Conception (Marseille)	23 (0,7 %)	1 (0,0 %)	1	23
31	Hôpital	Hôpital Bretonneau (Tours)	21 (0,6 %)	21 (0,8 %)	1	21
32	Hôpital	Hôpital Sainte Marguerite (Marseille)	20 (0,6 %)	6 (0,2 %)	2	10
33	Hôpital	CHU Henri Mondor (Créteil)	19 (0,7 %)	19 (0,7 %)	1	19
34	Hôpital	Hôpital de Hasenrain (Mulhouse)	17 (0,5 %)	16 (0,6 %)	1	17

34	Hôpital	Hôpital intercommunal André Grégoire (Montreuil)	17 (0,5 %)	16 (0,6 %)	1	17
34	Hôpital	CHU Brest	17 (0,5 %)	16 (0,6 %)	3	[5-6]
34	Hôpital	CHU Poitiers	17 (0,5 %)	9 (0,3 %)	1	17
34	CeGIDD non hospitalier	Département 38 (Grenoble)	17 (0,5 %)	15 (0,5 %)	4	[4-5]
34	CeGIDD non hospitalier	Département de Paris	17 (0,5 %)	16 (0,6 %)	4	[4-5]
40	Hôpital	Hôpital de Niort	16 (0,5 %)	13 (0,5 %)	3	[5-6]
40	Hôpital	CHU Besançon	16 (0,5 %)	13 (0,5 %)	2	8
42	Hôpital	Hôpital d'Avignon	15 (0,5 %)	12 (0,4 %)	1	15
43	Hôpital	Hôpital Caremeau (Nîmes)	14 (0,4 %)	14 (0,5 %)	2	7
43	Hôpital	Hôpital Michallon (Grenoble)	14 (0,4 %)	14 (0,5 %)	1	14
43	CeGIDD non hospitalier	Département 13 (Marseille)	14 (0,4 %)	3 (0,1 %)	3	[4-5]
46	Hôpital	Hôpital de Brive	13 (0,4 %)	10 (0,4 %)	1	13
46	Hôpital	Hôpital Avicenne (Bobigny)	13 (0,4 %)	6 (0,2 %)	4	[3-4]
46	Hôpital	Hôpital Saint Joseph (Marseille)	13 (0,4 %)	10 (0,4 %)	2	[6-7]
49	Hôpital	Hôpital Laennec (Quimper)	11 (0,3 %)	8 (0,3 %)	1	11
50	CeGIDD non hospitalier	CeGIDD AIDES (Marseille)	10 (0,3 %)	2 (0,1 %)	4	[2-3]
50	Hôpital	CHU Caen	10 (0,3 %)	9 (0,3 %)	5	2
50	Hôpital	CHU de Saint-Etienne	10 (0,3 %)	10 (0,4 %)	1	10
50	Hôpital	Hôpital Necker (Paris)	10 (0,3 %)	9 (0,3 %)	1	10

54	Hôpital	Hôpital d'Annecy	9 (0,3 %)	8 (0,3 %)	3	3
54	Hôpital	Hôpital de Pau	9 (0,3 %)	8 (0,3 %)	1	9
56	Hôpital	Hôpital Métropole Savoie (Chambéry)	8 (0,2 %)	6 (0,2 %)	3	[2-3]
56	Hôpital	Hôpital Louis Mourier (Colombes)	8 (0,2 %)	3 (0,1 %)	3	[2-3]
58	CeGIDD non hospitalier	Antenne Checkpoint (Paris)	7 (0,2 %)	7 (0,3 %)	2	[3-4]
58	Hôpital	CHU Clermont-Ferrand	7 (0,2 %)	5 (0,2 %)	3	[2-3]
58	Hôpital	CHU Amiens	7 (0,2 %)	5 (0,2 %)	1	7
58	Hôpital	CHU Angers	7 (0,2 %)	3 (0,1 %)	1	7
58	Hôpital	Hôpital Simone Veil (Eaubonne)	7 (0,2 %)	3 (0,1 %)	2	[3-4]
63	Hôpital	Hôpital d'Albi	6 (0,2 %)	4 (0,1 %)	2	3
63	Hôpital	Hôpital d'Alès	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	2	3
63	Hôpital	Hôpital de la côte basque (Bayonne)	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1	6
63	Hôpital	Hôpital de Melun	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1	6
67	Hôpital	Hôpital de Lens	5 (0,1 %)	5 (0,2 %)	2	[2-3]
67	Hôpital	Hôpital de Meaux	5 (0,1 %)	1 (0,0 %)	1	5
67	CeGIDD hospitalier	CHU Dijon	5 (0,1 %)	5 (0,2 %)	2	[2-3]
67	Hôpital	Hôpital Kremlin Bicêtre	5 (0,1 %)	3 (0,1 %)	2	[2-3]
71	CeGIDD non hospitalier	CeGIDD Nîmes	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	2	2
71	Hôpital	Hôpital de Cannes	4 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1	4

71	Hôpital	Hôpital du pays d'Aix (Aix en Provence)	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	2	2
71	Hôpital	Hôpital de Gonesse	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	1	4
71	Hôpital	Hôpital Vendée (La Roche sur Yon)	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	1	4
71	CeGIDD hospitalier	CHR Metz Thionville	4 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1	4
71	Hôpital	CHU Pointe à Pitre	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	2	2
71	Hôpital	CHU de Toulouse	4 (0,1 %)	3 (0,1 %)	3	[1-2]
71	CeGIDD non hospitalier	CMS Belleville (Paris)	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	2	2
71	Hôpital	Hôpital Jean Verdier (Bondy)	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	1	4
71	Hôpital	Hôpital Raymond Poincaré (Garches)	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	1	4
82	Hôpital	Hôpital Alpes Leman (Annemase)	3 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	3
82	CeGIDD hospitalier	Hôpital de Libourne	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1	3
82	Hôpital	Hôpital de Martigues	3 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	3
82	CeGIDD hospitalier	Hôpital de Meulan les mureaux	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	2	[1-2]
82	Hôpital	Hôpital de Valence	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1	3
82	CeGIDD hospitalier	CHU de Limoges	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1	3
82	Hôpital	Hôpital Jean Bernard (Valenciennes)	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1	3
82	Hôpital	Hôpital Louis Constant Fleming (Saint-Martin)	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1	3
82	Hôpital	Hôpital Nord de Marseille	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1	3
82	Hôpital	Hôpital Nord Franche Comté (Belfort)	3 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	3

82	Hôpital	Hôpital du Leman (Thonon)	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1	3
93	Hôpital	Hôpital de Beauvais	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	Hôpital Bretagne Atlantique (Vannes)	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	2	1
93	Hôpital	Hôpital de Dax	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	Hôpital François Quesnay (Mantes la Jolie)	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	Hôpital de Grasse	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	Hôpital Marie-José Treffot (Hyères)	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	Hôpital de Rodez	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	Hôpital de Saint Brieux	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	Hôpital de Soissons	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	CeGIDD hospitalier	Hôpital de Vichy	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	CeGIDD hospitalier	Hôpital de Basse Terre	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	Hôpital intercommunal de Haute Saône (Vesoul)	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	CeGIDD hospitalier	CHU de Poitiers	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	Hôpital	CHU Martinique	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
93	CeGIDD hospitalier	Hôpital d'Angoulême	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	2	1
93	Hôpital	Hôpital Nord-Ouest (Villefranche sur Saône)	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1	2
110	Hôpital	Centre Oncodoc (Béziers)	1 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital d'Aubagne	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1

110	Hôpital	Hôpital de Charleville Mezières	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital de Compiègne-Noyon	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital René Dubos (Pontoise)	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital Sud Francilien (Corbeil-Essonnes)	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital de Tarbes	1 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital de Versailles	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital de Bastia	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	CeGIDD hospitalier	Hôpital intercommunal de Créteil	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital Felix Guyon	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital Saint Pierre (Réunion)	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	CHU de Reims	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Groupe hospitalier MSA Mulhouse	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital Cochin (Paris)	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	CeGIDD hospitalier	Hôpital de la Fontaine (Saint-Denis)	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital Joseph Ducuing (Toulouse)	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1
110	Hôpital	Hôpital Pasteur (Colmar)	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1	1

Source : Rapport final de GILEAD (Traitement : Mission) [En orange : AP-HP]

SIGLES UTILISES

ALD	Affection Longue Durée
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS :	Agence nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ARV :	Antirétroviral(-aux)
CDAG :	Consultations de Dépistage Anonyme et Gratuit du VIH et des hépatites
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention
CE:	Commission européenne
CeGIDD :	Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP :	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIDDIST :	Centre d'Information, de Dépistage et Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles
CNS :	Conseil National du SIDA
CSP :	Code de la Santé Publique
CSS :	Code de la Sécurité Sociale
CSST :	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CT :	Commission de la Transparence
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DGS :	Direction Générale de la Santé
DSS :	Direction de la Sécurité Sociale
EMA :	European Medicines Agency
FDA :	Food and Drug Administration
FIR :	Fonds d'Intervention Régional
HAS :	Haute Autorité de Santé
HSH :	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

IC :	Intervalle de Confiance
INCa :	Institut National du Cancer
IST :	Infections Sexuellement Transmissibles
IVG :	Interruption Volontaire de Grossesse
JORF :	Journal Officiel de la République Française
NIH :	National Institutes of Health
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PEP :	Prophylaxie Post Exposition
PFHT :	Prix Fabricant Hors Taxes
PH :	Prescription Hospitalière
PIH :	Prescription Initiale Hospitalière
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNDS :	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PrEP :	Prophylaxie Pré-exposition
TasP :	Treatment as Prevention
TAF :	Ténofovir Alafénamide
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SIDA :	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SIV :	Simian Immunodeficiency Virus
SMR :	Service Médical Rendu
SNIIRAM :	Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie
UCD :	Unité Commune de Dispensation
UDI :	Utilisateurs de Drogues par Injection
UNCAM :	Union National des Caisses d'Assurance Maladie
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine