

Protocoles 45

Le bulletin d'information thérapeutique pour les malades

Décembre 2006

Édito

L'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples séropositifs hétérosexuels traverse une zone de turbulences. Grande revendication des associations de malades, cette technique, autorisée par un arrêté du 10 mai 2001, permet à des couples dont l'un des membres au moins est séropositif/VE au VIH, et/ou coinfecté/E (hépatites) de donner naissance à des enfants séronégatif/VEs. Pratiquée par une dizaine de centres en France métropolitaine, cette AMP un peu particulière (dite « en contexte viral ») est une réussite puisqu'elle a permis de donner naissance à 500 enfants. Nous avons pourtant récemment craint pour la pérennité de cette activité au sein du CHU de Cochin (Paris), du fait du départ prévu de médecins très impliqués dans son centre. Lors d'une réunion tenue le 12 décembre dernier, la direction de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et celle du CHU de Cochin se sont engagées à ce que l'activité d'AMP en contexte viral ne subisse ni arrêt ni ralentissement dans les années à venir (il est même question que le nombre de couples pris en charge augmente) et nous ont certifié qu'il n'existait pas de volonté de rationnement des moyens accordés à ce dispositif. Dont acte. Nous sommes assez confiant/Es car ces propositions sont le signe que, comme en 2001, la prise en compte de leur intérêt pourra permettre aux malades et aux séropositif/VEs vivant en France de bénéficier de la meilleure prise en charge en vigueur Europe. Nous serons, bien entendu, extrêmement vigilant/Es à ce que ces déclarations d'intention se traduisent en actes et attentifs à leur mise en oeuvre effective et aux modalités de leur application. Nous sommes en revanche très inquiet/Es concernant le centre du Groupe hospitalier Pellegrin de Bordeaux. Alors que cet hôpital a reçu, ces dernières années, les fonds nécessaires à sa mise en place, il n'a toujours pas entrepris les démarches destinées à l'ouverture d'un centre. Avec AIDES et le groupe interassociatif TRT-5, nous avons réclamé à la direction de l'hôpital, à la fin du mois de novembre, des explications sur cette inertie. Si nos questions n'ont, à ce jour, pas reçu de réponse, nous resterons mobilisé/Es dans les prochaines semaines. À l'inverse, la dynamique qui s'est récemment engagée en vue d'améliorer le dispositif dans les Départements français d'Amérique (Guadeloupe, Guyane et Martinique) constitue un motif de réjouissance. Les organisateurs des « Journées Inter COREVIH DFA », tenues en octobre dernier à Saint-Martin (Guadeloupe), avaient chamboulé, à notre demande, leur programme afin que cette question essentielle puisse y être abordée. Alors qu'aucune structure locale n'est en mesure de les en faire bénéficier, il a été montré qu'il existait une forte demande potentielle d'AMP de la part des couples concernés, puisque 25 % d'entre eux ont eu un enfant après le diagnostic du VIH et que 20 % des femmes séropositives en âge de procréer expriment un désir d'enfant (enquête ANRS VESPA). À l'initiative de Sidaction, une réunion entre les acteurs concernés (Agence régionale de l'hospitalisation, médecins, associations, ministère de la Santé) devrait déboucher sur le projet de création d'un centre en Guadeloupe. Si celui-ci voie le jour ce ne sera pas avant l'horizon de 2008 et il pourrait éviter aux couples concernés de se rendre à Paris pour bénéficier de l'AMP – bien évidemment, il profitera aux séropositif/VEs des trois départements. Nous souhaitons à touTEs les séropositif/VEs qui le souhaitent de pouvoir mener à bien, en 2007, leur projet parental. Nous souhaitons à tous nos lecteurs et lectrices et à touTEs les séropositif/VEs une année d'activisme, de victoires militantes, de découvertes scientifiques et de succès thérapeutiques.

* La liste complète de ces centres est disponibles en ligne : www.actupparis.org/article2840.html

Protocoles est le bulletin d'information thérapeutique pour les malades réalisé par les membres de Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

Directeurs de publication :
Hugues Fischer - Emmanuel Chateau.

Rédactrice en chef :
Claire Vannier publications@actupparis.org

Ont participé au numéro :
Nicolas Auzeil, François Berdougo, Maryvonne Molina, Catherine Palmer-Kapusta, Alice Meier Oehlke, Stéphane Pasquay, Mikhaël Quilliou, Gérald Sanchez, Gordon Tucker, Claire Vannier.

Icono :
Claire Vannier - Rémi Vannier.

Imprimerie :
Autographes 2, 10^{bis} rue bisson, Paris X^{ème}.

Tirage : 15.000 exemplaires

Avec le soutien de l'ANRS, la DGS et Sidaction.

Sommaire

Bases	2
ANRS 131	3
Essais Penta	5
Biojector®	6
Agenda	8
Retour de Glasgow	9
Vaccin anti-HPV	14
Marqueur de fibrose	25
Brèves	31
Zap dentaire	32
Tableau	34
Médias	36

Conseils de lecture

Essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur RICE principal. La liste des différents centres qui recrutent à Paris comme en province peut vous être communiquée par téléphone au 01 49 29 44 75, les lundi, mardi, jeudi et vendredi de 14h00 à 19h00.

Réfléchir

La loi oblige les investigateur RICEs des essais à fournir aux participantEs une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé qu'ils doivent obligatoirement signer avant de participer à un essai. Vous pouvez l'emporter avec vous et prendre le temps qu'il faut pour réfléchir avant de le signer. Il est possible de demander conseil auprès d'unE autre médecin, de votre entourage ou d'une association.

Adhésion au traitement

Il est important que vous demandiez à votre médecin quels sont les effets secondaires que vous risquez de ressentir et les contraintes de prise des traitements proposés dans un essai. En effet - et c'est particulièrement important avec les inhibiteurs de protéase - il est indispensable de suivre son traitement en respectant rigoureusement les doses et les horaires de prise pour éviter au maximum les risques de résistances, voire d'échec, qui surviennent lorsque ces conditions ne sont pas remplies. De même, ne réduisez pas les doses et n'arrêtez pas votre traitement, ne serait-ce que pour une seule journée, sans en parler avec votre médecin.

Bilans

Nous vous conseillons de demander systématiquement une photocopie de vos résultats de charge virale et de CD4 et de les conserver pour garder une trace précise de votre histoire au cas où vous seriez amené à consulter d'autres médecins.

Résultats complets

Les résultats de l'essai auquel vous aurez participé devront vous être communiqués par les investigateur RICEs. Il leur sera peut-être difficile de préciser au moment de l'inclusion dans l'essai quand ces informations seront disponibles. En effet, la durée totale de l'essai et son analyse peuvent varier, notamment en fonction du rythme des inclusions.

Développement

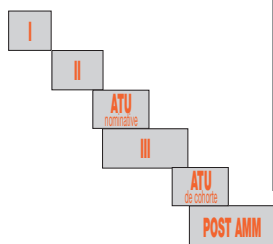
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses optimales, c'est la phase II. Enfin la partie précédant l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) correspond à des essais comparatifs pour évaluer au mieux les effets secondaires, c'est la phase III. Chacune de ces phases s'enchaînent les unes aux autres avant que le produit ne soit commercialisé. Mais l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) permet aux malades d'avoir un accès précoce au médicament. Une ATU nominative est demandée par unE clinicienNE pour unE patientE. L'ATU de cohorte est donnée à un groupe de patients qui répondent aux critères d'un protocole.

Au préalable

Avant d'entrer dans un essai, il est important de bien réfléchir. N'hésitez pas à poser toutes vos questions à votre médecin ou à l'investigateur RICE, ne laissez subsister aucun doute, votre décision n'en sera que mieux éclairée. Quelques points notamment doivent être éclaircis, avant d'accepter ou de refuser l'entrée dans un essai. L'essai prévoit-il des actes invasifs (biopsie, endoscopie, prélèvement, prise de cheveux, fibroscopie, ponction lombaire, etc.) ? Ces actes peuvent prendre du temps, provoquer des douleurs ou être éprouvants. Mieux vaut en être averti avant. Les examens nécessitent-ils d'être à jeun ? Dans ce cas, vérifier que cela ne fasse pas sauter une prise de votre traitement. En cas de prélèvements de sang importants (plus de 7 tubes, soit environ 40 ml) serai-je prévenu au préalable ? Il est important de le savoir afin de pouvoir vous restaurer avant. En cas d'effets secondaires dus à l'essai (actes, examens ou traitements), des traitements sont-ils prévus ? Une panoplie de médicaments anti-effets secondaires existe (douleur, nausées, diarrhées, etc.), vous pouvez l'exiger.

Frais, organisation

La participation à un essai vous permet de bénéficier de quelques avantages : remboursements de frais de transport (défraiement) ; bonnes conditions de soins (ambulance avec position allongée après une ponction lombaire, salle d'attente correcte, nourriture en quantité suffisante et de bonne qualité).



"Pour participer à cet essai, vous devez avoir reçu et lu la notice d'information patient"

ANRS 131

RECHERCHE PUBLIQUE

Les mots avec astérisque sont définis au verso.

Essai de phase I/II du traitement des lymphomes non hodgkiniens associés au VIH à l'aide d'une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches périphériques CD34+ sélectionnées ou non, chez des personnes en 1^{ère} ou 2^{ème} rémission.

Qui peut participer à cet essai ?

Des séropositifs, sous traitement antirétroviral ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml et un taux de CD4 supérieur à 100/mm³, présentant un LNH. Le lymphome doit être qualifié à grandes cellules (prouvé par histologie), en 1^{ère} rémission, mais caractérisé par des facteurs de mauvais pronostic ou même en 2^{ème} rémission.

Quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif principal est de vérifier la faisabilité et la tolérance clinique, après irradiation, d'une autogreffe de cellules souches* hématopoïétiques périphériques (CSP) CD34+ sélectionnées ou non chez des personnes infectées par le VIH et atteintes d'un LNH en 1^{ère} ou en 2^{ème} rémission complète après traitement par chimiothérapie.

Les objectifs secondaires sont : étudier le réservoir viral des CSP CD34+ ; suivre l'évolution de cet ADN proviral après la greffe, par rapport à sa valeur antérieure ; étudier la reconstitution du compartiment lymphocytaire T et la fonction immunologique après autogreffe ; suivre l'évolution de la maladie lymphomateuse jusqu'à la fin de l'étude.

Quels sont les critères d'évaluation ?

Le critère principal d'évaluation est la mesure de la tolérance clinique (définie comme l'absence d'évènements indésirables de grade III ou IV*) de cette stratégie d'intensification thérapeutique*.

Les critères secondaires sont l'évaluation virologique et immunologique des participants, l'évaluation de la durée de l'aplasie* et l'évolution du lymphome.

Selon l'échelle des évènements indésirables de l'ANRS

Comment se déroule l'essai ?

Il s'agit d'une étude multicentrique (10 centres), non randomisée* qui doit inclure 15 personnes, la durée de l'essai est de 16 mois.

L'essai se déroule en 3 phases (détaillé au verso).

La première phase commence par 4 injections de facteurs de croissance des globules blancs puis par le prélèvement sanguins qui permettra d'obtenir les cellules souches hématopoïétiques périphériques qui seront transplantées.

La deuxième phase a lieu 1 à 4 semaines après, pour l'injection des cellules prélevées et sera suivie par 10 à 15 jours d'hospitalisation en chambre stérile.

La troisième phase est le suivi des participants et dure de la 2^{ème} à la 60^{ème} semaine.

Qui contacter pour rentrer dans cet essai ?

Investigateurs coordonnateurs :

- Pr Jean-Paul Vernant, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris XIII, Tel : 01 42 16 28 23
- Pr Yves Lévy, Hôpital Henri Mondor, Créteil, Tel : 01 49 81 24 55.

Permanence d'Act Up :
lundi, mardi, jeudi, vendredi, de 9h à
12h au 01 49 29 44 82

Notre avis

Jusque-là, les équipes de recherche n'ont pas vraiment osé prendre en compte cette pathologie associée au VIH. Cet essai a attendu près d'un an pour pouvoir débiter ses inclusions, les autorisations de l'AFSSaPS et de la commission de thérapie cellulaire étant obligatoires. Il s'agit d'un essai lourd, certes, mais combien nécessaire car il s'adresse à des personnes en prise à une pathologie qui ne leur laisse pas vraiment le choix, en terme de possibilité thérapeutique dans un champ où il y en a bien peu. Un accompagnement psychologique est nécessaire.

Pour mieux comprendre

L'essai ANRS 131 veut évaluer la faisabilité et la tolérance clinique et biologique d'une procédure d'intensification thérapeutique des lymphomes non hodgkiniens liés au VIH.

Le traitement des lymphomes graves chez les personnes non infectées par le VIH a fait beaucoup de progrès depuis plusieurs années et a permis une meilleure prévention des rechutes grâce à un traitement intensif tel qu'il est proposé dans cet essai. Les lymphomes sont plus fréquents et souvent plus graves dans la population séropositive. Aussi, pour rendre l'évolution de cette maladie plus favorable, un traitement lourd et souvent difficile à supporter peut être proposé. Pour prévenir les complications de cette intensification de traitement (en particulier la baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes), on aura donc recours à une autogreffe de cellules souches CD34+ (cellules hématopoïétiques ayant la possibilité de donner naissance à l'ensemble des cellules du sang) après la chimiothérapie et l'irradiation permettant ainsi un retour à une immunité convenable.

Le déroulement

L'essai débute par 4 injections de facteurs de croissance de globules blancs à raison d'une injection par jour, afin de maximiser les chances d'obtenir un nombre suffisant de cellules. Le prélèvement des cellules souches sera alors effectué par cytophérèse* à partir d'un prélèvement sanguin. Pour obtenir la quantité nécessaire de cellules souches, 2 à 4 cytophèreses pourront être réalisées.

La deuxième phase se déroulera 1 à 4 semaines après le recueil des CD34+. Elle correspond à une hospitalisation en secteur stérile durant 10 à 15 jours. A J-2 une perfusion d'Alkérán (Melphalan) à 140mg/m², utilisé habituellement en chimiothérapie, puis à J-1 une irradiation corporelle selon une procédure habituellement pratiquée lors des traitements par greffe seront réalisées. Le jour de la greffe (J0), une transfusion des CD34+ (ré-injection du greffon) sera effectuée, suivie d'une hospitalisation en chambre stérile pendant 10 à 15 jours.

Un autre schéma peut être proposé si l'état de santé du participant n'est pas suffisamment bon à J-4, J-3, J-2 irradiation corporelle fractionnée, à doses moins intenses. A J-1 perfusion d'Alkérán, à J-0 ré-injection du greffon.

La troisième phase se déroule de la 2^{ème} semaine à la 60^{ème}, elle correspond au suivi des participants, avec détermination virologique (taux d'ADN proviral), évaluation de la tolérance clinique et biologique et de la reconstitution immunitaire.

Glossaire

Aplasie : insuffisance du développement de cellules (sanguines) ou d'un tissu, éventuellement réversible.

Autogreffe : transfert d'un élément (tissu, cellules) à un même organisme.

Cellules souches : cellules hématopoïétiques capables de donner naissance aux éléments des lignées érythroblastiques (globules rouges), granulocytaires (globules blancs) et plaquettaires.

Chimiothérapie : terme employé pour désigner tout traitement par un agent chimique (en particulier les médicaments).

Lymphome : terme désignant les proliférations malignes des lignées lymphocytaires ou histiocytaires. Parmi les lymphomes, on distingue d'une part la maladie d'Hodgkin, d'autre part les lymphomes non hodgkiniens (LNH).

Radiothérapie ou curiethérapie : usage thérapeutique des rayonnements ionisants à partir de sources contenant un isotope radioactif.

C'est-à-dire par une machine qui filtre et collecte les CSP

Les essais Penta

Les essais PENTA existent depuis 1992 et concernent les enfants. Ils sont initiés et conduits par le Paediatric European Network for Treatment of AIDS* (PENTA). Retour sur des essais intéressants qui ne provoquent pourtant pas l'enthousiasme des équipes de recherche françaises.

Ce groupe implique l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni, il est financé par l'Union européenne. L'INSERM SC10 est un des membres fondateurs de PENTA et l'ANRS le représentant du promoteur des essais réalisés en France.

Depuis qu'ils existent, ces essais ont concerné près de 1 000 enfants. Ils ont permis d'évaluer les premières trithérapies chez l'enfant (PENTA 5, voir Protocoles n°4), les traitements précoces chez des enfants de moins de 3 mois (PENTA 7, voir Protocoles n°7), des études de pharmacocinétique (PENTA 15, voir Protocoles n°44), ainsi que des interruptions de traitement* (PENTA 11, voir Protocoles n°37).

Bien que ces études soient essentielles, force est de constater qu'elles ne suscitent pas assez l'intérêt du corps médical. Nous en voulons pour preuve le nombre insuffisant d'enfants recrutés en France dans ces essais ; nombre parfois très inférieur au chiffre souhaité, le nombre d'enfants étant calculé en fonction de la réponse attendue. Bien sûr, dans notre beau pays, nous avons heureusement peu de nouveaux-nés et d'enfants infectés, reste que les équipes hospitalières pédiatriques semblent peu mobilisées.

Le groupe PENTA réfléchit actuellement à un certain nombre de projets visant notamment à l'évaluation d'une simplification de traitement par une monothérapie de lopinavir/ritonavir (PENTA 17), à une détermination de la pharmacocinétique du lopinavir/ritonavir en une ou deux prises par jour (PENTA 18). PENTA 10 a pour but d'évaluer l'utilisation de l'IL-2 chez l'enfant et sera peut-être réalisable malgré le retrait du laboratoire Chiron. Enfin une étude de « simplification du traitement » pour les adolescents est actuellement en projet.

L'équipe européenne PENTA réfléchit aussi à la problématique des « formulations pédiatriques » des antirétroviraux auprès des industriels. L'extension du réseau vers d'autres pays et continents est déjà une réalité : Pologne, Ukraine, Thaïlande, Amérique latine, Afrique. La mise en place des cohortes, afin de suivre spécifiquement les adolescents séropositifs est en cours d'élaboration. Le groupe PENTA réalise une formation sur l'infection VIH en pédiatrie. La Roumanie, l'Angleterre et l'Italie ont déjà bénéficié de ce cours qui se déroulera au Cameroun en janvier 2007 et ultérieurement en France. Il est destiné aux pédiatres et plus largement à l'ensemble du personnel impliqué dans la prise en charge de l'infection à VIH chez l'enfant. L'ANRS, en particulier l'AC5, souhaite à l'avenir être davantage associée à l'élaboration des projets PENTA, ce qui n'est pas le cas actuellement.

INSERM

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale a pour mission de :

- contribuer à mieux connaître la santé de l'homme en favorisant les interfaces entre recherche fondamentale, recherches médicales (cognitive et clinique), et recherche en santé publique.
- assurer le transfert et la diffusion des connaissances et du savoir-faire.
- valoriser ces résultats dans les domaines de l'application clinique, industrielle et en santé publique.

Réseau pédiatrique européen pour le traitement du sida en français

Après une suspension en raison des résultats de SMART, l'essai a repris ses inclusions qui viennent de se terminer avec 106 enfants inclus.

Pour plus d'information :
<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.html>

Protocoles n°45 - page 5
www.actupparis.org/article2828.html

Penta

Quand Roche met la pression

Le Fuzéon[®], seul inhibiteur de fusion disponible actuellement sur le marché des antirétroviraux va peut-être connaître une petite révolution.

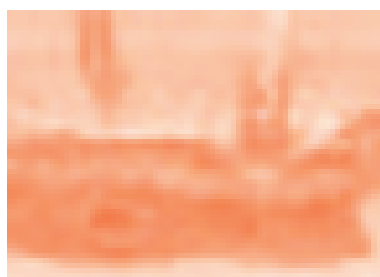
Le T-20 a été l'objet de vives tensions en 2002, entre les malades et le laboratoire Roche, propriétaire de ce médicament. À l'époque, Roche souhaitait un lancement mondial de son produit (entendons par là accessible aux pays industrialisés riches). La version officielle était de ne pas privilégier les malades européens au détriment des malades des USA et inversement. Le lancement mondial a donc eu lieu, la montée de capitalisation boursière de Roche également. Le 27 mai 2003, une autorisation de mise sur le marché (AMM) était promulguée en France. Nous découvrons alors cette nouvelle molécule se présentant sous une forme galénique particulière, celle d'un produit injectable. Le Fuzéon[®] est la seule molécule qui permet d'inhiber l'entrée du VIH dans la cellule en bloquant la fusion des membranes virales et cellulaires. Là où les autres bloquent la réplication dans la cellule, lui empêche le virus d'y pénétrer.

Le Fuzéon[®] doit être injecté deux fois par jour par voie sous-cutanée. Chaque dose est de 90 mg (soit 1 ml). L'injection du Fuzéon[®] peut provoquer des démangeaisons, des rougeurs, des douleurs et un durcissement de la peau (nodules ou petites boules) au niveau des points d'injection, dans les bras, le ventre ou les cuisses.

L'autre difficulté du Fuzéon[®] tient dans sa préparation. Il est nécessaire de mélanger le flacon de poudre avec de l'eau stérile. Là encore la chose n'est pas simple. Il faut respecter la dose précise d'eau (1,1 ml) et faire bien attention de ne pas produire de mousse dans le flacon.

Cependant, gardons à l'esprit que le médicament est très efficace. De plus, certaines personnes ont très peu d'effets secondaires, et ce, même au niveau des points d'injection (après massage, la diffusion se fait très bien). Mais l'injection effraie et pose des problèmes de confidentialité lorsque l'entourage (privé et/ou professionnel) ne connaît pas le statut sérologique de la personne.

En novembre 2006, à Glasgow, au 8^{ème} congrès international des médicaments et des thérapies contre l'infection à VIH, le laboratoire Roche a communiqué sur un nouveau mode de prise* du T-20 : le Biojector[®]. Un petit joujou de 22 cm qui permettrait une diffusion dans l'organisme sans injection. Le procédé repose sur une pression



Etude prospective sur la réaction aux sites de diffusion et sur la qualité de vie des patients ayant utilisé le Biojector[®] en comparaison avec les injections.

suffisamment forte pour permettre une diffusion à travers la peau. Il semblerait que le produit diffuse également mieux car ce nouveau mode d'administration ne provoque pas l'apparition de petite boule au point d'injection, puisqu'il n'y a plus d'injection.

Une étude espagnole, menée sur 258 malades, vient confirmer l'étude préliminaire menée au Canada sur 32 malades, de novembre 2004 à janvier 2005.

Nous ne disposons pas actuellement de toutes les données de l'étude espagnole, financée par Roche. Il nous est donc impossible d'avoir une idée claire, mais les conclusions indiquent que l'efficacité du produit n'a pas été altérée et que les malades sont globalement satisfaits de cette nouvelle technique. Nous sommes en discussion avec le laboratoire Roche pour obtenir des détails sur cette étude et avoir un maximum d'informations en cas d'efficacité du procédé pour sa disponibilité en France.

L'arrivée de Biojector® était prévue dans un premier temps pour début 2007, comme annoncé par une infectiologue lors d'une RéPI*. Le TRT-5 a ensuite entendu parlé d'une sortie au printemps 2007. Nos contacts avec Roche ne nous permettent pas de donner une date plus précise.

Le souci qui expliquerait ces délais supplémentaires vient de l'essai mené à Vancouver : lorsque le T-20 est diffusé par Biojector® près d'une articulation ou d'un faisceau de nerfs, il pourrait provoquer des douleurs et des sensations d'engourdissement. L'efficacité du médicament ne serait pas remise en cause, mais la FDA (Agence américaine du médicament) a demandé une étude complémentaire pour vérifier son innocuité.

Si le Biojector®, comme dispositif de santé n'exige, pour pouvoir être distribué, de procédure de marquage de la Communauté Européenne (dépôt de brevet simple), en revanche, son utilisation pour le Fuzéon® nécessite une modification de son AMM auprès de l'AFSSaPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Le laboratoire attend la validation de la FDA pour déposer ses demandes en France et en Europe. Il y a donc deux étapes préalables à l'arrivée du Biojector® en France : d'abord la validation du procédé d'administration, puis la validation du procédé appliqué au Fuzéon®.

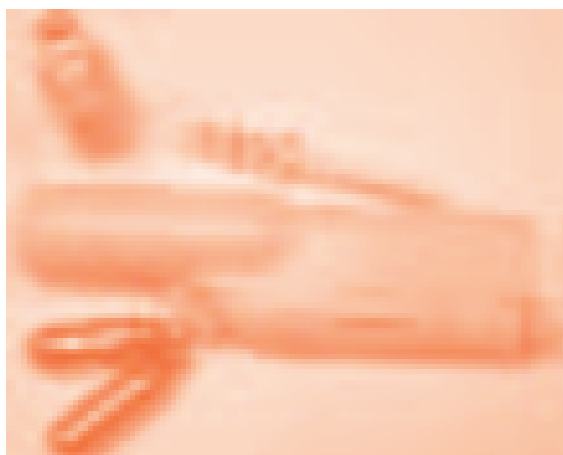
Deux autres éléments sont à prendre en compte : qui se chargera de la distribution et qui évaluera le remboursement ? Sur ces deux points, le laboratoire Roche a pour l'instant des réponses verbales. Il affirme qu'il prendra à sa charge la fourniture du dispositif pour le malade et que l'ensemble ne devrait donc pas faire l'objet d'un remboursement. Si c'est le cas, nous gagnerons au moins 6 mois pour l'accès effectif à cette nouvelle formule. Mais nous restons perplexes devant cette magnanimité.

De plus, Roche a établi un partenariat avec la firme qui produit le Biojector®. Les ampoules ne seront pas entièrement préparées, mais cette nouvelle présentation d'injection devrait simplifier la préparation du mélange.

Notre intérêt rejoint celui de Roche : faciliter au mieux un accès le plus rapide possible du Biojector® en France et dans les DOM-TOM. C'est pourquoi nous suivrons l'évolution de ce dossier tant sur les engagements du laboratoire Roche que sur le versant scientifique de l'efficacité du T-20 administré par le Biojector®.



Retour de Toronto point sur les nouvelles molécules RéPI organisée par Act Up-Toulouse le 8 novembre 2006



Rendez-vous

Transplantation : le pari

La 62^{ème} Réunion Publique d'Information aura lieu le mercredi 24 janvier 2007 de 19 à 22 heures et portera sur la problématique des transplantations pour les co-infectés VIH-hépatites. Depuis 2001, l'essai ANRS Thevic a permis de réaliser les premières transplantations hépatiques pour des co-infectés VIH/hépatites. Vu l'augmentation de plus en plus rapide du nombre de cirrhoses chez les 40 000 co-infectés en France, ces deux épidémies vont faire augmenter dans les 3 ans le recours à une transplantation. Pourquoi une telle explosion ? Comment répondre à ces urgences malgré le manque de greffons ? Les résultats obtenus ont permis de sauver des malades qui ne pensaient pouvoir s'offrir une telle survie. Contrairement à 2001, où les co-infectés VIH/VHB étaient au centre des inquiétudes, aujourd'hui ce sont les cirrhoses VIH/VHC qui posent de sérieux problèmes à cause de la ré-infection du greffon et de la lourdeur du traitement de référence. Quels sont, en détail, les résultats des opérations réalisées ? Une transplantation oblige à l'observance draconienne de nombreux traitements lourds et contraignants : immunosuppresseurs et corticoïdes, antirétroviraux contre le VIH, antiviraux contre l'hépatite B ou C. Ce genre d'opération chirurgicale nécessite une information éclairée et un consentement volontaire, notamment face aux enjeux psychologiques. Pour les co-infectés confrontés à la pénurie de greffons, le recours à des donneurs vivants est devenu possible grâce à la nouvelle loi de bioéthique. Comment préparer la discussion pour cette décision, tant du donneur que du receveur ? Qu'en est-il de l'accompagnement et de l'éducation thérapeutique ?

Pour nous répondre nous accueillerons l'équipe du centre hépatobiliaire (CHB) de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif : avec le professeur Didier Samuel, hépatologue chef de service, viendront un autre hépatologue et une coordinatrice de transplantation.

Les RéPI se déroulent au Centre Wallonie Bruxelles, 46 rue Quincampoix - Paris IV^{ème} Métro : Châtelet Les Halles ou Rambuteau. Les comptes-rendus des Répis sont disponibles au format PDF sur notre site : www.actupparis.org/rubrique53.html

Calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le jeudi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les 11 et 25 janvier, 8 et 22 février, 8 et 22 mars. Une permanence téléphonique est assurée tous les lundi, mardi, jeudi et vendredi de 9h à 12h, au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : traitements@actupparis.org Les prochaines RéPI prévues pour le 1^{er} semestre 2007 porteront sur les problèmes liés à la transplantation, aux femmes et à la qualité de vie. Elles se dérouleront au Centre Wallonie-Bruxelles, 46 rue Quincampoix, Paris IV^{ème}. Toutes celles passées font l'objet d'un compte-rendu que vous pouvez demander à notre coordinateur Traitements & Recherche.

Vous pouvez rejoindre l'association chaque mardi à 19h à l'amphithéâtre des Loges à l'Ecole nationale des Beaux-Arts, 14 rue Bonaparte, dans le VI^{ème}.



8^{ème}
conférence
écossaise

Drug therapy in HIV infection

Du 12 au 16 novembre 2006 deux membres de la commission traitements & recherche suivaient les présentations du 8^{ème} congrès sur les traitements dans l'infection à VIH qui se déroulait comme tous les deux ans à Glasgow, en Écosse. Petit tour d'horizon de ce qui a attiré notre attention.

Criminalisation

Cette petite conférence réunit un peu plus de 3 000 personnes, présente l'avantage de ne pas placer les sessions en concurrence. Toutes les présentations avaient lieu dans l'amphithéâtre central ; à l'unique exception, de celle qui proposait un état des lieux de la criminalisation de la transmission du VIH, programmée en même temps qu'une autre session le dimanche matin. Ce type de condamnation se multiplie partout dans le monde. Cette rigueur judiciaire est inquiétante : en Europe, sur 45 pays, 36 ont légiféré contre la transmission, et 21 présentent des lois très contraignantes ; les peines allant de 1 à plus de 30 ans de prisons, pour une moyenne située entre 1 et 10 ans. Seule l'Allemagne a fait marche arrière en juin 2005 en admettant qu'une législation spécifique sur le VIH desservait les efforts de santé publique. Car, en effet, un tel cadre juridique laisse un faux sentiment de sécurité (« *c'est punissable, donc mon partenaire ne prendra pas le risque de me contaminer* ») et provoque par la même occasion une baisse des dépistages (« *je ne connais pas mon statut donc on ne pourra pas m'accuser de transmission volontaire ou d'empoisonnement* »).

Une des présentations intitulée « pourquoi la loi de criminalisation est mauvaise pour votre santé » en énumérait les principales raisons :

- Une loi ne peut gérer la complexité des cas : transmission sexuelle, partenaires informés, mensonges, ignorance du statut, rupture du préservatif, transmission de la mère à l'enfant, etc...
- L'impact est négatif sur la question de la responsabilité partagée, même si ce concept a des limites évidentes, notamment au sein des couples.
- Comment s'intègre l'utilisation du préservatif dans un cadre législatif ?
- Les conditions de détention ne permettent pas une prise en charge médicale efficace de l'infection à VIH.
- Il n'existe pas de principe de punition égale pour des situations égales.

Cette criminalisation symbolise l'échec de la société à reconnaître la nature profonde de cette maladie, et celui gouvernements à investir dans la santé publique et le bien être des citoyens. Elle traduit la volonté d'imposer des valeurs morales à la majorité. La transmission du VIH relève en réalité de la responsabilité partagée et de la responsabilité collective. Les résultats de l'enquête Vespa

rappellent que les transmissions sont beaucoup plus rares chez les personnes qui se savent séropositives que chez celles qui ignorent leur statut. Un argument qui contrecarre les bien-pensants avides d'enfermer tous ces empoisonneurs potentiels.

En Angleterre, un jugement a provoqué effroi et stupeur : le fait que l'accusé ait utilisé un préservatif fut un argument à sa charge ; pour la partie adverse, cela signifiait qu'il pouvait se savoir potentiellement contaminant... C'est absurde.

Les femmes

La conférence de Glasgow a également permis d'obtenir quelques réponses sur la question des femmes.

- En général, les femmes sont moins sujettes à des élévations de triglycérides que les hommes (7 % contre 25 %). Une étude allemande a voulu tester ces différences sur les personnes séropositives, et a comparé les taux de triglycérides de 163 femmes séropositives et 467 hommes séropositifs. Résultat : les femmes séropositives, sous antirétroviraux et naïves de traitement ont des taux de triglycérides plus élevés que les femmes séronégatives (20,4 % et 29,7 % versus 7 %) ; il existe également des différences significatives sur les taux de cholestérol HDL, mais pas pour le cholestérol LDL ; les femmes séropositives sous traitement ont, par ailleurs, des taux de triglycérides plus bas que les hommes séropositifs.

- En parallèle, une étude espagnole évaluait les facteurs de risque cardio-vasculaires sur les 548 femmes de la cohorte Vach (3500 participants) : les femmes séropositives présenteraient un risque plus élevé que la population générale de développer des problèmes coronaires, mais plus faible que les hommes séropositifs. Près de 9 % des femmes se positionne dans la première catégorie en termes de risques cardio-vasculaires. De plus, une autre présentation rappelait que, chez les femmes, le risque de développer des problèmes cardio-vasculaires augmente fortement après 5 ans de traitement, pour alors rejoindre celui des hommes ; alors qu'auparavant, sans traitement, il en est très éloigné (grâce à la protection naturelle qu'ont les femmes, jusqu'à la ménopause, contre les problèmes cardio-vasculaire).

- Par contre, une petite étude qui comparait 9 hommes et 11 femmes sur le métabolisme* du Kalétra en prise quotidienne n'indique aucune différence significative entre les sexes.

L'une de nos revendications concernant les femmes porte sur les interactions entre pilule contraceptive et antirétroviraux. Sur ce sujet, un poster a été présenté par une équipe belge qui a étudié chez une trentaine de femmes séronégatives, les interactions entre le TMC 125 et la pilule contraceptive Ortho-Novum®. Les deux molécules testées utilisent les mêmes cytochromes pour être métabolisées. Le but de cette étude était de voir si l'une pouvait interagir avec l'autre et vice versa. Les participantes ont pris la pilule pendant 3 cycles de 28 jours et le TMC 125 a été pris pendant les 15 premiers jours du 3^{ème} cycle. Les analyses ont montré que le TMC 125 n'interagit pas avec la pilule contraceptive ; sa concentration ayant certes légèrement augmenté par rapport aux résultats obtenus sur des hommes, mais sans conséquence clinique. On note cependant l'incidence plus élevée de rash chez les participantes séronégatives par rapport aux séropositives. Les chercheurs rappellent également qu'une prescription simultanée des molécules est possible sans changement de dose.

Par ailleurs, on sait depuis longtemps que les femmes ont des charges virales plus basses que celles des hommes, surtout si elles ont beaucoup de CD4. Il est donc important de surveiller attentivement leur charge virale qui, avec le temps, rejoint celle des hommes malgré leur taux de CD4 plus élevé.

Enfin, une équipe espagnole qui étudiait les conséquences des thérapies hautement actives sur des femmes ayant des problèmes de fertilité (14 étant séropositives et 10 séronégatives) a conclu que les ovocytes des femmes séropositives sous traitement présentent un ADN mitochondrial* affaibli ; ce qui pourrait expliquer cette baisse de la fertilité. Cette première et unique étude mérite d'être approfondie.

Ensemble des réactions biochimiques catalysées par des enzymes spécifiques et aboutissant à la synthèse (anabolisme) ou à la dégradation (catabolisme) de molécules biologiques.

La fécondabilité d'un ovocyte humain est associée à la quantité d'ADN présent dans les mitochondries

Effets secondaires

Plusieurs sessions de plénière ont fait l'état des lieux de pathologies associées au VIH : problèmes cardio-vasculaires, rénaux, de diabète, de répartition des graisses, co-infection VIH/hépatite.

Les problèmes des reins sont l'objet de plus en plus de présentations, tant en posters qu'en session plénière. Les recommandations reposent sur une surveillance attentive notamment par le contrôle du métabolisme et de la pression artérielle, car les problèmes rénaux touchent beaucoup de séropositifs et pas seulement en cas de prise de ténofovir (bien connu pour augmenter les taux de phosphate dans le sang). Si les traitements antirétroviraux (amprénavir, delavirdine, emtricitabine, indinavir) sont en cause, ils n'expliquent pas à eux seuls le problème. Et comme dans d'autres pathologies telles que le diabète ou les lipodystrophies, la prévention des problèmes rénaux est plus facile que leurs traitements. Le changement du traitement suspecté d'être à l'origine du problème est la base même d'une bonne gestion thérapeutique. S'il convient de bien définir les antirétroviraux néphrotoxiques (toxiques pour le rein) qui ne devront être utilisés qu'avec précaution, certains énoncent le besoin d'identifier les paramètres à regarder avant et pendant la mise sous traitement. En termes de prévention, on sait déjà qu'avant la mise sous antirétroviraux des analyses sont nécessaires (présence de protéines dans les urines, volumes des urines sur 24 heures, dosages sanguins et urinaire de l'urée et la créatinine, information sur les antécédents de la personne) ; de plus, chaque année, dans le suivi habituel, une attention doit être portée à ce sujet. Enfin, la mise sous antirétroviraux doit être faite avant une immunodépression trop sévère. En termes de suivi, le traitement antirétroviral doit être optimum, la pression sanguine et le métabolisme doivent être contrôlés régulièrement, les dosages des antirétroviraux doivent être ajustés et les molécules néphrotoxiques évitées.

La surveillance des problèmes rénaux est d'autant plus importante qu'ils peuvent interagir avec la minéralisation osseuse.

La toxicité de certains traitements est connue sur ces organes qui ont une fonction de filtre. Il ne s'agit pas des antirétroviraux, mais de traitements utilisés dans les pathologies liées au VIH : cotrimoxazole (antibiotique à large spectre), amphotéricine B (candidoses, cryptococcose), sulphadiazine (toxoplasmose), ganciclovir (CMV, rétinite), foscarnet (CMV, herpès hépatite B), pentamidine (pneumocystose), cidofovir (CMV, rétinite), aciclovir (herpès) et rifampicine (tuberculose).

Les cas de diabète représentent à l'heure actuelle la partie émergée de l'iceberg. Une étude belge a recensé dans 11 cohortes, comportant au total 33 389 participants. 952 personnes ont été dépistées comme souffrant d'un diabète insulino-dépendant, soit 2,85 %. L'incidence du diabète est multipliée par 4 pour les séropositifs sous traitement (soit 4,7) contre 1,7 pour les séropositifs sans traitement et 1,4 pour les séronégatifs. L'effet de la stavudine (Zérit®) sur l'insulino-résistance est aujourd'hui confirmé. L'insulino-résistance est retrouvée chez 25 à 62 % des personnes sous multithérapies antirétrovirales. Nous y reviendrons dans le prochain numéro de Protocoles.

Plusieurs présentations ont eu pour sujet les transplantations (essentiellement celles de foie et de reins). On commence aujourd'hui à bien maîtriser l'acte chirurgical, le problème tient dans les suites opératoires. Le VIH n'est pas une contre-indication mais nécessite une approche multidisciplinaire et une évaluation prospective*.

Concernant les problèmes liés aux lipodystrophies et plus particulièrement les méthodes de comblements des lipoatrophies, une présentation sud-américaine a permis de faire le point des produits existants, (photos assez spectaculaires à l'appui). Les produits utilisés se répartissent en 4 familles : le collagène, New Fill®/Sculptra®/Eutrophill®, CaHA®/Radiess®/Aquamid®, et Bio alcamid®. A cette liste s'ajoute la technique d'auto-transplantation de graisse. Cette méthode permet de remplir les joues, mais aussi les tempes, les genoux, et les fesses et plus précisément en dessus, au-dessous et sur les côtés, des implants pouvant en plus être posés à l'intérieur. La graisse prise dans la bosse de bison ne tient pas, c'est

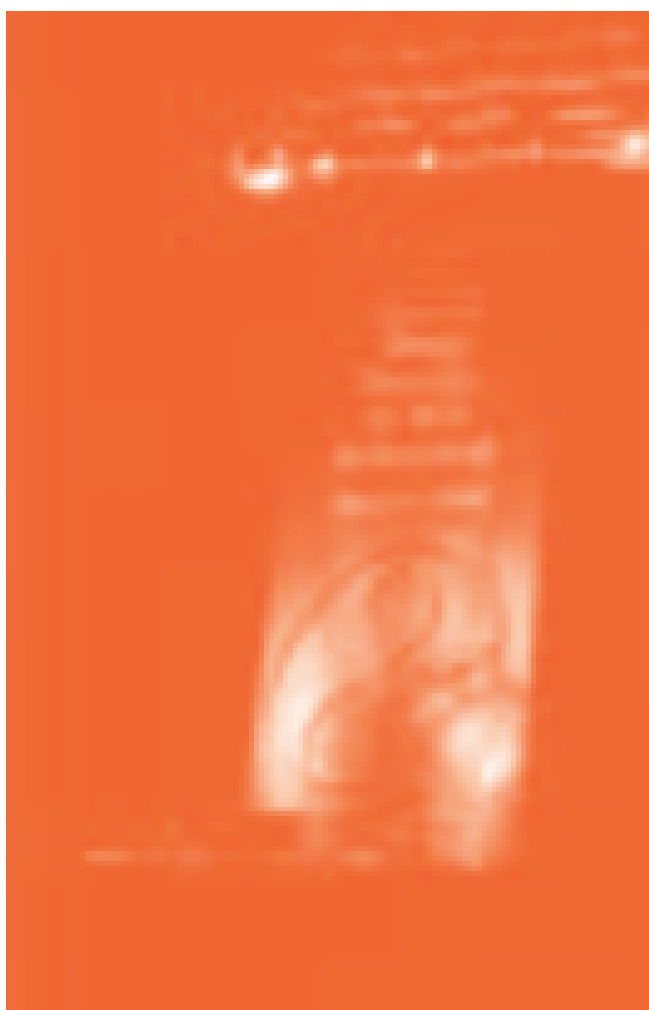
Sur ce sujet, nous organisons le 24 janvier prochain une RéPI sur les transplantations en cas de co-infection VIH/hépatite.

donc la graisse viscérale et non subcutanée qui est recommandée. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour identifier les personnes à risques et pour définir le meilleur suivi des conséquences métaboliques des effets secondaires des analogues non nucléosidiques de transcriptase inverse et des antiprotéases ainsi qu'un meilleur suivi des toxicités rénales et osseuses associées au VIH et aux antirétroviraux.

Les malades qui commencent un traitement antirétroviral le prendront pendant plusieurs années. Les effets secondaires potentiellement irréversibles doivent donc être pris en compte dans la sélection initiale (et ultérieure) des molécules.

A retenir

La prise sur le long-terme de thérapies très puissantes n'est pas anodine pour les personnes vivant avec le VIH. Les effets secondaires sont lourds et peuvent être dangereux. Rien ne vaut la prévention. Une prise en compte en amont de certains paramètres peut améliorer la qualité de vie des malades mais également préserver leur santé. Si tout au long des séances de ce congrès, des recommandations ont pu être citées, souvent celles de l'OMS, parfois celles des USA ou de l'Angleterre, on ne peut que regretter que le travail réalisé par les experts français n'ait pas eu cet honneur. Citées une seule fois, elles dataient de 2002. Pour rappel, en 2004 et 2006 le travail de l'équipe du Pr Delfraissy puis du Pr Yéni a abouti à l'édition de deux nouveaux rapports et ces recommandations sont de grande qualité et vont dans le sens de préserver l'avenir médical des malades.





**Dans la famille
papillomavirus, je
demande le vaccin**

Cancers HPV

Le Gardasil® est un vaccin constitué d'une partie de l'enveloppe de certains virus HPV (papillomavirus humains*). Il est destiné à prévenir le cancer du col de l'utérus qui est associé à des infections par ces virus transmis majoritairement par voie sexuelle. Les essais cliniques ont été réalisés chez des jeunes filles (et des jeunes garçons) de 9 à 15 ans et des femmes de 16 à 26 ans qui pourront se voir prochainement prescrire ce vaccin. Ce vaccin nous semble intéressant pour tout séropositif qui présentent des spécificités par rapport à la population générale en termes d'infection aux HPV et d'émergence de cancers associés.

Après avoir fait le point sur les HPV et les vaccins les ciblant, le présent dossier se propose d'explorer les autres indications potentielles pour ce type de vaccin, et tout particulièrement pour les personnes vivant avec le VIH, femme ou homme.

Pour en savoir plus

Un complément d'information qui développe les mécanismes du virus, la composition du vaccin, etc. est disponible sur notre site :

www.actupparis.org/article2841.html

A retenir

Avant d'être prescrit aux séropositifs, un vaccin anti-HPV devra avoir fait l'objet de multiples interrogations abordées lors d'essais cliniques spécifiques : sécurité d'emploi ; efficacité en fonction des paramètres immuns et virologiques ; investigation d'un effet potentiel en des sites multiples (col de l'utérus, anus, pénis, vulve, bouche) pour tenir compte de la présence plus fréquente de certains HPV qui y sont observés. La vigilance est donc de mise à tous les niveaux pour assurer que ce type de vaccin soit mis à disposition des séropositifs. Si les vaccins actuels s'avèrent efficaces aussi pour eux, nul doute qu'il faudra maintenir la pression pour que de futurs vaccins multivalents avec un spectre de protection plus large soient développés et évalués. Ces vaccins de seconde génération auront de grandes chances d'être plus adaptés à la population séropositive.

Human PapillomaVirus,
en anglais.

HPV

Papillomavirus humains

ADN, acide désoxyribonucléique comme celui contenu dans nos gènes et ARN, acide ribonucléique, intermédiaire entre l'ADN et les protéines dans la cellule.

Les différents types de HPV

Cette très large famille de virus à ADN* – plus de cents variétés – infecte les cellules des vertébrés supérieurs et une soixantaine sont capables d'infecter l'espèce humaine. Les cellules qui sont infectées par les HPV appartiennent aux barrières cellulaires très spécialisées qui séparent la surface de notre corps de l'extérieur et que l'on appelle des épithéliums et celles susceptibles d'être infectées se trouvent au niveau de la peau et des muqueuses des voies aéro-digestives supérieures, de l'anus, de la vulve, du vagin et de l'exocol utérin. Toutes ces localisations ne sont pas infectées par les mêmes HPV. Certains HPV infectent les organes génitaux et d'autres la peau. Plusieurs HPV peuvent infecter un même site (en même temps ou au cours du temps). Ainsi, entre 30 et 40 types de HPV différents peuvent infecter les organes génitaux et l'anus.

Les HPV peuvent être classés en type dit à haut risque*, car cancérogènes (ou du moins associés à l'apparition de cancers) et en type à bas risque*.

Conséquence d'une infection

L'infection avec un HPV est généralement asymptomatique et transitoire. La réponse immunitaire de l'organisme permet de l'éliminer en un ou deux ans (du moins on n'arrive plus à le détecter). La durée est plus courte chez l'homme que chez la femme. Les HPV à haut risque semblent persister plus longtemps que les autres. En particulier le HPV de type 16 pourrait persister encore des années. Un HPV peut persister longtemps sans nécessairement donner naissance à des signes cliniques. Certains papillomavirus sont à l'origine de la formation de verrues, que ce soit chez l'adulte ou l'enfant. Selon la localisation, on parlera de papillomes pour la bouche, le larynx et la peau (mains et pieds par exemple) qui régressent normalement en quelques mois ou années. Lorsque le site d'apparition est au niveau de l'appareil génital ou de l'anus, on parle de condylomes (condyloma acuminata).

Si l'infection persiste, et selon la variété du HPV (haut risque en particulier), celui-ci peut être capable de modifier la cellule infectée en changeant son programme normal de fonctionnement, ce qui peut entraîner des mutations du matériel génétique de la cellule hôte susceptibles de rendre la cellule cancéreuse à long terme. La plupart des HPV infectant les appareils génitaux et l'anus peuvent conduire à des lésions dites précancéreuses, appelées dysplasies. Elles apparaissent moins d'un an et demi après l'infection. Ces lésions sont en général transitoires. On parle de lésions persistantes si elles sont retrouvées sur deux prélèvements entre 12 et 18 mois d'intervalle. Elles peuvent être dépistées bien avant l'apparition des cancers qui mettent en général plus de dix ans à se développer*. Seule une minorité se transformera en cancer. Dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus, les dysplasies et lésions cancéreuses peuvent être détectées lors d'un frottis* et confirmées par d'autres méthodes : colposcopie, curetage, biopsie et test HPV.

Mise en évidence d'une infection à HPV

Les techniques pour évaluer la présence de HPV font appel à des procédures de détection de leur ADN, qui permettent de connaître le ou les types exacts présents, notamment les HPV à haut risque. Une sérologie positive pour les HPV (existence d'anticorps détectés dans le sang) indique une infection actuelle ou passée, mais moins de 70 % des personnes développent de tels anticorps, lesquels mettent plusieurs mois à apparaître.

Les HPV restent au niveau de l'épithélium infecté et n'ont pas d'entrée dans le compartiment sanguin, ce qui permettrait une plus grande dissémination vers

Types de HPV génitaux

- à haut risque établi : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 ;
- à haut risque probable : 26, 53, 66, 68, 73, 82 ;
- à faible risque : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

Voir aussi l'article sur les cancers du col et de l'anus dans le Protocoles 38 de juillet 2005.

Frottis cervico-vaginal, test de dépistage Pap de référence pour les lésions susceptibles d'évoluer vers un cancer du col utérin ; introduit il y a 50 ans, il a permis de réduire de 75 % l'incidence de ce cancer dans les pays qui ont eu les moyens de le mettre en place.

d'autres épithéliums cibles dans l'organisme. Une charge virale n'est donc a priori pas détectable dans le sang. Un article signale néanmoins la possibilité de détecter la présence d'ADN de HPV dans certaines cellules sanguines.

Principaux HPV retrouvés

Les HPV de type 6 et 11, de bas risque, sont retrouvés dans près de 90 % des verrues génitales. Les dysplasies qui sont associées à ces HPV sont légères, peu évolutives et régressent avec une forte probabilité. Par contre, les HPV à haut risque de type 16 et 18 sont associés en majorité à l'apparition du cancer du col de l'utérus (70 % des cas dans les pays occidentaux). Les HPV 16 et 18 sont aussi associés à 90 % des cas de cancers de l'anus chez l'homme et 60 % chez la femme, à 40 % des cancers du pénis et à 15 % des cancers affectant les voies aéro-digestives supérieures.

Modes de transmission et protection

L'infection par les HPV est majoritairement associée aux contacts sexuels (pénétration vaginale, rapport ano-génital, fellation, attouchement ou simple contact). C'est d'ailleurs la plus commune des maladies sexuellement transmissibles. Le fait d'utiliser systématiquement un préservatif pendant les rapports sexuels n'est donc pas une assurance de protection complète contre la transmission des virus HPV génitaux. Une étude récente vient néanmoins de montrer que chez des jeunes filles qui débutent leur vie sexuelle, l'utilisation systématique du préservatif par le partenaire masculin tend à réduire le risque d'infection par les HPV génitaux. Par ailleurs, deux autres études ont montré que l'utilisation du préservatif est associée à un taux de disparition ultérieure des HPV plus élevé au niveau du col de l'utérus et aussi à un taux plus élevé de régression des lésions précancéreuses au niveau du col de l'utérus et du pénis.

Plusieurs paramètres peuvent augmenter la probabilité de transmission et d'infection comme la précocité des rapports sexuels, un nombre de partenaires important, la présence d'autres maladies sexuellement transmissibles et l'immunosuppression.

Epidémiologie

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que le risque de contracter une infection à HPV au cours de la vie d'un individu dépasse 50 %. C'est donc une infection très commune.

Selon les pays, la prévalence* des infections à HPV varie de 2 à 44 %, avec une prévalence globale estimée à 10 % environ. En moyenne, en Europe et en Asie, la prévalence chez les femmes est estimée à 8 %. Elle est de 13 % en Amérique et 22 % en Afrique. Certaines sources mentionnent même des prévalences jusqu'à plus de 80 % dans certains pays. La prévalence est plus forte chez les femmes jeunes (environ 20 % chez celles qui ont entre 20 et 24 ans) et décroît à moins de 10 % chez les plus de 35 ans. Chez les hommes, la prévalence peut être moitié moindre que chez les femmes et atteint un maximum entre 30 et 39 ans. Les homosexuels et les bisexuels ont un taux d'infection particulièrement élevé.

L'incidence* serait similaire chez l'homme et la femme. On estime à 30 millions par an le nombre de nouvelles infections génitales à HPV au niveau mondial.

Prévalence, nombre de personnes atteintes dans une population déterminée, depuis le début du comptage ou de l'estimation, sans distinction entre les anciens et les nouveaux cas, à un moment ou pendant une période donnée..

Incidence, nombre de nouveaux cas pendant une période donnée et pour une population donnée.

A retenir

L'infection aux HPV est très répandue et généralement transitoire, ce qui n'empêche pas une nouvelle contamination avec un autre type. Le mode de transmission est principalement sexuel et un simple contact génital suffit. L'infection peut conduire à la formation de verrues bénignes, mais aussi à des dysplasies qui peuvent soit régresser spontanément, soit évoluer vers un cancer. Les HPV dits à haut risque (16 et 18 en particulier) sont associés à certaines formes de cancer, notamment le cancer du col de l'utérus.

Séropositivité X 2

L'infection à HPV étant très répandue, la probabilité d'être ou d'avoir été infectée par un virus de ce type est assez forte chez les séropositifs. La prévalence des infections à HPV est accrue chez les personnes vivant avec le VIH, d'autant plus si l'immunité est réduite. Incidemment, c'est aussi le cas chez les personnes immunodéprimées ou sous dialyse.

Cette détection plus fréquente des HPV peut résulter en partie d'une réactivation d'un HPV latent ou d'une augmentation de la réplication virale. En général, chez les séropositifs, l'élimination des HPV et la régression des lésions associées sont moins fréquentes que dans le reste de la population.

Par ailleurs, les personnes vivant avec le VIH sont souvent infectées par une gamme de HPV distincte de celle trouvée dans la population générale. Si la proportion de femmes séropositives ayant le HPV de type 16 (à haut risque) augmente avec la sévérité des lésions précancéreuses, ce type est cependant moins présent chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives. Les autres types les plus fréquemment rencontrés sont les HPV 11, 18, 33, 51, 52, 53, 58 et 61, et on peut en trouver plusieurs en même temps.

Le type 16 (à haut risque) est aussi retrouvé dans les dysplasies anales et les cancers de l'anus (en fait plus fréquemment qu'au niveau du col). Par rapport à la population générale, l'incidence des cancers anaux est plus élevée chez les femmes séropositives et les homosexuels masculins (et plus encore chez les homosexuels séropositifs). Ceci est en accord avec la présence plus fréquente de HPV au niveau anal chez ces personnes. Dans une étude où 24 % des femmes séronégatives avaient un HPV au niveau du col, le pourcentage montait à 53 % chez les femmes séropositives. Au niveau de l'anus, 43 % des femmes séronégatives étaient infectées par un HPV alors qu'il y en avait 79 % chez les femmes séropositives. Ces chiffres confirment que le risque de développer un cancer anal concerne les femmes et les hommes séropositifs.

Dans un numéro précédent*, nous évoquions déjà les différences entre les personnes infectées ou non par le VIH. Brièvement, pour les cancers du col et de l'anus, la pathologie cancéreuse est en général plus grave et difficile à traiter chez les séropositifs. Le cancer du col de l'utérus avancé (forme envahissant les tissus environnants) est une pathologie classant au stade sida et, contrairement à d'autres types de cancer, excepté le cancer de l'anus, l'introduction des traitements antirétroviraux n'a pas fait chuter leur apparition. Loin s'en faut. Chez la personne vivant avec le VIH, il y a toujours un risque majoré de développer un cancer du col ou de l'anus par rapport à la population générale. Certaines sources rapportent des risques multipliés par 8 pour le cancer du col de l'utérus et par 42 pour le cancer de l'anus chez l'homme.

Enfin, la prévalence des verrues au niveau de la bouche (condylomes oraux) a augmenté avec l'introduction des trithérapies chez les séropositifs. Ces traitements ont diminué la prévalence des infections de la bouche en général, sauf celles associées aux HPV qui pourraient donc être accrues. Les papillomes de la bouche présentent aussi une gamme plus large chez les personnes vivant avec le VIH (types 6, 7, 11, 13, 32, 16 et 18) que dans la population générale (HPV 6 et 11 majoritairement). Il n'y a pas de données sur les différences dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Le rôle des HPV n'est pas établi pour ces cancers dont une majorité est associée à l'usage de l'alcool et du tabac.

A retenir

Chez les personnes vivant avec le VIH, l'infection HPV présente des différences par rapport à la population générale : élimination et régression moins fréquente, gamme de HPV élargie, risque plus grand d'évolution vers un cancer du col et de l'anus.

Le Vaccin HPV

Les infections à HPV génitaux sont contractées rapidement après l'entrée dans la vie sexuelle, mais ce n'est pas systématique. Entre 50 et 75 % des jeunes femmes (15-44 ans) sont ou ont été porteuses d'une infection génitale à HPV. Comme du point de vue épidémiologique, la majorité des cancers à HPV sont du type cancer du col de l'utérus, il est apparu logique aux développeurs de vouloir cibler en priorité les femmes et, du fait du mode et du moment d'infection, plus particulièrement les adolescentes et préadolescentes pour une vaccination anti-HPV.

Au vu de la multiplicité des types de HPV susceptibles d'être contractés, un vaccin présenterait aussi un intérêt pour les femmes n'ayant pas encore contracté les types visés. Par contre, pour les femmes déjà infectées, il est peu probable qu'un vaccin induise une régression des lésions existantes. Le potentiel thérapeutique des vaccins anti-HPV du type de celui qui vient d'être approuvé en France (Gardasil®) n'est pas prouvé à ce jour. Il s'agit donc de vaccins préventifs. Une étude rapporte néanmoins un effet bénéfique d'un vaccin anti-HPV de type 6 avec une disparition plus fréquente de verrues génitales préexistantes chez l'homme que ce qui est observé de façon spontanée (cependant l'essai n'incluait pas un groupe placebo* comme comparateur, ce qui peut limiter la valeur des résultats). Par ailleurs, plusieurs compagnies s'intéressent au développement des vaccins anti-HPV à visée thérapeutique pour contrer le cancer du col de l'utérus. C'est le cas par exemple de la société strasbourgeoise Transgene qui devrait débiter des essais de phase III fin 2007 avec son vaccin TG 4001 pour traiter les lésions précancéreuses du col.

Les vaccins préventifs anti-HPV existants

Dans le passé de nombreux efforts ont été dédiés à la recherche de vaccins préventifs contre les maladies sexuellement transmissibles, sans résultats véritablement probants. Deux compagnies se sont néanmoins lancées dans la recherche de vaccins contre les HPV, dans le but ultime de prévenir en priorité le cancer du col de l'utérus. Le choix des développeurs s'est pour le moment porté vers le ciblage des types majoritairement associés à ce cancer : les HPV 16 et 18. Trois types de vaccins ont été étudiés dans des essais cliniques portant sur des effectifs de plusieurs centaines de participantes. Il s'agit de deux vaccins de la compagnie Merck & Co* et d'un vaccin des laboratoires GlaxoSmithKline*. Le vaccin tétravalent de Merck, baptisé Gardasil® a été approuvé par l'Agence du médicament américaine (FDA) en juin 2006 (ainsi qu'en Australie, au Brésil,

Placebo, substance inerte, sans activité pharmacologique, ayant la même apparence que le produit auquel on souhaite le comparer.

- Merck : un monovalent contre le HPV de type 16 et l'autre tétravalent contre les HPV 6, 11, 16 et 18
- GSK : divalent contre les HPV 16 et 18

Canada, Mexique et Nouvelle-Zélande), puis par l'Agence européenne (EMA) en septembre 2006. Il a reçu l'autorisation de mise sur le marché par l'AFSSaPS le même mois et est déjà disponible en France. Le vaccin divalent de GSK, baptisé Cervarix®, est toujours en études cliniques de phase III et a fait l'objet d'une demande d'approbation auprès de l'EMA et d'un dossier auprès de la FDA.

L'effet des vaccins sur la prévention des lésions pré-cancéreuses a permis d'accélérer sa mise à disposition sur le marché, même si l'efficacité sur les cancers n'est pas encore prouvée par les essais cliniques. Le recul n'est pas suffisant pour évaluer cet effet, les périodes maximales d'évaluation dans les essais étant de cinq ans seulement. Rappelons que les cancers du col de l'utérus mettent en général plus de dix ans avant de se développer après la phase d'infection par le HPV.

Efficacité des vaccins anti-HPV

L'étude la plus longue à ce jour vient d'être publiée et concerne le protocole Merck V501-007. Il s'agit d'une phase II (efficacité) portant sur 552 femmes de 16 à 23 ans dont 110 ont reçu le vaccin tétravalent anti-HPV 6, 11, 16 et 18 et ont été suivies sur plus de cinq ans. Sur toute cette durée et avec le schéma de trois injections intramusculaires (au 1er mois, puis 2 et 6 mois après), la réponse immunitaire au vaccin est restée au moins égale sinon supérieure à celle de la réponse immunitaire naturelle à l'infection par les HPV ciblés. Ces vaccins peuvent induire la production d'une quantité d'anticorps anti-HPV jusqu'à dix fois supérieure à la réponse naturelle face à une infection par un HPV. Dans les autres essais avec les trois vaccins précédemment cités (protocoles Merck 005 contre le HPV 16, protocoles Merck 007, 013 ou FUTURE I et 015 ou FUTURE II contre les HPV 6, 11, 16 et 18 ; protocoles GSK contre les HPV 16 et 18), les périodes d'observation étaient plus courtes (1,9 à 4,5 ans). Dans tous les cas, les vaccins ont été efficaces pour prévenir à la fois l'infection persistante avec les HPV ciblés (réduction de plus de 90 %) et le développement de verrues ou lésions pré-cancéreuses (100 % d'efficacité). L'étude de la réponse immunitaire après vaccination avec le vaccin tétravalent en fonction de l'âge a montré qu'elle était plus forte chez les 9-15 ans que chez les 16-23 ans, un argument en faveur d'une vaccination précoce, avant les premiers rapports sexuels.

Tolérance aux vaccins

La tolérance est bonne en général (possibilité de légère fièvre transitoire et de réaction au site d'injection). Sur 5 088 femmes de 9 à 26 ans ayant reçu le vaccin Gardasil®, 0,1 % seulement ont arrêté avant d'avoir reçu les trois injections. Néanmoins, faute de données consolidées sur les risques encourus, la vaccination chez les femmes enceintes n'est pas recommandée.

Limites du vaccin

Tout d'abord, rappelons qu'à l'évidence la durée de protection n'est pas encore connue, le recul étant de cinq ans seulement d'utilisation en clinique. Ensuite, parce que la couverture ne sera pas complète contre tous les types de HPV associés aux cancers, il sera important de continuer d'avoir recours aux stratégies de dépistage, en particulier pour les cancers du col de l'utérus et de l'anus. En effet, 30 % des cancers du col et des lésions pré-cancéreuses sont associées à des HPV non ciblés par le vaccin tétravalent Gardasil® de Merck.

En dehors des possibles réactions croisées des vaccins (contre les HPV 31 et 45 associés dans près de 10 % des cas au cancer du col), il reste néanmoins encore 11 HPV à cibler parmi ceux qui sont associés aux cancers du col. Leur fréquence individuelle d'association avec les cancers est certes plus faible (0,3 à 2,6 % des cas). Pour atteindre plus de 90 % de protection, un vaccin contre les 8 HPV les plus fréquents (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 et 35) pourrait être fabriqué. Il pourrait être utile au niveau mondial, les HPV se distribuant de façon assez semblable aux quatre coins du globe. L'obstacle pour un tel développement tient plus du niveau de la volonté des développeurs car les coûts accrus de production ne seraient pas nécessairement compensés par un retour sur investissement à la vente. Le prix élevé du vaccin empêcherait évidemment sa large distribution.

L'avenir montrera si la stratégie de vaccination anti-HPV a une incidence pour

réduire le nombre de cancers du col de l'utérus et qui sait peut-être aussi sur les autres cancers moins fréquents mais associés aux HPV à haut risque. Si les vaccins évalués à ce jour ont réussi à prévenir les infections au niveau du col, l'efficacité au niveau de l'anus ou de la bouche n'est pas encore connue et n'a pas été rapportée, ni étudiée.

Disponibilité et coût des vaccins

Etonnamment, alors que le Gardasil® a déjà obtenu son autorisation de mise sur le marché en France, ses modalités de remboursement ne sont pas encore fixées et font l'objet de réflexions qui devraient aboutir au premier trimestre 2007. Le coût est de 438 pour trois injections intramusculaires, hors frais d'acte de vaccination. Incidemment, certains assureurs anticipent et promettent déjà une prise en charge du remboursement (partielle mais conséquente en attendant la part de la sécurité sociale).

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie qui touche plus particulièrement les femmes en situation économique désavantageuse, en particulier du fait de l'absence d'accès au dépistage précoce. Le coût actuel du vaccin est peu susceptible de faciliter son accès aux personnes démunies. Encore faudrait-il d'ailleurs que la production permette d'assurer sa disponibilité pour une grande diffusion. Il sera donc sans doute accessible en priorité aux personnes des pays riches qui ont aussi accès au dépistage pour les cancers du col de l'utérus et de l'anus. Enfin, l'expérience passée avec d'autres vaccins montre qu'il peut s'écouler 10 à 20 ans avant qu'un vaccin validé dans les pays riches soit déployé dans les pays en développement. Un sursaut international à tous les niveaux est donc attendu pour accélérer le processus ...

Obligation de vaccination ?

Trois mois seulement après l'autorisation de mise sur le marché du Gardasil® par la FDA et face aux réactions de certains tristes esprits, l'état américain du Michigan a proposé une loi rendant obligatoire cette vaccination pour les jeunes filles entrant au collège. L'opposition tient dans la supposition que cette vaccination liée à une future activité sexuelle, serait une «invitation à la débauche». En Europe, c'est l'Autriche qui est le premier pays à inscrire la vaccination préventive contre le cancer du col de l'utérus dans son programme national de vaccination.

Selon les pays, des obstacles émergeront sans doute pour limiter la diffusion d'un tel vaccin en priorité destiné aux femmes, qui plus est adolescentes et dans un contexte lié à une transmission par voie sexuelle majoritairement. Ces obstacles devront être surmontés si l'on veut contrer cette épidémie mondiale. De plus, pour qu'un programme de vaccination soit efficace, il faut une forte volonté politique afin de conditionner tous les aspects logistiques, mais aussi une communication claire et précise pour faire tomber les réticences culturelles – en particulier, parce que la virginité n'est pas une garantie de non-contamination par les HPV, l'argument d'un refus de vaccination avant le mariage n'est pas recevable.

A retenir

Un vaccin est déjà disponible ; le Gardasil® des laboratoires Merck et un second en attente ; le Cervarix® des laboratoires GSK. Ils visent tous les deux les HPV à haut risque 16 et 18 associés aux cancers du col de l'utérus. Le vaccin de Merck cible aussi les HPV de bas risque 6 et 11 associés à l'apparition des verrues génitales. La couverture n'étant pas totale contre tous les types de HPV, la vaccination avec les vaccins actuels ne dispensera pas des mesures de protection et des tests de dépistage des cancers du col et de l'anus.

Les VIH⁺ bientôt HPV⁻ ?

Chez les personnes vivant avec le VIH, l'impact qu'auront les vaccins pour diminuer les infections par HPV – et potentiellement, à terme, l'incidence des cancers qui leur sont associés – va dépendre de plusieurs paramètres.

Une réponse immune à la vaccination est-elle possible chez les séropositifs ? La réponse à cette question n'est pas encore connue. En tout premier lieu, évidemment, le degré de réponse immune, mais aussi les types de HPV associés qui peuvent différer chez les séropositifs par rapport au reste de la population. Les exemples de vaccination recommandée chez l'adulte et l'enfant séropositifs contre différents virus et bactéries, et notamment contre les virus de l'hépatite A et B, sont instructifs et plutôt rassurants quant à une réponse possible suite à une vaccination anti-HPV. En effet, des anticorps anti-VHB (virus de l'hépatite B) sont produits après vaccination contre l'hépatite, quoique l'ampleur de la réponse soit fortement liée au nombre de CD4. Par contre, pour l'hépatite A, la réponse est bonne même en cas de CD4 bas, de même que pour les femmes infectées par le HPV de type 16 et qui ont néanmoins réussi à produire des anticorps naturellement. Ceci donne bon espoir qu'une réponse aux vaccins anti-HPV soit possible chez les personnes vivant avec le VIH, même avec peu de CD4.

Du fait de l'impact possible du nombre de CD4 sur la réponse immune induite par un vaccin anti-HPV, la démonstration de son efficacité va nécessiter des essais cliniques avec un nombre suffisant de participants séropositifs, hommes et femmes, pour pouvoir justement distinguer les effets en fonction du nombre de CD4 et éviter de conclure à un manque éventuel d'activité parce que les personnes susceptibles de mieux répondre n'auraient pas été représentées en nombre suffisant.

Essais cliniques chez les personnes séropositives

Des essais cliniques sont actuellement en cours ou programmés. La France a été associée aux essais chez les jeunes femmes et participe actuellement à l'essai 019 pour des femmes de 26 à 45 ans. Il s'agit en priorité d'évaluer la sécurité d'utilisation chez les séropositifs. Le Gardasil® de Merck sera l'objet de l'essai 021/PACTG* 1047 (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) d'une durée de deux ans portant tout d'abord sur la sécurité d'emploi et la réponse immunologique induite par le Gardasil®, puis, selon les résultats, sur l'efficacité. Cet essai concerne des enfants porteurs du VIH de 7 à 12 ans, nés de mères séropositives, répartis en deux groupes (90 recevant le vaccin et 30 un placebo). Il est conçu pour intégrer l'influence du nadir* des CD4. L'étude a commencé et les résultats sont attendus pour 2008. D'autres essais d'évaluation de sécurité d'utilisation et d'étude de la

Nadir, valeur minimale enregistrée pour le nombre de CD4 au cours de la pathologie.

réponse immunologique, voire d'efficacité, sont prévus pour début 2007 chez des femmes séropositives en comparaison à des femmes séronégatives. Le design de ces essais est en cours de discussion. Rien n'est prévu chez les hommes séropositifs, malgré la forte prévalence du cancer de l'anus attribuables majoritairement aux HPV.

Comment améliorer la vaccination chez les séropositifs ?

En attendant des données dans la population séropositive, les experts dans le domaine proposent déjà un certain nombre de pistes à explorer dans des essais cliniques pour renforcer la réponse immune. Ainsi, il pourra être utile de renforcer la réponse vis-à-vis des particules virales incomplètes constituant le vaccin en essayant, au cours d'essais cliniques, d'augmenter les doses injectées (une stratégie efficace pour le vaccin anti-VHB), ou bien en les multipliant au-delà des trois actuellement prescrites ou encore en ajoutant au vaccin des adjuvants* plus puissants. La mise sous antirétroviraux peut aussi s'avérer utile pour renforcer la réponse immune. Cette dernière considération est liée à l'interrogation suivante : quand devra-t-on vacciner une personne séropositive pour assurer une meilleure protection ? Cette question doit aussi faire l'objet d'essais cliniques. Pour les types de HPV non couverts, il faudra peut-être développer un nouveau type de vaccin, soit en intégrant des particules virales incomplètes correspondant aux autres types de HPV fréquemment rencontrés chez les séropositifs, soit en utilisant une autre protéine protectrice du virus comme agent immunogène.

Adjuvant, substance ajoutée pour aider ou stimuler la réponse immune contre l'antigène spécifique du vaccin.

A retenir

les personnes vivant avec le VIH sont plus susceptibles d'être infectées par les HPV que la population générale et les types de HPV peuvent différer. L'introduction des antirétroviraux n'a pas changé la situation ; la fréquence d'apparition de cancers associés aux HPV (anus et col de l'utérus) reste plus élevée que dans la population générale. L'expérience de vaccination contre d'autres virus et certaines bactéries chez les personnes vivant avec le VIH donne bon espoir d'obtenir des vaccins anti-HPV efficaces, objet des essais cliniques actuels. Par rapport au reste de la population, la couverture ne sera sans doute pas suffisante pour les séropositifs du fait de l'existence plus fréquente d'infections avec des HPV non ciblés par les vaccins disponibles. Il faut attendre les résultats d'essais cliniques réalisés dans cette population avant de statuer sur la tolérance et l'efficacité de ces vaccins chez elle.

Les hommes aussi ont un anus

Ce type de vaccin présente aussi un intérêt pour d'autres populations en dehors des femmes : tout d'abord les jeunes garçons et hommes qui peuvent aussi être infectés par ces virus et peuvent donc les transmettre.

L'intérêt est lié au fort taux de verrues génitales chez l'homme, à la transmission des HPV aux femmes et au taux élevé de cancers de l'an us chez les homosexuels. Cependant, l'efficacité des vaccins n'est pas encore connue chez l'homme. Le Gardasil® a néanmoins été évalué chez des adolescents, filles et garçons de 10 à 15 ans en termes de réponses immunitaires. Les taux d'anticorps sont deux fois plus élevés que chez les jeunes femmes de 16 à 26 ans.

Intérêt chez l'homme

Il n'y a pas de garantie systématique de réussite quand on passe de l'homme à la femme. Ainsi un vaccin dirigé contre l'herpès génital est efficace chez la femme, mais pas chez l'homme. Ceci peut s'expliquer par une pénétration plus aisée des anticorps produits suite à la vaccination vers les muqueuses de l'appareil génital féminin. L'impact ultérieur sur le cancer du pénis pourrait être moindre (les épithéliums des organes génitaux masculins susceptibles d'être infectés ne sont pas des muqueuses, contrairement aux organes génitaux féminins). Néanmoins, les vaccins protègent contre les verrues externes, en des sites dépourvus de muqueuses. Ceci suggère qu'ils pourraient être aussi efficaces contre l'infection par HPV au niveau génital chez l'homme.

Essais cliniques

Des essais cliniques de tolérance, d'induction de réponse immunologique et d'efficacité sont en cours chez les jeunes garçons et hommes pour les deux vaccins Gardasil® et Cervarix®. Les données d'efficacité du vaccin Gardasil® chez les hommes de 16 à 26 ans sont attendues pour 2009 (impact sur les verrues génitales et les lésions anales pré-cancéreuses).

Plaidoyer pour des essais sur les «oubliés»

Pour l'heure, il est regrettable qu'aucun essai ne soit envisagé chez l'homme séropositif, alors que le risque de développer un cancer anal lié aux HPV est fortement accru par rapport à la population générale. Cette situation n'est pas irrémédiable et tous les acteurs doivent œuvrer à la réalisation de tels essais.

**Sans foie
ni loi**

Les marqueurs de fibrose

Cellule volumineuse qui constitue le tissu du foie. Elle assure les fonctions hépatiques de synthèse et d'élimination.

Le foie est un organe connu pour se régénérer tout seul, ce qui pousse certaines personnes à croire qu'il n'a pas de limites. Lorsque le foie est gravement atteint cette régénération n'est plus possible. Il existe des outils pour suivre l'évolution.

Selon la cause, une hépatite peut être aiguë, c'est-à-dire durer peu de temps, ou chronique et donc évoluer pendant des années. Cependant, face à certaines formes d'agressions durables, l'intégrité du foie, peut être mis en péril et provoque des cicatrices dans le foie. Ces cicatrices sont composées d'une forme de tissu conjonctif n'ayant pas les mêmes fonctions des hépatocytes*. Quand ces cicatrices (phénomène de fibrose) occupent au moins un quart du volume total du foie, il s'agit d'un début de cirrhose.

Depuis 2002, les efforts de recherche en hépatologie ont permis de réviser les fondements d'un savoir empirique qui jusque-là relevait de l'hépatogastro-entérologie. Avant 2002, la cirrhose était considérée comme irréversible, jusqu'à ce que l'arrivée du PEG interféron démontre le contraire. Autre découverte récente et essentielle : la cirrhose est l'évolution de toutes les atteintes chroniques du foie, quelles qu'en soient les causes. La cirrhose est la même qu'il s'agisse d'alcool, d'hépatite C ou de traitement antirétroviral surdosé.

Voilà pourquoi la fibrose s'accélère en cas de cumul des facteurs de risque, comme dans la co-infection VIH-hépatites. La durée de survenue d'une cirrhose peut aller de quelques heures comme dans le cas d'une hépatite fulminante, jusqu'à plus de 40 ans pour certaines formes d'hépatite C.

Tous les tissus humains ont la capacité d'évoluer vers la fibrose (fibrogénèse), puisqu'il s'agit au départ, d'une prolifération de cellules normales en cas d'inflammation, afin de compenser celle-ci, voire d'en limiter l'expansion. Mais les tissus ont normalement aussi une fonction de « correction » qui permet d'éliminer la fibrose temporaire par fibrolyse. En effet, en dehors de la peau, ces cicatrices ne sont pas utiles, voire même délétères. Or, justement, dans les hépatites chroniques, cet équilibre entre fibrogénèse et fibrolyse est rompu, ce qui favorise le développement chronique de la fibrose.

Les causes d'hépatite

- Toxique : médicaments (ex : aspirine, paracétamol), alcool, drogues psycho stimulantes (ex : cocaïne, amphétamine), poisons (ex. : amanite phalloïde),
- Virale (ex : B, C, Delta, herpès),
- Infectieuse (ex : mononucléose, infections à cytomégalovirus),
- Bactérienne (ex : tuberculose, syphilis, légionelloses)
- Auto-immune (ex : lupus érythémateux disséminé),
- Vasculaire (ex : insuffisance cardiaque),

Avant la cirrhose, les hépatites peuvent être asymptomatiques et silencieuses.

C'est ce qui fait le danger de l'épidémie actuelle d'hépatites virales B et C qui concernerait jusqu'à 1 million de personnes en France, dont à peine un tiers est dépistée. Il n'est jamais trop tard pour aller se faire dépister ou accompagner un proche qui a besoin de soutien.

Ponction de biopsie hépatique (PBH)

L'examen de base de dépistage de la cirrhose est la palpation du foie par le médecin. En effet, plus la cirrhose avance, plus le foie est dur. Cependant cet examen permet seulement de confirmer que la cirrhose est déjà constituée. Quelles que soient les techniques (invasives et non invasives), elles sont plus fiables pour prédire une fibrose débutante ou une cirrhose que pour déterminer un stade intermédiaire. Seule une ponction de biopsie hépatique (PBH), c'est-à-dire le prélèvement d'un échantillon microscopique de tissu (biopsie), suivie d'une observation au microscope*, permettra une analyse réellement fine.

D'après les recommandations cliniques de PBH : «*le degré de fibrose est le paramètre essentiel du pronostic et de la décision thérapeutique*». Une fois le diagnostic d'hépatite posé, il faut pouvoir évaluer le stade de fibrose pour adapter les meilleures stratégies thérapeutiques selon la personne et prévenir l'évolution vers la cirrhose.

Cependant, la PBH reste un examen invasif qui fait courir le risque de problèmes hémorragiques et de complications, certes rares (0,5 %), mais pouvant être mortelles dans 1 cas sur 3 000 (soit environ 0,03 %). On faisait, en France, environ 16 000 PBH par an en 2001. Cet examen, sous anesthésie locale ou générale, implique une hospitalisation de 4 à 18 heures. C'est pourquoi depuis dix ans de nombreuses recherches ont été faites pour trouver de nouvelles méthodes d'évaluation de fibrose non invasives et aussi moins coûteuses.

L'échantillon prélevé ne doit pas être fragmenté. Sa taille doit être d'au moins 15 mm de long sur 2 mm de diamètre, soit environ 1/50 000^{ème} (0,002 %) du volume total du foie. Ces données figurent dans le compte-rendu de PBH, mais seulement la moitié des PBH réalisées suivent ces recommandations cliniques. Le résultat d'une PBH sera exprimé selon le score Métavir*. Ce score est le score de référence en France, pour évaluer la gravité d'une hépatite. Ainsi, un résultat d'hépatite modérée, c'est-à-dire à mi-course de la cirrhose, sera exprimé A2-F2. C'est à ce stade que tous les co-infectés doivent absolument être traités avant que n'arrive rapidement la cirrhose.

Le but idéal serait évidemment de pouvoir connaître l'état du foie entier. En ne faisant qu'une estimation parcellaire, il est facile de faire des erreurs d'extrapolation en supposant que le reste du foie soit au même stade que l'échantillon analysé (soit donc 0,002 %). En effet, il y a une différence d'au moins un grade entre le lobe gauche et le lobe droit du foie dans un cas sur trois. D'un anatomo-pathologiste à l'autre, dans un cas sur cinq, il peut y avoir des différences d'interprétation de l'examen, sur le stade de fibrose, et dans la moitié des cas sur le stade d'activité. Il y aurait donc jusqu'à 30 % de cirrhoses non détectées par une PBH (ce qu'on appelle des faux négatifs).

Pourtant, seule une PBH permet de détecter les différents types de lésions hépatiques, comme la fibrose (tissu cicatriciel), la stéatose (graisse dans le foie), les agrégats lymphocytaires ou encore les lésions biliaires et vasculaires. Il est alors capital qu'un malade d'hépatite chronique fasse au moins une PBH correcte dans son suivi, même s'il préfère commencer par des tests non-invasifs. Ceci est d'autant plus important pour les co-infectés VIH-hépatite qui cumulent plusieurs facteurs de risques de lésions hépatiques autres que de la fibrose. Les nouveaux tests non invasifs ne permettront pas de les diagnostiquer, ni même de les évaluer.

Economie de fibrose

Il faut savoir qu'à ce jour, une PBH, geste délicat, réservé aux spécialistes hépatologues, est facturée en moyenne 600 €, ce qui peut être une source de revenus non négligeables, surtout en période d'épidémie. Afin de préserver cette manne financière, la recherche pour de nouveaux outils d'évaluation de fibrose a été promue par peu de spécialistes. On constate aujourd'hui que sous la pression des associations de malades mais aussi des caisses d'assurance maladie, la

Histopathologie réalisée par un anatomo-pathologiste

Stade de fibrose

- F0 Pas de fibrose
- F1 fibrose portale
- F2 Quelques septa
- F3 Nombreux septa
- F4 cirrhose

Grade d'activité

- A0 Pas d'activité
- A1 activité minimale
- A2 activité modérée
- A3 activité sévère

pratique des tests non invasifs de fibrose, nettement moins chers et vraisemblablement aussi sûrs, est devenue une pratique courante.

Malgré leur développement rapide, tous ces tests ne sont pas encore accessibles sur tout le territoire. En effet, une étude sur la prise en charge de l'hépatite C, à laquelle a participé un quart des 3 650 hépatologues en France, a confirmé que pour la moitié d'entre eux seulement, le nombre de PBH annuelle réalisée a baissé de 50 %. 11 % d'entre eux n'en proposent plus du tout, préférant simplement utiliser ces nouveaux tests en première intention.

Les progrès récents de compréhension des mécanismes de formation de la fibrose (la fibrogénèse) ont rendu possible l'isolement des marqueurs sanguins directs et indirects de fibrose. C'est ce qui a permis d'établir des algorithmes de score d'évaluation de fibrose, mais aussi d'affiner des techniques d'imagerie médicale adaptées. De nouveaux outils et de nouveaux tests ont vu le jour en 2002 et 2004. Ces recherches étant toujours en cours, il est tout à fait imaginable que des marqueurs encore plus performants soient isolés dans les années à venir.

C'est là un point délicat qui fait, qu'à ce jour, les tests pratiqués couramment en médecine de ville ne sont toujours pas agréés et remboursés. La Haute Autorité en Santé (HAS) a réuni au printemps 2006, un groupe d'experts qui devait se prononcer sur la validité de ces nouveaux tests. Un avis devait être rendu à l'automne 2006 et mais il n'est toujours pas sorti, la HAS le promet pour bientôt, voire même prochainement peut-être... La HAS préfère sûrement attendre béatement l'arrivée d'un « examen idéal », plutôt que d'agréer rapidement le remboursement de ces tests déjà largement pratiqués et facturés en France, sans pour autant être reconnus ou agréés.

Allons voir si la fibrose

La fibrose est en cause dans des maladies touchant d'autres organes, comme les poumons (sarcoïdose, diabète, tuberculose), les reins (insuffisance rénale chronique) ou le cerveau (maladie d'Alzheimer). Alors si on cherche à évaluer la fibrose à partir de marqueurs circulant dans le sang, comment peut-on être sûr qu'on mesure uniquement la fibrose du foie ? Évidemment, on peut supposer que peu de malades fibrosent simultanément sur plusieurs organes, mais c'est ce genre d'arguments qui est utilisé par les intégristes de la PBH lucrative, pour empêcher l'homologation de nouveaux tests de fibrose. C'est vrai, pourquoi aider 99 % des malades, si ça rapporte moins au lobby des « spécialistes ». Ce doit être ce raisonnement qui prévaut dans tous les conseils scientifiques décisionnaires où siègent ces «*spécialistes*».

En fait, la bataille règne car avec la PBH tous les hépatologues peuvent profiter équitablement d'une part de gâteau. Avec les premiers tests commercialisés, les bénéficiaires iraient aux sociétés privées des quelques hépatologues précurseurs s'étant auto-attribué des budgets de recherche publique pour investir et développer ces tests. Une fois mis sur le marché, ces outils seront le jackpot des start-up privées à qui ces visionnaires ont attribué l'exclusivité de la commercialisation, pourtant mis au point sur des financements de recherche publique et dont ils seront les principaux actionnaires privés. Ensuite, ces généreux « spécialistes », hommes de peu de foie, auront tôt fait de revendre leur licence exclusive d'exploitation au premier laboratoire pharmaceutique suffisamment généreux, n'est-ce pas ?

Une fois l'avis de la HAS publié, encore faudra-t-il que la caisse d'assurance maladie en fasse l'inscription à la nomenclature. S'ils vont vite, ça pourrait prendre encore six mois. Il est temps que le Ministre de la santé s'en saisisse pour accélérer cette dernière étape afin que ces nouveaux tests soient remboursés d'ici quatre mois, soit avant les élections. Un million de malades, ça représente quelques bulletins de vote quand même, non ?

Pendant ce temps-là, les malades doivent toujours payer de leur poche, jusqu'à 60 € par examen. Tout comme avec la PBH, le nouveau marché des marqueurs de fibrose laissera sur le carreau les nombreux malades qui, vue l'épaisseur de leur portefeuille, préféreront renoncer à ces examens. Ce scandale a assez duré.

Qu'est ce que le FibroTest® ?

Le FibroTest® est la synthèse mathématique des résultats d'une association de cinq marqueurs indirects de fibrose, ajustés avec l'âge et le sexe.

- ΣL'alpha2 macroglobuline (A2M),
- ΣLa bilirubine totale (Bil Tot),
- ΣL'haptoglobine (Hapto)
- ΣL'apolipoprotéine A1 (ApoA1),
- ΣLa gamma glutamyl transpeptidase (GGT)

Le FibroTest® ne calcule que le score fibrose (F).

Le FibroTest - ActiTest®

Les ALAT (transaminases) servent pour calculer le score d'activité avec l'ActiTest®. Les résultats des stades de fibrose et d'activité sont étalonnés avec des valeurs allant de 0 à 1, corrélées au score Metavir. Un score de FibroTest® inférieur à 0,20 permet de garantir à 93 % qu'il n'y a qu'une fibrose minime. Un score supérieur à 0,60 permet de garantir à 86 % qu'il y a une fibrose sévère, soit une pré-cirrhose. Ces seuils permettraient de réduire le besoin d'une PBH dans 55 % des cas.

Dans le cadre de l'ALD pour l'hépatite C, la CPAM ne rembourse les coûts du laboratoire d'analyse que pour déterminer la valeur de cinq marqueurs. Le sixième marqueur, à savoir l'apolipoprotéine A1 (ApoA1), a été exclu de la liste de la nomenclature. Il n'est plus remboursé et une dizaine d'euros reste à la charge du malade. Le calcul du score MétaVir par l'algorithme FibroTest® coûte 50 € au malade, soit au total 60 €. Le Pr Poynard, l'inventeur de ces tests, ajoute toutefois que « pour les associations prenant en charge des malades précaires, il existe des financements auprès des DDASS, des conseils régionaux ou généraux, ou auprès des laboratoires pharmaceutiques (Schering-Plough et Roche) ». Il existe aussi des bons gratuits, disponibles directement auprès de la société Biopredictive (www.biopredictive.com), qui commercialise ces tests.

Attention

L'interféron et la ribavirine utilisés dans le traitement de l'hépatite, modifient certains marqueurs pouvant fausser le FibroTest®. Il n'est donc pas conseillé pour suivre l'effet antifibrosant au cours d'un traitement antiviral VHC.

- Une hémolyse* ou la maladie de Gilbert (malformation génétique du foie) peuvent augmenter le stade de fibrose indiqué par le FibroTest®.
- Une inflammation, même bénigne, peut affecter l'haptoglobine, et donc le FibroTest®, qui sous-estimerait la fibrose.
- Pour les co-infectés VIH-hépatites, sous antirétroviraux VIH, certaines molécules augmentent les transaminases, donc faussent les ALAT* et le score d'activité. Avec Reyataz®, l'augmentation fréquente de la bilirubine peut être contournée avec de la bilirubine non conjuguée.

Il apparaît clairement que le FibroTest-ActiTest® a été l'objet de très nombreuses études sur plus de 20 000 personnes, dans les différentes hépatites chroniques. Des centaines de laboratoires sont agréés en France pour le réaliser, avec des méthodes calibrées.

Qu'est ce que le FibroScan® ?

Le FibroScan® envoie une onde sonore à basse fréquence à la surface de la peau, dont la propagation va être mesurée par ultrasons. Il mesure l'onde sonore sur 1 % du volume total du foie, soit un volume 500 fois plus important que celui de la PBH. C'est un appareil d'imagerie médicale qui permet de réaliser un examen d'élastographie par impulsions*. Il est effectué à partir d'un échographe-doppler et d'une sonde adaptée. Plus la fibrose est importante, plus le foie durcit mais plus un matériau est dur, plus le son s'y propage rapidement. A partir de la vitesse de propagation du son dans le foie, on peut calculer sa dureté, exprimée en kilos Pascal (kPa). La dizaine de mesures nécessaires se font en quelques secondes. Le logiciel fait la moyenne des dix résultats, qui sera ensuite traduite en un score de fibrose grâce à l'algorithme de la société Echosens (www.echosens.com), qui le commercialise. En cas de VHC, le seuil pour une cirrhose est supérieur à 14,5 kPa, alors qu'en cas de VHB, ce seuil est seulement de 12,5 kPa. L'échelle des résultats du FibroScan® va de zéro à 76,6 kPa.

Destruction des érythrocytes et libération de l'hémoglobine dans le sang circulant ou dans un tissu.

ALamine AminoTransférases qui atteignent un taux élevé en cas de cytolysé hépatique (destruction des hépatocytes). Il est possible d'avoir une hépatite chronique, voire une cirrhose, sans élévation des transaminases, notamment chez les personnes co-infectées..

C'est l'indication qui doit figurer sur l'ordonnance.

Une cirrhose décompensée correspond à un stade de la maladie où le foie ne peut plus stopper son évolution à l'aide de mécanismes physiologiques protecteurs.

À ce jour, les examens par FibroScan® ne sont réalisés que dans le cadre de différents essais, ce qui permet de maintenir une gratuité pour les malades. L'opérateur demande au participant de s'allonger et annonce le résultat trois minutes plus tard. La mesure peut être effectuée aussi souvent que nécessaire.

Le FibroScan® représente un investissement élevé (80 000 €), aussi les services hospitaliers préfèrent attendre son agrément par la HAS. Il n'est donc disponible que dans une vingtaine de centres hospitaliers français. (Liste complète sur www.hepatoweb.com/fibroscan_adresses.html)

Le FibroScan® ne donne qu'un stade de fibrose et pas de stade d'activité. Mais il permet d'évaluer l'effet antifibrosant d'un traitement, sauf en cas de cirrhose décompensée*. Dans ce dernier cas, l'ascite (épanchement de liquide dans la cavité péritonéale), peut fausser le résultat du Fibroscan®, mais un contrôle par échographie écarte ce risque. Pour les personnes en surpoids (Indice de masse corporelle supérieur à 28), un risque d'erreur serait toujours possible, car la graisse peut freiner la propagation d'un son.

Le FibroScan® est, à ce jour, le seul outil d'évaluation de fibrose permettant de poser un diagnostic fiable au-delà de la cirrhose et de pronostiquer un risque de survenue de décompensation.

Du fait de sa grande acceptabilité, le FibroScan® semble être l'outil le plus attendu pour une évaluation rapide de la fibrose, réellement non-invasif et surtout pour le dépistage de cirrhose en population générale. Si, aujourd'hui, il existe une urgence de santé publique, face aux épidémies d'hépatites virales B et C, c'est bel et bien de dépister les cirrhoses afin que les personnes aient une prise en charge efficace et suffisamment tôt. L'hécatombe risque d'arriver dans les trois ans à venir, il s'agit donc d'une urgence capitale. Ces outils doivent être accessibles gratuitement pour tous et rapidement, sur toute la France (DOM TOM inclus), y compris dans les équipes mobiles ambulatoires, pour l'accès aux soins des plus précaires.

Deux tests valent mieux qu'un

À ce jour, aucune méthode d'évaluation, y compris la PBH, n'a à elle seule, de performance diagnostique suffisante pour évaluer un stade de fibrose quel que soit le contexte clinique. Compte tenu des contraintes spécifiques de chacune de ces méthodes, le Dr Castera et son équipe de Bordeaux ont mené une étude pour évaluer les performances d'une combinaison du FibroTest® et du FibroScan®.

Si le deuxième examen confirme le même stade de fibrose que le premier avec des résultats concordants, alors la valeur pronostique est supérieure à celle de la biopsie seule. Aussi, d'après cette étude, la combinaison de ces deux nouvelles méthodes d'évaluation de fibrose non invasive éviterait la PBH à 75 % des malades environ.

Courbe d'évolution de fibrose

Il est crucial de savoir quels résultats ont réellement un sens clinique afin de ne pas perdre de temps à mettre en doute ou en compétition les différentes méthodes. Voilà quelques conseils afin de pouvoir faire le tri en cas de résultats discordants comme nous l'avons constaté encore récemment. Il ne faut pas garder ce poids sur les épaules, quand on est perdu et qu'on ne sait plus si on est en cirrhose ou guéri. Les résultats de ces tests sont souvent contradictoires, ne perdez pas de temps à essayer de les comparer. D'abord, ce n'est qu'entre deux résultats issus de la même technique que l'on peut tracer une courbe d'évolution ayant réellement un intérêt pronostique. Le second examen avec la même technique permettra donc de dessiner le début d'une courbe d'évolution de fibrose pour cette technique uniquement.

Si les résultats des techniques sont souvent contradictoires, par contre les courbes d'évolution de fibrose, spécifique à chaque technique, sont souvent comparables. Il est beaucoup plus important de lire ces courbes que de connaître très précisément un seul stade de fibrose. Nous cherchons à déterminer un mouvement dans notre corps en vie, l'évolution de fibrose est une dynamique et non pas une valeur fixe « idéale » à un moment donné, dans un temps arrêté.

Il ne faut jamais se lancer seul à tenter d'interpréter les résultats multiples mais consulter tous les avis de vos référents médicaux et partenaires associatifs. Souvent, ce qui soulage, c'est une autre façon de voir.

Brièvement

Les testicules comme « sanctuaires » pour le VIH

La présence de virus dans le sperme des hommes séropositifs alors même qu'ils sont traités efficacement par antiretroviraux reste inexplicée. Une équipe de biologistes français a apporté quelques éléments de réponse. Selon eux l'appareil génital, comme le cerveau, constitue un « sanctuaire » viral c'est-à-dire un endroit où la réplication du virus persiste en dépit des traitements même quand le VIH est devenu indetectable dans le sang. Certaines cellules du système immunitaire portent des récepteurs pour le VIH au sein du testicule et produisent des particules infectieuses susceptibles de contaminer le sperme. La plupart des antirétroviraux disponibles actuellement ne pénètrent que difficilement au sein des tissus des testicules. Il apparaît donc cruciale de connaître les différents « sanctuaires » pour le VIH afin d'améliorer l'efficacité des thérapies actuelles mais aussi d'avancer dans le cadre de la procréation médicalement assistée (AMP).

ANRS – Informations sur les essais en cours.

- Essai ANRS 120 FOSIVIR (Protocoles 33). Les inclusions se sont terminées en octobre, 96 semaines de suivi (48 inclus dont 2 femmes sur 140 prévus).
- Essai ANRS 125 (Protocoles 37). Traitement de l'encéphalite multifocale. Inclus : 28 sur 30 prévus. Les inclusions se sont terminées
- Essai ANRS 128 PENTA 11 (Protocoles 37). Inclusions terminées. 100 inclus sur les 100 prévus tous pays confondus dont 10 personnes sur les 20 prévues en France. 72 semaines de suivi.
- Essais ANRS 129 BKVIR (Protocoles 39-40) et ANRS 130 APOLLO (Protocoles 41). Inclusions en cours.
- ANRS 132 SMILE (Protocoles 44). Début des inclusions décembre 2006.
- Pour le début 2007 sont prévus ANRS 131, traitement des lymphomes et ANRS 136 (Protocoles 46), traitement simplifié avec monothérapie par IP boostée.

Triple ATU

Fin novembre 2006, le MK 0518 (inhibiteur de l'intégrase) a reçu son autorisation temporaire d'utilisation en association avec le TMC 125 (inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse) pour les personnes en échappement thérapeutique, ayant été exposés aux trois classes d'antirétroviraux et présentant un taux de CD4 inférieur à 50/mm³ et ayant été exposés aux derniers inhibiteurs de protéase à savoir le tipranavir ou le TMC114 (inhibiteurs de la protéase). Par ailleurs pour des raisons de sécurité d'autres critères biologiques ont été fixés : créatinémie inférieure à 2N, bilirubinémie inférieure à 2N et transaminases inférieures à 5N. Cette possibilité de prendre deux nouvelles molécules (3 si on ajoute le TMC 114) est une bonne nouvelle pour les personnes en échappement.

0 810 004 333

Une nouvelle ligne dédiée à la problématique liée à la représentation des usagers du système de santé, aux droits des personnes malades et plus globalement à l'ensemble des usagers du système de santé est dorénavant accessible au 0 810 004 333. Il s'agit de la ligne du Collectif Interassociatif Sur la Santé qui répondra à toute question dans ce domaine tous les jours de la semaine de 14h à 18h ainsi jusqu'à 20h les mardi et jeudi. Cette ligne est destinée tant aux représentants des usagers dans les instances sanitaires et sociales (parfois isolés dans leur mission de représentation) qu'aux usagers du système de santé, aux acteurs associatifs, aux professionnels de santé et du champ médico-social. La volonté du CISS est de sensibiliser le plus grand nombre de personnes afin d'inciter chacun à connaître et à faire valoir ses droits. En cas de question juridique ou sociale liée à la santé, le numéro coûte le prix d'un appel local.

ZAP

fil dentaire

Une quinzaine de militants d'Act Up-Paris ont interrompu le 25 novembre 2006 la session du congrès annuel de l'Association dentaire française (ADF) ayant pour thème « Hygiène et asepsie ». Ils ont obtenu d'y intervenir. Ils entendaient dénoncer les refus de soins dont de très nombreux séropositifs sont victimes de la part de certains chirurgiens-dentistes. Un refus odieusement discriminatoire en contradiction avec le serment d'Hypocrate qui tend également à démontrer une méconnaissance, voire un mépris, des règles fondamentales d'asepsie.

D'après le sondage réalisé, en 2005, par Sida Info Service sur les discriminations dont sont l'objet les séropositifs, 45 % des personnes interrogées se sont déclarées victimes de discrimination de la part du milieu médical, premier domaine de discrimination ; de manière récurrente, les dentistes sont cités le plus souvent. Pourtant, en mars 2005, le Conseil national de l'Ordre des chirurgiens-dentistes a, en termes très clairs, rappelé à ses membres le caractère inadmissible que représente le « refus de prise en charge des pathologies bucco-dentaires » des séropositifs, le refus de soins ne peut « en aucun cas être justifié par l'état de santé d'un patient »*. Il rappelait également à cette occasion que de tels actes étaient passibles de sanctions pénales et disciplinaires.

Ces refus de soins traduisent en outre le manque effarant de connaissances et de compétences de ces praticiens dans les domaines de l'hygiène et de l'asepsie. En effet, on sait que les « précautions universelles » en la matière (port de gants, utilisation de matériel stérile ou à usage unique, etc.) constituent déjà un bouclier efficace contre les risques de transmission virale. La prise de précautions redoublées pour les séropositifs ne se justifie donc absolument pas. Elle est même en soi absurde car elle ne tient pas du tout compte d'une donnée fondamentale de l'épidémie : le grand nombre de séropositifs (50 000) qui ne connaissent pas leur propre statut sérologique.

La logique, tout comme le principe de non-discrimination, commande donc que les « précautions universelles » en matière d'hygiène et d'asepsie soient appliquées à tous les patients. Les praticiens qui refusent de soigner des séropositifs invoquent leur inquiétude du risque de transmission du VIH à leurs autres patients. Ils feraient bien de se soucier des risques que leurs pratiques discriminatoires font courir aux séropositifs, personnes immunodéprimées qui ne doivent pas être exposées aux risques viraux ou bactériens.

Voir Protocoles 37

Cette discrimination fondée sur l'état de santé est d'autant plus insupportable que les séropositifs sont déjà et régulièrement confrontés à des discriminations socio-économiques : ainsi beaucoup de titulaires de la CMU ne peuvent avoir accès aux soins dentaires, alors que l'hygiène et les soins bucco-dentaires sont un enjeu majeur pour la santé des personnes séropositives.

25 ans après le début de l'épidémie, les dentistes sont toujours l'une des professions de santé les moins bien formées et les moins soucieuses de se former à propos du VIH. S'ils appliquaient dans tous les cas et pour tous leurs patients les précautions universelles en matière d'asepsie et d'hygiène, non seulement ils se protégeraient eux-mêmes, mais ils veilleraient aussi à la protection de l'ensemble de leur clientèle, séropositive ou non au VIH.

A suivre

Depuis cette action nous avons reçu des courriers de dénonciations de pratiques discriminatoires. Si vous avez subi ce type de rejet, contactez-nous. Nous ne manquerons pas de vous tenir au courant des suites de ce dossier. Nous saisirons, dans les prochaines semaines, le Conseil national de l'Ordre des chirurgiens-dentistes et la HALDE des cas de refus de soins portés à la connaissance de l'association.



A retenir

Le Conseil national de l'Ordre des chirurgiens-dentistes doit faire respecter son rappel à l'ordre de 2005 et sanctionner les praticiens contrevenants.

L'Association dentaire française doit prendre publiquement position contre les refus de soins pratiqués par les chirurgiens-dentistes à l'encontre des personnes séropositives.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
AGENERASE® (APV/amprénavir) 4 capsules, 2 fois/jour GSK - AMM du 20/10/00	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Éruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques: paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycéridémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Terfénadine, astémizole, dérivés de l'ergot de seigle, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, rifampicine, millepertuis.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - À prendre au cours du repas. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
APTIVUS® (TPV/tipranavir) 2 gélules, 2 fois/jour Boehringer - AMM du 25/10/05	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Éruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.		- À prendre avec un verre d'eau le ventre vide. Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets indésirables. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
ATRIPLA® (SUSTIVA®+EMTRIVA®+ VIREAD®) 1 comprimé, 1 fois/jour BMS / GILEAD - Demande d'AMM en cours	ANTIPROTÉASE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE	• Acidose lactique • problème au foie • Problèmes psychiatriques •dépression •vertiges • nausées •diarrhées •fatigue • maux de tête •érythème •sinusite •insomnie •rêves inhabituels.	Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, dérivés de l'ergot, voriconazole, methysergide, ergotamine, dihydroergotamin mesylate, millepertuis officinal, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, lamivudine.	- Surveiller les fonctions hépatiques et rénales. - À prendre au cours du repas. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Contre indiqué durant la grossesse.
COMBIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 18/03/98	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	•Acidose lactique : devant être traitée d'urgence ; symptômes: essoufflement, fatigue importante et inexplicquée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements • Lipoatrophie • Nausées importantes qui disparaissent progressivement.	Stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	- Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
CRIVIVAN® (IDV/indinavir) 2 gélules, 3 fois/jour MSD - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales autour de la bouche • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés.	Rifampicine, astémizole, millepertuis, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, ethinyloestradiol.	- À prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir, et à 1h de distance du Videx®. - Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter des calculs rénaux. - Effets secondaires très importants. A éviter à l'initiation d'un traitement.
EMTRIVA® (FTC/emtricitabine) 1 gélule/jour Gilead - AMM du 24/10/03	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'acidose lactique • Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertriglycéridémie • Eruption cutanée • coloration de la paume des mains.	Lamivudine, zalcitabine.	- Surveillance de la fonction rénale. - L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
EPIVIR® (3TC/lamivudine) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 08/08/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue.	Zalcitabine, emtricitabine.	- La lamivudine agissant aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
ETRAVIRINE (TMC 125) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - ATU nominative	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées • rash.		- À prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
FUZEON® (T20/enfuvirtide) Injection sous-cutanée, 2 fois/jour Roche - AMM du 27/05/03	INHIBITEUR DE FUSION	• Au niveau du site d'injection: rougeurs, douleurs, petites boules.		- Après reconstitution du produit avec de l'eau fournie, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser immédiatement après l'injection.
INVIRASE® (SQV/saquinavir) 2 gélules, 2 fois/jour Roche - AMM du 04/10/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.	- À prendre au cours d'un repas copieux. - Associé au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
KALETRA® (LPVr/lopinavir + ritonavir) 3 capsules, 2 fois/jour Abbott - AMM du 20/03/01	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Troubles cutanés • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, terfénadine, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient déjà du ritonavir, comme booster. - À conserver au frais. - À prendre à 1h de distance du Videx®.
KIVEXA® (ZIAGEN® + EPIVIR®) 1 comprimé/jour GSK - AMM du 17/09/04	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1 ^{ers} mois; symptômes : rougeurs cutanées, fatigue, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (voir Combivir®) • Troubles digestifs • Maux de tête.	Zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que névirapine.	- La lamivudine agissant contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.
MK 0518 X capsules, 2 fois/jour Merck - ATU nominative	INHIBITEUR D'INTÉGRASE	• Maux de tête • Fatigue • Vertiges.		- La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquerons pas d'apporter des compléments d'informations.
NORVIR® (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour Abbott - AMM du 26/08/96	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs, diarrhées • Sensations anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, pimozide, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	- À prendre au cours du repas. - Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - À conserver au frais.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
PREZISTA® (TMC 114/darunavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec/Janssen-Cilag - ATU nominative et de cohorte	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées.	Terfénadine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).	- Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - À prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, nous ne manquons pas d'apporter des compléments d'informations.
RESCRIPTOR® (delavirdine) 2 comprimés, 3 fois/jour Agouron - ATU nominative	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash) • Troubles digestifs en début de traitement.	Rifampicine, rifabutine, astémizol, cisapride, dihydro-érgotamine, ergotamine, terfénadine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.	- Surveiller l'apparition d'éruption cutanée sévère (rash). - Surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales par bilans sanguins).
RETROVIR® (AZT/zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 13/03/87	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Chez les nouveaux-nés risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.	Stavudine, ribavirine.	- Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
REYATAZ® (ATZ/atazanavir) 2 gélules, 1 fois/jour BMS - AMM du 02/03/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Troubles digestifs • En début de traitement, peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine) • Troubles de la vision.	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- À prendre au cours du repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à une gélule de ritonavir.
SUSTIVA® (EFV/efavirenz) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Sensations d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations • Hypercholestérolémie • Troubles du comportement et de l'humeur • Eruption cutanée parfois sévère (rash).	Saquinavir, astémizol, cisapride, midazolam, terfénadine, triazolam, éthynil-oestradiol, ritonavir, névirapine.	- À prendre au coucher. - En cas de troubles psychiques, en parler à son médecin. - Surveillance de la fonction hépatique. - Contre indiqué durant la grossesse.
TELZIR® (APV/fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 12/07/04	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - À prendre au cours du repas. - Doit être associé à une gélule de ritonavir, à chaque prise.
TRIZIVIR® (RETROVIR®+EPIVIR®+ZIAGEN®) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 28/12/00	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Allergie grave: hypersensibilité à l'abacavir (voir Ziagen®) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (voir Retrovir®), de lamivudine (voir Eпивir®) et d'abacavir (voir Ziagen®).	Stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine (voir Ziagen®).	- Voir Ziagen®. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
TRUVADA® (EMTRIVA® + VIREAD®) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 21/02/05	NUCLÉOSIDE ET NUCLÉOTIDE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux • Maux de tête, vertiges • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • Risque d'acidose lactique • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertriglycéridémie • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains.	Lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotericine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir et l'emtricitabine agissent aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
VIDEX® (ddl/didanosine) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risques de pancréatite aiguë en association avec Zérit® (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).	Ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments, 2h avant ou après le repas. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
VIRACEPT® (NFV/nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois/jour Roche - AMM du 22/01/98	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine.	- À prendre absolument durant le repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.
VIRAMUNE® (nevirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98	INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Risque d'allergie: fièvre, éruption cutanée sévère (rash) • Atteintes hépatiques graves.	Saquinavir, ketoconazole, éthynil-oestradiol, rifampicine, efavirenz, ne pas débiter le traitement en même temps que l'abacavir.	- Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère, d'où surveillance attentive. - Risques d'allergie à Viramune® pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue, surtout en cas de coinfection.
VIREAD® (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02	INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux.	Lamivudine, zalcitabine, lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotericine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	- À prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le tenofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.
ZERIT® (d4T/stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques: diabète, lipodystrophie, etc.	Didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
ZIAGEN® (ABC/abacavir) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99	INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1ers mois; symptômes: rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement • Risque d'acidose lactique devant être traité d'urgence (lire Combivir®).	Alcool (éthanol), ne pas débiter le traitement en même temps que névirapine.	- Non recommandé chez la femme enceinte, et si insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement, pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.

Act Up c'est aussi

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up a mis en place une série de médias accessibles à tous.

Les essais cliniques

La première brochure de la collection « information = pouvoir » concerne les essais cliniques pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

sida, un glossaire

La deuxième brochure est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. On y trouve aussi un répertoire d'adresses et de nombreuses pages sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites.

Le guide des droits sociaux

La troisième brochure est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil. Pour obtenir une de ces brochures, écrivez à Act Up-Paris, BP 287, 75525 Paris cedex 11 (contre frais de port, 3 €).

pages des idées folles

La pif est le journal interne de l'association. Il a pour but d'améliorer la communication interne, de mettre à nu les militantEs, d'engager des réflexions.

Action

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats. Ce journal est le fruit de l'activité des différentes commissions d'Act Up. (disponible par abonnement, 6 numéros par an, 18 €).

Protocoles

Protocoles présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi le domaine médical et thérapeutique. Il est réalisé par les membres de notre commission Traitements & Recherche. Disponible par abonnement (équivalent à la couverture des frais d'envoi) 8 € pour 6 numéros.

Les Réunions publiques d'informations

A Paris, les RéPI ont lieu tous les deux mois et abordent autant le domaine thérapeutique que social. Après l'intervention des invités, la salle peut poser des questions. Chaque Répi donne lieu à la publication d'un dossier complet, et d'un compte rendu, adressés à toute personne qui le souhaite (contre frais de port, 2,50 €).

<http://www.actupparis.org>

Retrouvez toutes ces publications, mais aussi des infos, nos communiqués de presse, des photos et les rendez-vous d'Act Up-Paris. Une lettre électronique d'Act Up-Paris vous est envoyée environ tous les 10 jours. Pour s'abonner, consultez la page <http://listes.samizdat.net/wws/info/actupinfos>

Pour nous soutenir

Autorisation de la poste : **PA / B / 07 / 96**

N° National d'émetteur
421 849

--	--	--	--

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

NOM ET COORDONNÉES
DE L'ÉTABLISSEMENT TENEUR DU COMPTE À DÉBITER

--	--	--	--

Je souhaite soutenir Act Up-Paris dans son combat quotidien contre le sida. Pour cela je désire faire un don par

chèque

prélèvement
sur mon compte
tous les 18 du mois.

d'un montant de €

J'ai bien noté que je recevrai par retour du courrier un reçu fiscal me permettant de déduire 66% du montant de ce don de mes impôts. Pour les prélèvements, je recevrai courant janvier un reçu récapitulatif des sommes versées pendant l'année.

Les informations contenues dans la présente demande ne seront utilisées que pour les seules nécessités de la gestion et pourront donner lieu à un exercice du droit individuel d'accès et de modification, dans les conditions prévues par la délibération n° 80 du 1/4/80 de la commission informatique et libertés. S'adresser à Act Up.

ACT UP-PARIS
BP 287
75525 PARIS CEDEX 11

COORDONNÉES DE LA CARTE À DÉBITER

N° DE LA CARTE	DATE D'EXPIRATION

AUTORISATION DE PRÉLÈVEMENT

J'autorise l'établissement teneur de mon compte à prélever sur ce dernier, si sa situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par Act Up-Paris. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec Act Up-Paris.

Signature :

Merci de nous renvoyer cet imprimé, en y joignant, un RIB.