

Protocoles 61

Le bulletin bimestriel d'information thérapeutique pour les personnes vivant avec le VIH

Mai 2010

Édito

Le 19 mai, journée mondiale des hépatites, des militantes et militants d'Act Up-Paris ont déversé 260 foies devant le ministère de la Santé. Cette action visait à dénoncer l'inaction criminelle des pouvoirs publics, alors que les alertes sur l'épidémie de l'hépatite C se multiplient. Si l'hépatite C nécessite un plan d'urgence, la prise en charge de la co-infection VIH-VHC est encore plus vitale. Nous attendons des autorités sanitaires des moyens affectés à la recherche pour élargir la palette de traitements, un accroissement des efforts pour inciter au dépistage, une extension et une diversification des outils de réduction des risques auprès des usagers de drogues.

Mais rien n'est fait, ou si peu. Le plan de Roselyne Bachelot-Narquin n'est qu'un effet d'annonce, bien en deçà de l'urgence sanitaire et des moyens qu'il faudrait mettre en œuvre pour éviter une nouvelle hécatombe. Beaucoup de personnes co-infectées par le VIH et le VHC sont dans la même situation que les malades du sida au début des années 80. Face à l'absence de volonté politique, Act Up-Paris a décidé de faire de la question de la co-infection la priorité des mois à venir. Nous ne voulons pas attendre que l'hécatombe qui nous menace produise le scandale politique qui changera la donne.

Aujourd'hui, près de la moitié des personnes vivant avec un virus de l'hépatite C ignore leur contamination. Plus on attend pour traiter, plus les dégâts liés au virus de l'hépatite C sont susceptibles d'être irréversibles et plus les chances de guérison sont minces. A un stade avancé, la prise en charge fait appel à des soins particulièrement lourds : elle est aujourd'hui à l'origine de plus de la moitié des cancers du foie et constitue la seconde cause de transplantations hépatiques après les cirrhoses alcooliques. Les prévisions pour 2025 correspondent à un triplement du nombre des cancers du foie, une évolution qui pourrait être évitée avec la mise en place de campagnes d'information.

Ignorer qu'on vit avec le virus conduit à transmettre la maladie sans le savoir. L'étude Coquelicot révèle que 27 % des usagers de drogue se déclarent séronégatifs au VHC à tort, alors que seuls 2% se croient séronégatifs au VIH alors qu'ils en sont porteurs. Des usagers contaminés continuent donc de transmettre le virus de l'hépatite sans le savoir. D'où l'importance de généraliser le dépistage des hépatites dans les CDAG, et les centres qui accueillent des usagers de drogues (CAARUD, CSAPA).

Il existe un traitement qui permet de guérir dans 50 à 80% des cas et selon le génotype du VHC. Ce traitement dure de 6 mois à un an, et est d'autant plus efficace qu'il est pris tôt. Mais les effets indésirables (fatigue, anxiété, épisodes dépressifs, troubles du sommeil, de la concentration...) peuvent être très invalidants, et provoquer un effet désastreux sur la vie professionnelle, sociale et affective, et d'autant plus pour les personnes fragiles ou en situation de précarité. La dureté des traitements exige d'avoir un logement, ce qui exclut les populations les plus précaires qui sont pourtant 3,5 fois plus touchées par le VHC que la population générale.

Malgré l'existence de médicaments, 2 600 personnes meurent chaque année en France, faute d'un traitement efficace : les hépatites sont la première cause de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH. Ce virus aggrave le pronostic de l'infection par le VHC, avec une progression deux fois plus rapide de la fibrose et un risque de fibrose décompensée 5 fois supérieur.

Ces personnes qui attendent les nouveaux traitements parce qu'elles sont en danger de mort et qu'elles ne répondent pas aux traitements actuels, sont aujourd'hui exclues des essais. Les laboratoires, pour avoir de meilleurs résultats que le voisin, ne prennent que de « bons » patients, afin d'optimiser les résultats, et non les personnes qui en ont le plus besoin alors qu'elles représentent une grande part de l'épidémie.

Est-ce parce que beaucoup d'entre nous sommes des usagers de drogue que l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics nous laissent mourir sans rien faire en matière de prévention, de dépistage ou d'accès aux traitements ?

Protocoles est réalisé par les membres de la commission Traitements & Recherche d'Act Up-Paris.

Directeur de publication :
Pierre Chappard

Rédactrice en chef :
Claire Vannier
publications@actupparis.org

Ont participé au numéro :
Marc Jaffeux, Catherine Kapusta-Palmer, Younès Mezziane, Maryvonne Molina, Sibylla Péron, Gérald Sanchez, Gordon Tucker, Claire Vannier.

Icono : François Vannier.

Imprimerie : Expressions 2,
10^{bis} rue bisson, Paris XX^{ème}.

Tirage : 20.000 exemplaires

N° ISSN : 1284-2931

Dépôt légal à parution.

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

Sommaire

Et toujours	3
Brèves	6
Cochin	7
Femmes	13
Casablanca	14
Foie et VIH	16
Agenda	22
Rupture d'ARV	24
Tableau	26
Médias	28

Conseils de lecture

Essais, les lieux

Nous avons indiqué pour chaque essai les coordonnées de l'investigateur 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 investigateurs des essais à fournir aux participants 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'un 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 investigateurs. 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

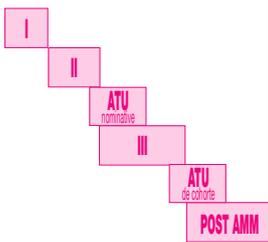
Un essai clinique est une expérience contrôlée au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (efficacité) et s'il est sans danger (tolérance), c'est la phase I. Ensuite viennent les essais permettant d'étudier l'efficacité thérapeutique et les doses 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 un clinicien pour un patient. 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, 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).



Hepaviv ANRS CO13

La cohorte Hepaviv vise à caractériser les particularités et l'évolution de la co-infection VIH - VHC en termes de morbidités et de mortalité, et à mieux comprendre les interactions entre les deux virus et leurs traitements. Il s'agit de la seule cohorte sur la co-infection VIH et hépatite C en France. Cette cohorte comporte deux aspects : l'un permettant de recueillir des renseignements sur le suivi clinique et biologique de la co-infection VIH - VHC ; l'autre permettant d'étudier la qualité de vie et de prise en charge, dans le but de les améliorer.

Près de 1.175 personnes y ont participé, dans de nombreux centres cliniques français* : trois centres à Bordeaux (Saint André, Pellegrin, Haut Lévêque CHU Bordeaux), deux à Toulouse (CHU Purpan, Hôpital Joseph Ducuing), un à Marseille (Hôpital Sainte Marguerite), un à Nice (Hôpital l'Archet) et 10 en Ile de France (Hôpital Cochin, Tenon, Pitié Salpêtrière, Avicenne, Saint Louis, Saint Antoine, Bicêtre, Bichat, Necker, Paul Brousse).

Les participants ont été suivis pendant 5 ans et ont répondu à différentes questions posées sur la co-infection VIH - VHC.

En janvier 2010, la durée moyenne de suivi dans la cohorte était d'environ 16 mois par participant. La moyenne d'âge était de 45 ans, 18 ans pour le plus jeune et 81 ans pour le plus âgé. On compte une large majorité d'hommes, 70%. 50% environ ont un emploi et vivent en couple, 30 % ont au moins un enfant, et 8% vivent dans une situation précaire. La fréquence du suivi dépend de la sévérité de la maladie du foie. Pour la plupart, une visite annuelle est programmée mais en cas de cirrhose, le suivi est rapproché tous les six mois, ce qui permet de dépister d'éventuelles complications le plus tôt possible. En cas de traitement contre l'hépatite C, le suivi passe à cinq visites (à l'initiation du traitement, un et trois mois après le début du traitement, à la fin du traitement et 6 mois après la fin du traitement).

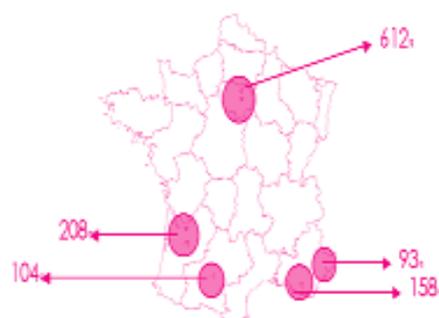
Concernant l'infection à VIH : à l'inclusion, la moyenne des taux de CD4 était de 442 cellules/mm³, la charge virale VIH était indétectable pour 69% des participants, seuls 10% ne prenaient pas de traitement antirétroviral.

Concernant l'hépatite C : 89% des personnes sont porteuses d'une infection chronique, révélée par la présence de l'ARN VHC dans le sang, 11% sont rentrées alors qu'elles étaient déjà guéries de leur hépatite C mais près de 25 % sont porteurs d'une cirrhose. A l'inclusion, 50 % des participants avaient déjà reçu au moins un traitement contre l'hépatite C.

On observe chez 41 à 52% des participants une hépatite peu évolutive appelée hépatite minime. Cependant des complications sont apparues pour les personnes porteuses d'une cirrhose : décompensations du foie, cancer du foie, transplantations hépatiques, maladies liées à une infection à VIH avancée.

La cohorte Hepaviv est la première à avoir mis en place un questionnaire sur la qualité de vie des personnes co-infectées par le VIH et l'hépatite C. Il s'agit d'auto-questionnaires qui visent par le recueil d'information à proposer par la suite des solutions mieux adaptées. Le pourcentage de retour de ces auto-questionnaires est aujourd'hui trop faible pour démontrer les difficultés qu'engendrent la mise sous traitement et son déroulement. Au début de l'étude, on notait 78% de retours, un an après, seuls 49% étaient recensés, et 47% au bout de deux ans.

Cette cohorte n'est pas finie. Si certains objectifs d'études et d'observations ont été atteints sur le court terme (un à deux ans), le moyen (3-4 ans) et long terme (5 ans) permettront d'approfondir les connaissances pour améliorer la prise en charge



des personnes co-infectées par le VIH et le VHC. Il s'agit encore :

- d'observer l'évolution des hépatites sous traitement anti-VHC en association des antirétroviraux destinés au traitement du VIH ;
- d'étudier la tolérance clinique et biologique des traitements anti-VIH et anti-VHC ;
- d'étudier l'impact du traitement anti-VHC sur l'observance du traitement anti-VIH et la qualité de vie des personnes ;
- d'étudier l'histoire naturelle des hépatites chroniques chez les personnes co-infectées par le VIH en particulier au stade de la cirrhose ;
- de déterminer les facteurs (viraux, environnementaux et humains) associés à une évolution vers une maladie grave du foie ;
- d'observer l'effet des antirétroviraux sur l'évolution de l'hépatite C.

Des résultats ont déjà été obtenus.

Les tests non invasifs de fibrose : le Fibroscan® semble être un bon examen pour évaluer le degré de fibrose de votre foie.

L'accès au traitement de l'hépatite C : en cas de fibrose plus sévère le traitement est mieux accepté, les personnes qui ne sont pas réfractaires au traitement sont plus fréquemment traitées que celles qui ne sont pas suffisamment informées des bénéfices du traitement ou qui ont peur des effets secondaires.

La fatigue et la dépression : 38% des participants souffrent de fatigue et de dépression. Il semblerait que le traitement des symptômes dépressifs permet de diminuer cette fatigue et d'améliorer la qualité de vie.

Le cancer du foie : le cancer du foie survient surtout chez les personnes atteintes d'une cirrhose, il évolue plus vite chez les personnes porteuses du VIH que chez celles qui sont uniquement infectées par le VHC. Il est donc nécessaire de dépister très tôt le cancer à un stade où les lésions sont uniques et de petite taille, et ce afin de pouvoir proposer un traitement adapté.

L'évolution de la fibrose : la cohorte ANRS CO13 Hepavih a permis de montrer que les personnes qui ont été contaminées par l'hépatite C lors de l'injection de drogues intraveineuses, celles qui ont pris dans le passé du Videx® (didanosine) comme traitement antirétroviral, celles qui ont des lipodystrophies ou celles qui ont des perturbations de la glycémie et de l'insuline, appelées insulino-résistance, ont un risque d'avoir une fibrose du foie plus sévère comparées aux autres personnes.

Pour contacter l'équipe de
cette cohorte :
hepavih@isped.u-bordeaux2.fr

Trio ANRS 139

Essai publié dans Protocoles n° 47

Cet essai* visait à étudier une nouvelle association de traitements antirétroviraux comprenant le raltegravir, le darunavir/ritonavir et l'étravirine chez des personnes porteuses de virus résistants et prenant un traitement peu ou pas efficace. L'objectif du nouveau traitement était de réduire la charge virale à un seuil inférieur à 50 copies/ml en 24 semaines.

103 participants ont été inclus, dans 49 hôpitaux, entre mai et août 2007. Le dernier suivi de la dernière personne incluse a eu lieu en septembre 2009.

A l'inclusion dans l'essai, la moyenne de la durée de prise de traitement contre le VIH était de 13 ans et 43 % des participants avaient un antécédent de maladie classant sida. Le taux moyen de CD4 était de 255 par mm³ et la virémie d'environ 15.000 copies/mL.

Après 24 semaines de la nouvelle association d'antirétroviraux, 90% des participants ont atteint une charge virale inférieure à 50 copies/mL. Cet important taux de succès est comparable à celui observé chez des personnes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, et donc porteuses de virus sensibles aux médicaments.

Pour certains, le seuil de 50 copies n'a pas été atteint mais la virémie a baissé (jusqu'à moins de 400 copies). Le taux de virus est resté élevé pour dix personnes présentant des difficultés à prendre régulièrement le traitement de l'essai. Après un an de suivi, 86% des participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/mL. La moyenne du taux de CD4 a augmenté progressivement pendant l'essai pour atteindre 358/mm³ après 48 semaines de traitement.

Les traitements ont été bien tolérés, avec des événements indésirables modérés et connus. Un seul patient a interrompu un des traitements de l'essai du fait d'une éruption cutanée grave récidivante.

Initialement prévu pour un suivi de 24 semaines, Trio a été prolongé jusqu'à 96 semaines. Des analyses pharmacologiques (dosages des médicaments dans le sang) et virologiques (analyse de la résistance du virus aux médicaments) sont en cours. Les résultats de ces analyses se sont pas encore disponibles.

La nouvelle association raltegravir, darunavir/ritonavir, etravirine, a réduit considérablement la charge virale des participants porteurs de virus résistants. L'efficacité de cette association a duré dans le temps (deux ans de suivi) et la grande majorité des personnes a poursuivi ce traitement sans problème. Grâce à Trio notamment, cette association est maintenant utilisée en pratique courante.

Dream ANRS 140

Cet essai clinique* vise à comparer l'efficacité et la tolérance de deux stratégies thérapeutiques de maintenance : monothérapie par lopinavir/ritonavir ou trithérapie en comprimé unique quotidien par efavirenz/emtricitabine/ténofovir chez des personnes vivant avec le VIH ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL.

Depuis son démarrage en octobre 2009, 23 des 36 centres ouverts à ce jour ont pré-inclus 112 participants et inclus 96 sur les 420 attendus.

Les stratégies de monothérapie d'inhibiteur de protéase demeurent d'une grande actualité, et les résultats des essais ANRS 136 Monoï et Monet*, confirment l'intérêt des stratégies de traitement simplifié.

Trois autres grands essais de monothérapie sont en cours à l'échelon international (Essai Pivot en Grande Bretagne, Essais Earnest et Sara en Afrique). Ces essais et Dream devraient permettre, en plus des autres essais dont les résultats sont déjà disponibles, de définir au mieux la place de la monothérapie d'antiprotéase dans un contexte d'arsenal thérapeutique devenu très étendu.

Un amendement au protocole, portant sur les modalités de prise du lopinavir/r, a récemment été apporté par mesure de sécurité afin d'éviter la survenue de mutations ou de résistance. Le lopinavir/ritonavir passe ainsi d'une à deux prises par jour.

Pour toutes informations supplémentaires, et pour entrer dans l'essai : Investigateur principal : Dr Jean Luc Meynard, Hôpital St Antoine Paris XII Tel 01 49 28 28 66
Permanence d'Act Up : mardi, mercredi, jeudi, de 9h à 13h au 01 49 29 44 82

Essai publié dans Protocoles n°57

Voir Protocoles N°58

Brièvement

Enquête « Trans et santé sexuelle » de l'INSERM

Act Up-Paris s'associe à l'équipe « Genres, santé sexuelle et reproductive » de l'INSERM (unité 1018) pour diffuser un questionnaire auprès des trans vivant en France. Alors que les trans ont été les grands oubliés des politiques de santé publique, notamment dans le domaine de la lutte contre le VIH/sida, l'enquête « Trans et santé sexuelle » doit recueillir le plus largement possible des données socio-démographiques, comportementales et sur la santé des trans. Il s'agit de la première enquête de cette envergure menée auprès des trans. Si vous êtes trans et intéressé de répondre au questionnaire, vous pourrez le trouver auprès des associations suivantes et également auprès de certains cliniciens libéraux et hospitaliers : ACTHE, Act Up-Paris, Aides, Chrysalide, GEsT, le MAG, Mutatis Mutandis, ORTrans, OUTrans, Trans Aide... Financée par le Ministère de la Santé et conçue en collaboration avec des associations de personnes concernées, cette enquête permettra d'obtenir des données socio-démographiques, des informations sur le parcours de transition, des éclairages sur la santé et VIH et la sexualité. Outre le fait que cette enquête est rare, elle est essentielle pour connaître la situation de beaucoup d'hommes et de femmes qui continue d'être ignorés, malgré des situations qui les rend vulnérables face à l'épidémie de sida. Les réponses sont anonymes et l'envoi du questionnaire à l'INSERM se fait gratuitement grâce à une enveloppe T.

Les restructurations des hôpitaux continuent au mépris de la parole donnée par l'AP-HP

Depuis le 26 janvier, nous, collectif de patients séropositifs et associations de lutte contre le sida, exigeons de la direction de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris un moratoire sur les réorganisations désordonnées des services de prise en charge du VIH dans ses établissements. Nous demandons également la tenue d'Etats généraux sur la prise en charge du Sida en Ile-de-France : c'est le seul moyen de faire entendre la voix des patients et de tous les acteurs de la prise en charge du VIH. Car nous ne croyons pas que les bouleversements en cours, faits de déménagements de services et de suppressions d'emplois, soient inspirés par autre chose que la volonté de faire des économies au détriment de la qualité du service public et de la santé de ses usagers.

Nous exigeons le respect des promesses faites par le directeur général de l'AP-HP devant témoins le 26 mars et le respect des engagements pris, dans un calendrier qui ne réduise pas la concertation à une mascarade.

Nous renouvelons la demande adressée à l'AP HP et à son administration de tutelle, l'ARS, d'une interruption immédiate des mouvements de services hospitaliers qui mettent en danger la santé de plusieurs milliers d'entre nous.

Les patients de l'hôpital public refusent d'être considérés comme de simples objets qu'on déplace allégrement d'un endroit à l'autre à la recherche d'improbables équilibres.

Cochin :
infantilisation
intimidation
incohérence



Quand hospitalisation rime avec aberration

L'épidémie de sida a fait évoluer positivement le rapport malade/médecin, du moins au début. Aujourd'hui, la distance se creuse. Mais à lire l'expérience racontée ci-dessous, on se dit qu'il faut tout mettre en oeuvre pour conserver cette humanité qui semble avoir disparue dans les services hospitaliers spécialisés dans d'autres pathologies.

L'hôpital, c'est un lieu que les séropositifs connaissent bien. Qu'ils y aillent de jour, pour quelques examens, ou plus longtemps, en cas d'échecs thérapeutiques ou à la suite d'effets secondaires graves, l'heure n'a pas encore sonné où il suffit de prendre bien sagement son traitement pour vivre comme tout le monde. L'hôpital, les séropositifs le connaissent d'autant bien qu'ils ont aussi largement contribué à l'humaniser. C'est sous la pression d'Act Up-Paris que Simone Weil, en 1995, a mis à jour la Charte du patient hospitalisé, en y incluant l'obligation pour l'hôpital de transmettre le dossier du malade à son médecin traitant. C'est toujours sous l'action des associations que cette obligation s'est étendue, en 2000-2002, avec une nouvelle Charte proposée par Bernard Kouchner, mais aussi un Plan de lutte contre la douleur, et la révolutionnaire Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite loi Kouchner. Autant de textes qui avaient l'ambition de remettre le malade au cœur du dispositif de soins, avec comme pierre angulaire le traitement de la douleur. Car pour soigner la douleur, il faut écouter le malade. Or l'hôpital n'écoute pas, à l'époque nous l'avions suffisamment dénoncé.

Alors, qu'en est-il aujourd'hui de la relation soignants-malades ? S'est-elle enfin humanisée ? A-t-elle évolué dans le sens préconisé par le législateur ? L'hôpital respecte-t-il le droit des malades ? Oui, certains (dont l'exemplaire Centre Cognacq-Jay). Mais certainement pas au service orthopédique de l'hôpital Cochin. Là-bas, la démocratie sanitaire, on ne connaît pas.

Bienvenue !

Séropositif, M. entre à l'hôpital Cochin pour être opéré d'une prothèse de la hanche. Ses têtes fémorales sont en effet ostéonécrosées suite à une intoxication à la cortisone, provoquée par l'interaction du Norvir® et d'un traitement contre l'asthme, le Seretide® (fluticasone, salmétérol) — interaction aujourd'hui largement documentée. L'opération doit avoir lieu le lendemain, et l'hospitalisation devrait durer huit jours.

Dans certains établissements, on vous remet à l'accueil la Charte du patient hospitalisé, un résumé de la loi Kouchner. Mais à Cochin, le malade ne trouvera

ladite Charte qu'en affichette, dans le coin supérieur du tableau d'affichage. Drôle d'emplacement pour des personnes en chaises roulantes ou sur béquilles. C'est sans doute qu'il est préférable que le malade ignore qu'entre autres droits, son intimité doit être respectée. Car, à peu d'exceptions près, chacun entrera dans sa chambre sans frapper (ou en tapant en même temps qu'en ouvrant la porte), qu'il soit en train d'uriner dans un urinal, ou, plus tard, quelques jours après l'opération, mal assuré sur ses béquilles, devant l'entrée de la salle de bain à l'instant où une aide-soignante ouvre brusquement la porte, qui passe à quelques centimètres de M. Évidemment, pas un mot d'excuse, mais des remontrances. Et encore, si le personnel se contentait de rentrer chez lui comme dans un moulin. Mais c'est souvent par paires que les aides-soignantes investissent la chambre de M., qui, après un mécanique « bonjour », poursuivent la conversation très personnelle qu'elles menaient dans le couloir, comme si le fait d'être allongé privait le malade de ses oreilles. étrange comme une politesse de mise dans toutes les couches de la société disparaît entre les murs de l'hôpital, comme si les rapports humains s'y construisaient selon une autre logique. De fait, ils y obéissent à des principes bien précis : l'infantilisation, l'intimidation, et l'incohérence. Ainsi se construit, touche par touche, avec des gestes ou des paroles souvent infimes, un rapport de force destiné à placer le « patient » en situation d'infériorité. Histoire, sans doute, de le préparer aux quelques véritables humiliations ou négligences qu'il subira avant de quitter la digne institution.

Escalade en la mineur

Mais d'abord, les petits désagréments quotidiens, déclinés selon nos trois principes, du moins au plus violent.

L'infantilisation, avec ce ton toujours injonctif, destiné à faire appel à votre obéissance et non à votre intelligence (vous devez, il faut, vous ne pouvez pas) : il faut uriner, il faut manger, il faut se lever, il faut se coucher, vous ne pouvez pas laisser le yaourt dehors avec cette température, pourquoi n'avez-vous pas pris ce médicament, ne posez pas ça là ce n'est pas propre. Bref, autant de formulations destinées à mettre en faute le malade, à le placer sur la défensive, et à l'obliger à se justifier à propos de bêtises, du genre : mais cela fait à peine une demi-heure que ce yaourt est là ! (CONSEIL : Ne gaspillez pas votre énergie à répondre.) Inutile, bien sûr, de demander une explication : on vous répondra (sur l'air de « maman n'a pas de temps à perdre, elle a beaucoup de travail ») de le demander au docteur. On demande au docteur, pour qu'après un échange assez vif avec celui-ci* [voir ci-dessous au chapitre de la douleur], la même infirmière lance à M., d'un ton contrit, un « regardez, vous avez mis le professeur en colère... » tout à fait dans la gamme de « vilain, tu as fâché papa. »

Avec l'intimidation, on franchit un palier dans l'agressivité : éclats de voix, bruits de pas bien sonores à toutes heures, portes ouvertes et fermées à la volée, conversations par-dessus la tête de M. C'est surtout ces dernières qui deviennent rapidement pénibles, lorsqu'elles vous prennent après une nuit sans sommeil, parce que « le médecin n'a pas le temps d'attendre que les malades se réveillent » : vous avez très mal, vous posez une question, l'interne vous coupe la parole, le chirurgien prend l'interne à témoin, puis ces messieurs échangent quelques formules sibyllines et filent. Pour vous, c'est foutu. (CONSEIL : Si vous n'arrivez pas à vous faire entendre, exercer vos droits (voir plus loin) et flanquez internes et externes à la porte, hop !) Malheureusement, même en tête-à-tête, il peut être difficile de se faire entendre. Le jour de son arrivée, M. demande au chirurgien quel type d'anesthésie est prévu. Au lieu de simplement répondre, celui-ci rétorque que l'anesthésiste avait dû lui en parler. Possible, mais M. avait dû oublier. — Ah bon, réplique le chirurgien d'un ton qui signifie clairement à M. son manque de sérieux. Pour plus tard s'étonner de « cette insistance des malades à vouloir leurs radios. » Or, sur la radio de la hanche à opérer se trouve celle de l'autre hanche, dont le kiné de ville a

besoin, explique M. « Ce ne sont que de mauvaises raisons, mais vous aurez vos radios », conclut le chirurgien, grand seigneur. Hélas, il faudra les demander encore plusieurs fois. (CONSEIL : Ne vous justifiez pas. Vous avez droit à ces documents, exigez-les !)

Et arrive la troisième technique, celle de l'incohérence, dont on ne sait pas s'il s'agit ou non d'un euphémisme pour « mensonge ». C'est qu'à l'hôpital la nécessité d'être cohérent (qui règle partout ailleurs les rapports entre individus) disparaîtrait au profit de la confiance envers le médecin, supposée investir soudainement le malade, comme la grâce. Donc, ce n'est pas grave si l'interne de nuit dit qu'il ne faut pas garder la sonde urinaire plus de 24 h, par risque d'infection, puis que le chirurgien vous la prescrive pour presque 4 jours, à l'étonnement des infirmières. Ce n'est pas grave, car la parole du professeur est supposée effacer magiquement celle de l'interne, sans laisser d'inquiétude chez le malade. Quand M. mentionne innocemment les risques d'infections évoqués par l'interne, le chirurgien explose, et bafouille qu'il est chef et responsable, et quitte la chambre sans un mot de plus. Qui avait raison ? Pourquoi une sonde, très désagréable, si longtemps ? M. ne le saura sans doute jamais. Pas plus qu'il ne retrouvera l'ordonnance qui a déclenché la « ronde » des bas de contention. Une ronde, sur le mode burlesque, car, les uns après les autres, aides soignants comme infirmiers, demanderont à M. d'un air lugubre, voire indigné : « Mais vous n'avez pas vos bas de contention ? » Paraît-il, lui explique-t-on à chaque tour, que M. aurait dû les acheter avant de rentrer à l'hôpital. Au chirurgien, M. explique que l'anesthésiste ne lui a pas fait cette ordonnance. — Elle ne peut pas avoir oublié, elle fait ces ordonnances depuis 25 ans, réplique sèchement le chirurgien (ce qui, vu l'âge de l'anesthésiste, suppose qu'elle rédigeait déjà des ordonnances au lycée). Un oubli guère tragique car facilement réparable, sauf qu'un soignant ne peut commettre une faute ! C'est sans doute pourquoi l'ordonnance que fera enfin l'interne (il aurait été tellement plus simple de commencer par là) est à ce point bourrée d'erreurs que le pharmacien de ville près de Cochin s'écrie : « Quel est le petit con qui a encore écrit ça. » Donc retour à l'hôpital, où les infirmières corrigent l'ordonnance. (CONSEIL : Ne vous énervez jamais, ne haussez jamais la voix. Le personnel soignant mettrait aussitôt vos revendications sur le compte de votre caractère.)

Un grand moment pour M, sa présentation au staff

Le jour de son arrivée, le chirurgien apprend à M. qu'il passera devant le « staff » vers 17h30. Le terme évoque celui d'une équipe, et, dans ce contexte, de l'équipe qui accompagnera le chirurgien pendant l'opération. Un interne vient ensuite l'examiner vers 17h, et, à 17h30, M. est conduit devant le fameux staff. Il est en caleçon et pieds nus. Il entre dans une grande salle. Une vingtaine de personnes le dévisagent, dont une douzaine assises avec le professeur à une table qui fait face à M. Un peu beaucoup, pour un staff. On assoit M. et son caleçon sur une chaise placée de sorte que tout le monde puisse le voir. Un peu plus loin, une autre table avec deux personnes. Et sous un tableau noir, l'interne de 17h, qui fait un exposé... bref, une vraie ambiance de tribunal. Les présentations sont rapides et opportunément incompréhensibles. Devant ces nombreux inconnus, on interroge aussitôt M. sur l'origine de son ostéonécrose, sur son VIH, autant d'éléments déjà présents dans son dossier. Puis on le fait grimper sur une table d'examen, et on vérifie les données exposées par l'interne de 17h. Bref, pas besoin d'être très futé pour comprendre que ce staff n'a rien d'un de ces examens préopératoires qui ont occupé M. pendant le mois précédant son hospitalisation. Il s'agit d'une unité d'enseignement, qui lui a été imposée de la manière la plus humiliante. à aucun moment, en effet, il n'a été demandé à M. s'il souhaitait se prêter à cet exercice. Dommage, car il aurait sûrement accepté, quitte à passer d'abord un pantalon et des chaussures. L'article L. 1111-4 de la loi relative aux droits des malades prévoit pourtant que « l'examen d'une personne malade dans le cadre d'un enseignement

clinique requiert son consentement préalable. » C'est donc, ici, une violation pure et simple des droits de M., qui mériterait franchement d'être sanctionnée par les tribunaux. C'est surtout d'un parfait archaïsme. Il y a des manières aussi efficaces et moins insultantes de délivrer un enseignement (à supposer que ce genre de séances ait pour vocation d'enseigner aux futurs médecins autre chose qu'à traiter le malade en objet).

Le traitement de la douleur ou bas les masques

Si on ne peut exiger de quelqu'un une compassion qu'il n'éprouve pas, on peut au moins attendre d'un responsable de service qu'il mette en place un protocole de lutte contre la douleur efficace. Il y a des Plans pour cela, des plans très fouillés. Mais à Cochin, pas de carnet de lutte contre la douleur, pas de courbe de douleur au pied des lits, et évidemment pas de formulaire de satisfaction à remplir à la sortie ! Pas de ces talonnières si efficaces pour calmer la sensibilité du talon de la jambe opérée, non plus. Juste un interne qui vous demande à 7h du matin si vous avez mal (non, vous n'avez pas mal), et lorsqu'à 8h, la douleur revenue, vous dites au chirurgien que vous souffrez, on vous rétorque : « Mais vous m'avez dit ce matin que vous n'aviez pas mal ! » On croit rêver. C'est que les choses s'étaient à peu près bien passées, les deux premiers jours : évaluation régulière de la douleur, réponse appropriée. Mais le troisième jour, fini. Plus d'évaluation systématique, alors que la douleur revient avant la prise suivante d'antalgique. M. le signale plusieurs fois aux infirmières et aides soignants. Les deux nuits suivantes : insomnie à cause de la douleur, insupportable. Au cinquième jour, et après avoir reproché à M. de n'avoir pas signalé sa douleur plus tôt (sic !), une infirmière promet en riant d'appeler l'anesthésiste, pour réévaluer le protocole contre la douleur. C'est un jour de congé. L'anesthésiste ne vient pas. L'infirmière, qui, elle, revient avec un pain de glace (super !), l'aurait eu au téléphone : l'anesthésiste lui aurait dit qu'il n'y aurait rien à faire. M. exige alors de voir un médecin, en élevant la voix. Mais il lui faudra attendre la nuit, pour que l'interne modifie son traitement, en augmentant le sulfate de morphine à 20 mg. La douleur était devenue absolument insupportable. D'après l'interne, la prise en charge avait été bien insuffisante. Il laisse un mot à sa collègue anesthésiste, que, toujours d'après lui, l'infirmière n'aurait pas appelée. Mais à 8h du matin, après une nouvelle nuit blanche, le chirurgien refuse de modifier le plan de lutte contre la douleur : « Vous avez subi une lourde opération, il est normal que vous souffriez. » Charmant. M. exige de voir l'anesthésiste. C'est à cette occasion que le chirurgien pique sa crise de nerf, et que l'infirmière reproche à M. (qui, lui, ne s'est pas énervé, alors qu'il n'a pas dormi depuis trois nuits) d'avoir mis en colère le pauvre docteur. Et lorsque M. rappelle à cette jeune dame l'existence d'une Charte des malades hospitalisés, celle-ci lui réplique tout à fait hors de propos, d'un air offensé, qu'il l'accusait de mal faire son travail... C'est ensuite une nouvelle ronde, comme pour les bas de contention, à l'occasion de laquelle chaque membre du personnel vient s'enquérir de l'état de M., sans avoir rien à lui proposer. à chacun il doit répéter à chaque fois les mêmes choses : une curieuse poussée de compassion, qui prend bien vite la couleur du harcèlement... Au bout d'une heure, l'anesthésiste arrive. Elle reformule le protocole, qui sera efficace. M. lui signale la surdité et la susceptibilité ridicule de ses collègues, cela n'a malheureusement pas l'air de la surprendre. « Je ferai tout pour soulager les souffrances », promet chaque docteur en médecine ; avant de conclure son serment, celui d'Hippocrate réactualisé, par ces paroles terribles : « Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Où tout est question de pouvoir

En cette période où les restructurations menacent la qualité des soins, il est bien sûr tentant d'attribuer aux manques de moyen (réels) ces divers dysfonctionnements.

Certes, la direction que prend notre système de soins, vers une privatisation larvée, renforcera certainement le pouvoir des médecins du secteur public, qui seront de plus en plus demandés. Et le pouvoir médical, qui tend à réduire le malade à un objet, s'accommodera très bien de cette logique de marketing, qui étiquettera le client de l'hôpital comme un forfait téléphonique.

Ce serait néanmoins une erreur de voir dans la pénurie l'origine des comportements décrits dans cet article. Le problème, c'est celui du pouvoir, quand personne ne lui fait face. Et la solution, c'est l'exercice de ses droits, qui sont dorénavant garantis par la loi. Mais aussi une poursuite de la réforme du corps médical. En effet, si la lutte contre la douleur demande des moyens supplémentaires, ce n'est pas au niveau de l'hôpital, mais dans la formation du personnel soignant. Est-il concevable que des personnes confrontées régulièrement à la douleur et à la mort n'aient jamais réfléchi à ces questions ? Il serait temps d'exiger que les sciences humaines soient introduites de manière contraignante dans le cursus d'un étudiant en médecine, notamment la psychologie (non celle du malade, mais celle du soignant), ainsi que la philosophie, avec notamment l'histoire de la médecine, qu'ont traversée les violences les plus folles.

En mars 1998, Act Up-Paris publiait un témoignage similaire mais bien plus affreux, puisqu'il s'agissait d'un violent cancer traité à Saint-Louis*. Furieux, le médecin avait renvoyé le malade qui avait témoigné et qu'il suivait en hôpital de jour. Heureusement, tous les médecins ne se ressemblent pas. Il y en a aussi d'extraordinaires, qui savent pourquoi ils font ce métier. Patrick, le malade en question, s'est tout de suite bien entendu avec son nouveau docteur. Et celle-ci, après quelques consultations, lui a dit avoir été bien étonnée, vue leur bonne entente et sa gentillesse, de la note que le médecin de Saint Louis avait ajoutée au dossier de Patrick, comme quoi celui-ci présentait « toutes les caractéristiques du sujet paranoïaque »... C'est aussi cette réponse que ce même médecin avait donné au Directeur des Hôpitaux qu'Act Up-Paris avait ensuite rencontré, au ministère. Bref, à l'époque, ou on obéissait, ou on était cinglé. La question est maintenant de savoir si Cochin, lui, a au moins évolué sur ce point.

www.actupparis.org/IMG/pdf/Action_52_.pdf ; pp. 18-21



Actes des
Journées de réflexions
des 15 octobre 2008
et 3 octobre 2009

Depuis 7 ans, Act Up-Paris fait partie d'un interassociatif Femmes & VIH, qui organisent très régulièrement des rencontres pour donner la parole aux femmes séropositives. Les actes des dernières rencontres viennent d'être édités, afin que cette parole soit diffusée, lue, entendue.

En 2003 le Mouvement Français pour le Planning Familial (MFPF), association militante dans les champs de la santé sexuelle et des droits des femmes, invitait des associations de lutte contre le sida, afin de partager leurs préoccupations concernant les questions relatives à la vie des femmes concernées par le VIH. Ainsi s'est créé le premier collectif interassociatif réunissant Act Up-Paris, Aides, le Kiosque, le Planning Familial et Sida Info Service, visant à inscrire le combat contre le VIH dans la lutte pour les droits des femmes, mais aussi à donner la parole aux femmes concernées par le VIH et les hépatites.

Cet interassociatif organise régulièrement depuis des rencontres nationales. En 2004, les premiers Etats généraux « Femmes et sida », en 2005, les Etats généraux autour de « Femmes, sexualité et prévention », en 2007 un colloque sur deux jours « Femmes et VIH ; où en sommes nous 10 ans après ?* », en 2008 une rencontre avec les parlementaires à l'Assemblée nationale et en 2009 une nouvelle journée d'échanges et de réflexions autour de l'invisibilité ou « Comment faire tomber les masques ? ».

La volonté affichée depuis 2003 est de mettre au premier plan la parole des femmes vivant avec le VIH. C'est à la première personne que les femmes concernées s'expriment, en tant qu'actrices à part entière de leur maladie et de leur vie, face aux institutionnels, aux politiques, aux médecins et chercheurs, à d'autres femmes venus suivre ces différentes rencontres.

Ce sont les actes de ces deux dernières rencontres qui viennent d'être publiés. Fruit d'un travail collectif de l'interassociatif, ces actes sont réalisés par les femmes initiatrices de ce collectif (membres des associations Act Up-Paris, le Planning Familial et Sida Info Service) et celles arrivées en son sein à l'occasion du Colloque de 2007, et qui participent désormais à cette aventure (membres des associations LFMR, Médecins du Monde, Aides, Ikambéré, Marie-Madeleine, SolEnSi, Frisse). Pour qu'elles continuent à échanger, élaborer ensemble, qu'elles soient écoutées et reconnues, l'interassociatif continuera à initier des rencontres régulières pour les femmes séropositives. La prochaine rencontre se déroulera à la fin de l'année 2010 et portera sur « Femmes, corps et identités »

Les Actes seront mis en ligne sur les sites des associations co-organisatrices, et sur le site de l'interassociatif www.femmesetvih.org

En 1997, s'était tenue la première rencontre d'importance en France sur la thématique : « Femme et VIH ». Ce colloque avait permis de faire un état des lieux des problèmes rencontrés par les femmes vivant avec le virus, mais sans elles.

Femmes

En revenant de Casa

La 5ème conférence francophone qui s'est tenue du 28 au 31 mars 2010 à Casablanca (Maroc) a montré que si certains progrès ont été obtenus dans quelques pays du Sud, les questions qui concernent la qualité de la prise en charge et la pérennité des moyens ne sont pas encore résolues.

La question de l'accès universel aux traitements reste criante. En effet, la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Sud nécessite de pouvoir répondre à l'ensemble de leurs besoins comme, entre autres, la possibilité de faire des analyses biologiques performantes et régulières dans le cadre du suivi, la possibilité d'avoir accès aux traitements de deuxième ou troisième ligne pour tous, et enfin d'avancer sur la question de la lutte contre la stigmatisation et la discrimination.

La conférence francophone a pour objectif de permettre un large débat avec tous les acteurs de santé : médecins, institutionnels, associatifs et malades du Nord et du Sud. Cette année, elle se tenait au Maroc, ce qui a permis de découvrir les avancées concernant la prise en compte et la prise en charge des personnes séropositives dans certains pays d'Afrique. Après les succès présentés pendant les 4 jours, le programme de clôture de la conférence en a montré les limites et « l'autre visage du sida », grâce à l'intervention de Othoman Mellouk, de l'Association de lutte contre le sida (ALCS), sur *La stigmatisation et la discrimination*. La démonstration était claire : le vécu de la maladie doit aussi supporter le cumul de certaines situations, cumul lié au genre, à l'orientation sexuelle et/ou au statut social. Et comme un approfondissement, la présentation de *Homosexualité et VIH en Afrique* de Cheikh Ibrahima Niang, de l'Institut des sciences de l'environnement de Dakar a permis d'appréhender les enjeux d'une épidémie trop souvent ignorée.

Mais vieillir...

Mais s'il ne fallait retenir qu'une session, ce serait *Viellissement et VIH*, de Jacqueline Capeau, de la Faculté de Médecine Saint-Antoine (Paris) et responsable du groupe de travail "vieillissement" de l'ANRS. Cette présentation, très scientifique, nous a rappelé que si certains d'entre nous ont la chance de vieillir avec le VIH, force est de constater que nous vieillissons beaucoup plus vite que la population générale. Les nombreuses informations présentées confirment l'existence de ce phénomène et en explorent les mécanismes. Ce n'est pas seulement le corps dans son ensemble, mais bien nos cellules qui vieillissent plus rapidement, on estime la différence entre 15 et 20 ans si on compare avec le reste de la population.

Cette présentation, hormis son côté angoissant, nous explique le processus de ce vieillissement prématuré où intervient, une fois de plus, l'état inflammatoire permanent provoqué par le virus, le rôle de celui-ci et celui des traitements antirétroviraux. La démonstration est faite : on peut affirmer que les personnes atteintes par le VIH sont sujettes à un vieillissement prématuré, mais aussi que la mortalité des personnes séropositives est supérieure à celle de la population générale. L'accélération du vieillissement varie en fonction du nombre de CD4, de la durée de prise d'un traitement efficace et du fait que l'on soit un homme ou une femme.

En effet, plus l'efficacité du traitement antirétroviral perdure, plus il permet de conserver un taux de CD4 supérieur à 500 copies/mm³, et plus la mortalité chez les hommes séropositifs se rapproche de celle observée dans la population générale. Mais pour les femmes séropositives, la mortalité reste deux fois plus importante que chez les femmes séronégatives, même en cas de taux de CD4 élevé.

Au-dessus de 200 CD4, on meurt moins du sida que des conséquences du phénomène de co-morbidité qui en découle. Ces troubles du vieillissement et des risques encourus sont d'ordre cardio-vasculaire, hépatique, rénal, osseux et même cancéreux.

Sans prendre en compte l'effet des traitements, l'immunodéficience liée au VIH, provoque un dysfonctionnement mitochondrial* qui entraîne un stress oxydatif* et induit aussi une insulino-résistance*. Ces phénomènes jouent un rôle important dans l'accélération de la sénescence des cellules de l'organisme.

Cette démonstration ouvre la piste de nouvelles orientations à prendre pour prévenir la survenue de ces complications et pour la prise en charge du vieillissement des personnes séropositives lors de la modification des fonctions de l'organisme.

De mitochondrie : micro-structure présente dans le cytoplasme de la cellule, ayant un rôle essentiel dans les phénomènes d'oxydation

Stress oxydatif : un environnement très oxydant à l'intérieur des cellules peut-être à l'origine d'une réplication accrue du VIH, causée par une perte de contrôle du système de régulation cellulaire

Insulino-résistance : état physiopathologique au cours duquel une augmentation du taux d'insuline est nécessaire pour maintenir la glycémie à une valeur normale. L'insulino-résistance fait partie des troubles métaboliques constatés chez les personnes séropositives traitées par une association d'antirétroviraux ou chez des personnes atteintes d'hépatites virales. Elle est sans doute le phénomène central de ces anomalies.

A pink-tinted photograph of a lake with swans and seagulls. The scene is captured from a low angle, showing the water's surface with ripples and reflections. In the background, a line of trees is visible under a cloudy sky. Several seagulls are in flight, and many swans are swimming in the water. The overall mood is serene and natural.

Le VIH ou l'inflammation permanente



Foie et Mono-infection à VIH

Lors de la dernière conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI 2010) à San Francisco en février dernier, Jacqueline Capeau, a passé en revue une des complications au niveau du foie, la stéatose hépatique.

Nous reprenons ici les différents points de la présentation de cette femme professeur à l'université Pierre et Marie Curie de Paris et chercheuse dans une unité INSERM à l'hôpital Saint-Antoine. Au menu donc : description des symptômes, facteurs de risque, mécanisme, diagnostic et traitement.

De quoi s'agit-il ?

Lorsque le foie accumule des corps gras sans lien avec une consommation d'alcool, on parle de maladie du foie gras* terme qui regroupe plusieurs types de complications pathologiques. Elles ont toutes en commun ce que l'on appelle une stéatose hépatique, c'est-à-dire une accumulation de triglycérides dans les cellules qui constituent le foie, les hépatocytes, en l'absence de co-infection et d'une consommation excessive d'alcool – moins de 10 grammes par jour pour les femmes et moins de 20 g/jour pour les hommes. La densité de l'alcool étant de 0,8 (soit 800 grammes pour un litre), un petit verre d'alcool pur (donc à 100 %) de 10 cl équivaut à 80 grammes d'alcool ; un petit verre de 10 cl de vin ordinaire à 10° (soit 10 % d'alcool) correspond alors à 8 grammes d'alcool. L'alcoolémie se mesure par contre en gramme par litre de sang. Certaines formes peuvent évoluer vers une stéatohépatite non alcoolique* caractérisée toujours par une stéatose* avec, de plus, un gonflement des hépatocytes et une inflammation. Une complication de cette stéatohépatite est la cirrhose qui peut dans certains cas évoluer vers un cancer du foie.

Quels sont les risques ?

Plutôt bénigne, la simple stéatose peut évoluer vers la stéatohépatite non alcoolique (NASH) chez 12 à 25 % des personnes atteintes dans la population dite générale. Cette stéatohépatite est associée à une augmentation des maladies cardiovasculaires et à une survie diminuée. La moitié des personnes atteintes de NASH vont développer une fibrose* et 15 % de celles-ci une cirrhose. Enfin, pour 4 % des personnes au stade cirrhose, des complications vont apparaître.

Abrégée en anglais sous le sigle NAFLD pour non-alcoholic fatty liver disease

Abrégée en anglais sous le sigle NASH pour non-alcoholic steatohepatitis

nodules de graisse importants parmi les hépatocytes

Lésion cicatricielle d'un tissu à la suite d'une inflammation chronique

Etat physiologique au cours duquel une augmentation du taux d'insuline est nécessaire pour maintenir la glycémie (taux de glucose dans le sang) à une valeur normale – avec le temps, la sécrétion pancréatique d'insuline peut diminuer et une hyperglycémie et un diabète peuvent en résulter.

Qui est concerné ?

Toujours dans la population générale, entre 10 et 30 % des personnes ont une NAFLD, mais le pourcentage monte à 95 % chez les obèses et 70 % chez les diabétiques de type II (non insulino-dépendants). La NAFLD peut rendre compte de 30 % des augmentations du niveau des transaminases et 10 % des cirrhoses constatées lors d'un examen. La séropositivité au VIH augmente ce risque jusqu'à 30-40 %. En cas de co-infection par le VIH et un virus de l'hépatite B ou C, la prévalence d'une stéatose est estimée entre 40 et 70 %.

Quels sont les facteurs de risque en cas de séropositivité ?

Pour répondre à cette question, deux études conduites dans des centres cliniques ont été commentées par Jacqueline Capeau : l'une de la clinique métabolique de Modène en Italie, portant sur 225 personnes séropositives pour le VIH et l'autre du centre médical de la marine de San Diego en Californie, portant sur 216 personnes séropositives pour le VIH. Les facteurs de risque identifiés dans ces deux études étaient d'un côté ceux retrouvés dans la population générale : être un homme, avoir des transaminases élevées, présenter une adiposité (révélée par l'indice de masse corporelle ou par le tour de taille) ou des altérations lipidiques (augmentation des triglycérides et diminution du cholestérol HDL). L'exposition aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse a été trouvée comme un facteur de risque dans l'étude italienne, mais pas la californienne. Quant à l'infection par le VIH, elle n'a pas été identifiée comme un facteur de risque dans les deux études.

Est-ce plus grave en cas de séropositivité ?

Plusieurs études chez un nombre limité de personnes examinées et présentant toutes un indice de masse corporelle normal, mais des transaminases élevées, montrent une sévérité plus importante de l'évolution chez les personnes séropositives. Ainsi, une petite étude chez une population atteinte de NAFLD a comparé 9 personnes séronégatives à 14 séropositives, sous traitements, présentant des anomalies de répartition des graisses (lipodystrophie), avec ou sans résistance à l'insuline. Les résultats montrent que si les deux tiers des personnes séronégatives (6 sur 9) sont au stade de stéatose simple, tous les participants séropositifs sont à un stade supérieur. Les deux tiers des personnes insulino-résistantes* (6 sur 9) et 40 % des non insulino-résistants (2 sur 5) étaient au stade NASH, contre un tiers des séronégatifs (3 sur 6). Les atteintes tissulaires sont aussi plus fréquentes chez les participants séropositifs – 100 % de nécrose lobulaire avec le VIH contre 60 et 33 %, pour les 3 groupes comparés (séropositifs et insulino-résistants, séropositifs et non-insulino-résistants, et séronégatifs). Une autre étude portant sur 30 personnes indique de forts pourcentages de stéatose, fibrose ou les deux combinées. 20 % des personnes présentant une fibrose avaient une forme sévère. L'apparition de NASH corrélait avec une résistance à l'insuline, mais pas à la prise de traitement.

Quelle est l'origine de ces dérèglements ?

Jacqueline Capeau rappelle que les dépôts adipeux dans la partie inférieure du corps humain sont protecteurs, alors que les dépôts supérieurs, en particulier au niveau viscéral, sont délétères au niveau métabolique. Entre les repas, les tissus adipeux de notre organisme libèrent des acides gras qui sont utilisés par nos muscles et notre foie comme source d'énergie. Les tissus adipeux produisent aussi des molécules qui aident à cette réalisation – des adipokines comme l'adiponectine ou la leptine. Le foie joue un rôle capital dans la transformation de ces acides gras qu'il convertit en énergie (triglycérides et VLDL), qu'ils proviennent des tissus adipeux ou de la transformation du glucose par les hépatocytes. En temps normal,

il y a un équilibre qui s'établit entre ce qui rentre et ce qui sort du foie. Si ce qui rentre devient plus important – sans doute parce que les dépôts adipeux sont plus importants au niveau viscéral, comme le suggère la corrélation entre le niveau de tissu adipeux hépatique et celui viscéral –, une stéatose hépatique s'installe. Elle provient donc d'un déséquilibre entre les entrées et sorties du foie. Le rôle de l'insulino-résistance est aussi suggéré par sa corrélation avec le niveau de dépôts adipeux dans le foie. Au niveau moléculaire, l'hypertrophie des tissus adipeux viscéraux entraîne une inflammation locale conduisant au recrutement de cellules spécialisées, des macrophages, qui vont libérer des facteurs diffusibles* avec développement d'une insulino-résistance locale et diminution de la libération d'adiponectine*. Cela s'accompagne d'une libération accrue d'acides gras qui sont alors captés par le foie et les muscles – c'est la stéatose. De plus, ces accumulations conduisent à une toxicité locale – une lipotoxicité – entraînant aussi l'insulino-résistance. Enfin, l'inflammation au niveau viscéral joue un rôle direct dans la sévérité du dérèglement hépatique (apparition de NASH) par le biais des facteurs diffusibles pro-inflammatoires (cytokines) libérés en plus des acides gras.

Dans la population générale, la stéatose résulte du type de régime alimentaire, de l'insulino-résistance, d'altérations métaboliques, de la quantité de dépôt adipeux viscéral, du manque d'exercice physique et de la sédentarité contemporaine souvent associée à une nourriture peu équilibrée. L'évolution vers la phase NASH résulte d'un stress oxydatif accru, d'une augmentation de la production de cytokines et d'endotoxines dérivées des bactéries du tube digestif. Chez les personnes séropositives et pour la stéatose, il y a une accélération de l'insulino-résistance, des altérations métaboliques, et de la quantité de dépôt adipeux viscéral, en particulier par le biais de l'apparition de lipodystrophies. Pour l'évolution vers la phase NASH, en dehors de l'utilisation de certains antirétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), l'augmentation des taux de cytokines et de dérivés bactériens* associées à l'infection par le VIH contribue à accélérer le processus en favorisant le stress oxydatif et l'inflammation. Au passage, la situation est encore plus complexe, voire plus rapide chez les co-infectés, car l'infection par le virus de l'hépatite C augmente à elle seule la stéatose, (notamment avec le génotype 3) ainsi que ces deux derniers paramètres.

Comment établir un diagnostic ?

Il s'agit d'une démarche pas à pas qui s'effectuera chez les personnes à risque (obésité abdominale, diabète, syndrome métabolique, augmentation des transaminases non expliquée). Il existe des marqueurs pour évaluer la stéatose, la stéatohépatite non alcoolique et la fibrose. En cas de score équivalent ou supérieur à F2* pour les marqueurs de fibrose, il est recommandé d'effectuer une biopsie pour établir le taux de stéatose hépatique qui permettra d'optimiser la stratégie de prise en charge selon la vitesse d'évolution après un suivi régulier.

L'imagerie médicale permet d'établir un diagnostic de la stéatose de façon non invasive et comporte plusieurs procédures : ultrasons, CT scan (Computed Tomography) et résonance magnétique (MR ou H-MRS pour la spectroscopie des protons H). Côté tests non-invasifs à partir de marqueurs, avec une simple prise de sang il en existe deux pour la stéatose : le Steato test (combinaison de différents marqueurs à l'équivalent du Fibrotest® et de données personnelles) et un plus récent, le NAFLD liver fat score. Cependant, Jacqueline Capeau déclare que la détermination de la sévérité de la stéatose ne présente pas d'avantage clinique et que c'est plutôt le diagnostic de la présence d'une stéatohépatite non alcoolique et de la fibrose qui dicte le pronostic hépatique à long terme.

Facteurs qui vont se répartir dans les tissus.

Hormone produite par le tissu adipeux, qui joue un rôle dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose

L'infection par le VIH entraîne ce que l'on appelle une translocation bactérienne au niveau digestif, c'est-à-dire le passage de fragments de bactéries intestinales dans le sang, voir Protocoles 59 de janvier 2010

Fibrose (stade)

F0 = sans fibrose

F1 = fibrose portale sans septas

F2 = fibrose portale et quelques septas

F3 = fibrose septale pré-cirrhose

F4 = cirrhose

Test NASH, fragment de
cytokératine 18, index Palekar, index
Shimada, rapport
adiponectin/leptine et valeur HOMA

Il existe aussi des marqueurs de la stéatohépatite non alcoolique*. Pour la fibrose, il est important de collecter les données personnelles (âge, indice de masse corporelle, sexe, existence de diabète, de syndrome métabolique) ainsi que l'évaluation de plusieurs marqueurs sanguins (HOMA-IR, ASAT/ALAT, GGT, nombre de plaquettes, acide hyaluronique). Un nombre important de tests ont aussi été développés (BAAT, NFS, ELF, Fibrometer, Fibrotest®, acide hyaluronique, NS), dont certains doivent encore être validés ou optimisés, notamment pour la détermination des scores intermédiaires – par contre, ils sont bien spécifiques pour évaluer les stades sévères ou l'absence de fibrose. Ce qui est important de pouvoir déterminer, c'est la sévérité de la fibrose, c'est-à-dire les stades avancés appelés F3 (pré-cirrhose) ou F4 (cirrhose). Le diagnostic peut aussi être effectué par une méthode d'élastographie transitoire ou Fibroscan® qui mesure la raideur du foie (résistance à la déformation élastique) – cette méthode n'est pas fiable chez les personnes obèses.

Jacqueline Capeau conclura plus loin sa présentation en mentionnant qu'il est important d'effectuer au moins des tests non invasifs pour rechercher une éventuelle stéatose ou fibrose chez les personnes à risque d'un tel développement.

Y a-t-il des traitements efficaces ?

Du moins pour la population générale, un changement de mode de vie avec une prise en charge au moins à moyen terme du point de vue diététique et un accompagnement pour une reprise adaptée d'exercices physiques réguliers permettent de stabiliser parfois, voire d'améliorer la masse grasseuse hépatique. Toujours dans la population générale, des études ont montré que la prise de médicaments pour traiter l'insulinorésistance (metformine, pioglitazone et rosiglitazone, de la famille des statines) permet d'améliorer la stéatose et le niveau des transaminases, mais pas la fibrose ou l'état inflammatoire hépatique de façon convaincante. D'autres pistes pharmacologiques ont été évaluées. L'essai de phase III PIVENS* montre un effet bénéfique de la prise de vitamine E sur la stéatose, le niveau des transaminases et la fibrose et l'inflammation hépatique. Ces résultats présentés à l'association américaine pour l'étude des maladies du foie (American Association for the Study of Liver Diseases) en 2009 nécessitent d'être confirmés. Il y a aussi un essai en cours évaluant un acide biliaire, l'acide ursodéoxycholique (Delursan®, Ursolvan®), qui pourrait montrer un effet sur la stéatohépatite non alcoolique. Reste à mentionner l'effet apparemment très prometteur de la L-carnitine (triméthyl-aminohydroxy-butyrates, Levocarnil®), un produit impliqué dans le transport des acides gras. Selon un article récent, la L-carnitine proposée comme complément alimentaire améliorerait de nombreux paramètres hépatiques chez des sujets – non séropositifs – atteints de stéatohépatite non alcoolique, dont le score révélé à partir d'analyses histologiques. Comme le mentionne Jacqueline Capeau, il s'agit d'une petite étude et l'avenir démontrera, sur un plus grand nombre de personnes évaluées, si ces résultats « provocateurs » comme elle le dit, tiennent la route – on peut aussi espérer que des personnes séropositives seront enrôlées, voire des co-infectées VIH-hépatite !

Pioglitazone versus vitamine E
(tocophérol) versus placebo pour le
traitement de la stéatohépatite non
alcoolique chez les non-diabétiques.

Et chez les co-infectés VIH-hépatite ?

Dans la dernière partie de sa présentation, Jacqueline Capeau passe en revue rapidement ce qui se passe chez les personnes co-infectées. La stéatose est très fréquente, 70% des cas, chez les co-infectés VIH avec le virus d'hépatite de type C de génotype 3. Le chiffre est plus faible, 30 %, chez les co-infectés par un autre génotype de l'hépatite C. La stéatose et la fibrose sont plus sévères chez les co-infectés. De plus, le rythme de progression de la fibrose augmente avec la sévérité de la stéatose. Nous aurons l'occasion de revenir sur les problématiques associées à la co-infection VIH-hépatites dans nos prochains numéros, notamment en reprenant des analyses fines à partir des deux premières études majeures sur le traitement par la bithérapie PEG interféron rivabirine chez des co-infectés VIH-VHC. Ces études datent de début 2000, mais deux études de cohorte ont permis de suivre les candidats au long cours : APRICOT, une étude internationale du laboratoire Roche et RIBAVIC, une étude publique en France menée par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et le concours du laboratoire Schering-Plough.

A retenir

L'accumulation de graisse dans le foie (stéatose hépatique) est fréquente en cas d'infection par le VIH et liée à des facteurs métaboliques, mais pas à l'infection elle-même. Il pourrait y avoir un lien avec la prise d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, mais le rôle direct des antirétroviraux n'est pas prouvé. L'évolution séquentielle vers des formes plus graves – stéatohépatite non alcoolique, fibrose et cirrhose – est possible et doit être dépistée chez les personnes séropositives à risque (hommes, transaminases élevées non expliquées, adiposité ou altérations lipidiques). Les formes sont plus sévères chez les personnes séropositives que dans la population générale – et encore plus chez les personnes co-infectées VIH-hépatite virale B ou C. Une modification majeure du mode de vie (repas équilibré, reprise d'exercices physiques) pourrait améliorer cette nouvelle maladie contemporaine, ainsi que le recours à des options pharmacologiques complémentaires toujours en cours d'évaluation (vitamine E, acide ursodéoxycholique, L-carnitine).

Rendez-vous

Dans chaque numéro de Protocoles nous vous indiquons les rendez-vous de l'association ou du monde associatif ayant trait au domaine thérapeutique et médical.

Journée annuelle du TRT-5

Chaque année, le collectif interassociatif TRT-5 organise une journée de réflexion scientifique ouverte à tous, consacrée à un enjeu d'actualité de l'infection à VIH.

Alors que la brochure de la journée 2009 vient d'être mise en ligne*, le TRT-5 organise sa prochaine Journée scientifique le vendredi 10 septembre 2010, dans la salle Laroque du Ministère de la Santé (Paris, 7^e arrondissement).

Son thème portera sur la qualité des soins en lien avec l'organisation de la prise en charge. Ces enjeux s'inscrivent dans une actualité brûlante du fait des transformations du système hospitalier, mais aussi dans un contexte plus global, marqué par d'importantes évolutions de la prise en charge du VIH : accroissement du nombre de personnes vivant avec le VIH, l'accroissement prévisible du nombre de personnes prises en charge au sein du système de santé dans les années à venir ou la promotion d'une démarche dite de « prévention positive », qui demande un fort investissement en moyens humains et financiers.

Ces évolutions interrogent la viabilité du dispositif actuel de prise en charge, centré sur l'hôpital, et la pérennité de la qualité des soins, marquée par une vision « globale » de la réponse aux besoins des personnes. Face à ces enjeux, les associations membres du TRT-5 souhaitent ouvrir un espace de réflexion et de débat sur les déterminants et les conditions d'une prise en charge globale de qualité, quel que soit le dispositif dans lequel elle est mise en oeuvre.

Eradication du VIH de l'organisme

Le mercredi 16 juin 2010, de 19h à 22h se tiendra la 80^e Réunion Publique d'Information qui portera sur le thème de l'éradication.

Grâce à la découverte de combinaisons efficaces de traitements antirétroviraux qui freinent la réplication du VIH pour le rendre quasiment indétectable, survivre à long terme à l'infection est aujourd'hui possible. Cependant, l'arrêt d'une trithérapie efficace se solde par une reprise de la virémie. De plus, même sous trithérapie, il est toujours possible de détecter le virus dans l'organisme avec des méthodes ultrasensibles. On sait aujourd'hui que le VIH reste en effet présent dans des sanctuaires, ou réservoirs, où il se tapit sous une forme latente, prêt à être réactivé, voire où il peut continuer à se répliquer, sans doute parce que les antirétroviraux n'y arrivent pas en quantité suffisante.

www.trt-5.org/article241.html

Protocoles n°61 - page 22
www.actupparis.org/article4064.html

Purger l'organisme du VIH comporterait des bénéfices à la fois individuels et collectifs : les traitements, mais aussi le VIH, entraînent des effets délétères à long terme sur l'organisme ; des résistances aux traitements peuvent s'installer, rendant nécessaire le développement de nouveaux médicaments dont il n'est pas garanti que la mise à disposition puisse continuer éternellement ; le coût des nouveaux traitements est de plus en plus élevé et les systèmes de santé ne garantiront sans doute plus leur remboursement dans l'avenir.

Est-il réaliste d'envisager de purger complètement l'organisme du VIH ? Si oui, à quelle échéance et à quel prix ? A défaut de guérison de l'infection, une rémission sans traitement antirétroviraux est-elle envisageable ? Qu'est-ce qui a déjà été tenté ou est en train d'être évalué ? Quelles sont les pistes futures poursuivies ? Enfin, quels sont les risques encourus ?

Au cours de la soirée, il sera tout d'abord nécessaire de faire l'état des lieux des connaissances sur l'origine du virus résiduel dans l'organisme et sur les réservoirs du VIH. Nous accueillerons Christine Rouzioux (hôpital Necker de Paris) pour une intervention sur les réservoirs, suivie de deux autres détaillant les pistes de traitement d'éradication envisagées : pour les approches immunologiques, nous accueillerons Brigitte Autran (hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris) et enfin, pour les approches médicamenteuses, Alain Lafeuillade (hôpital Font Pré de Toulon).

Attention exceptionnellement changement de lieu, notre RéPI aura lieu à la Mairie du 14^e, 2, place Baudoyer - Paris 4^e M° : Hotel de Ville ou Saint Paul

Calendrier

La commission Traitements & Recherche se réunit tous les 15 jours le mardi à 19h. Vous pouvez nous rejoindre, le travail ne manque pas. Les prochaines réunions se tiendront les 2, 16 et 30 juin, pour les réunions de juillet, merci de nous contacter pour en connaître les dates. Une permanence téléphonique est assurée tous les matins, de 9h à 13h au 01 49 29 44 82. Vous pouvez aussi nous joindre par mail : traitements@actupparis.org

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

Les comptes-rendus des Répis sont disponibles au format PDF sur notre site : www.actupparis.org/rubrique53.html
Pour tous renseignements : traitements@actupparis.org



Rupture d'ARV mode d'emploi

Alerte produit, date de signalement à l'Afssaps :
10/12/2009
www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/PREZISTA@-300-mg-comprime-pellicule-darunavir-Rupture-de-stock

Sonner l'alerte

Ne pouvoir obtenir son traitement antirétroviral en se rendant à la pharmacie semble être une situation à laquelle les personnes séropositives sont régulièrement confrontées à Paris et en région. En 2009, une alerte produit concernant une rupture de stock de Prezista® 300 mg avait été rapportée. Le laboratoire Janssen-Cilag, à l'origine de cette rupture de stock, avait alors mis en place un numéro d'information pour les pharmacies hospitalières et officines*.

Ce cas n'est pas le seul, les difficultés d'approvisionnement d'antirétroviraux arrivent régulièrement. Théoriquement, le signalement d'une rupture d'antirétroviraux doit être fait auprès de l'Afssaps (Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé). Dans le rapport annuel 2008 de l'Afssaps, on peut lire à propos de la gestion des ruptures de stocks :

« L'Afssaps est régulièrement confrontée à des situations de ruptures de stock et d'arrêt de commercialisation de médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique. En effet, certains médicaments ne peuvent être remplacés et nécessitent en conséquence la mise en place d'une démarche particulière pour assurer la continuité des traitements. Depuis 2001, l'Afssaps a mis en place une procédure pour gérer au mieux ces situations en concertation avec les industriels. Cette procédure est soutenue depuis 2007 par une disposition législative obligeant, d'une part tout exploitant à déclarer à l'Afssaps les difficultés d'approvisionnement qu'il rencontre ou risque de rencontrer, notamment pour des médicaments indispensables, et d'autre part à apporter sa collaboration dans la recherche et la mise en place de solutions alternatives. »

Concrètement, ce sont les associations de lutte contre le sida qui sont alertées de façon récurrente par les personnes séropositives, mais aussi par des pharmaciens qui ne sont pas suffisamment informés de la procédure à suivre en cas de difficultés d'approvisionnement d'antirétroviraux. Pour être réactifs et vigilants face à ce phénomène, les associatifs alertés se font le relais d'information de l'Afssaps pour agir au plus vite. Rappelons qu'une rupture d'approvisionnement d'antirétroviraux, isolée ou non sur un territoire, peut mettre en danger la santé des personnes séropositives et la bonne observance de leur traitement.

Observatoire TRT-5

C'est pour cette raison qu'a été mis en place par le collectif interassociatif sur les traitements et la recherche thérapeutique VIH, le TRT-5, un questionnaire rupture antirétroviraux*. Il permet de prendre connaissance des problèmes survenus dans l'approvisionnement en traitements antirétroviraux dans un temps adapté à l'urgence de la situation. Cet observatoire vise à recueillir les différents témoignages et les données obtenues permettent de rechercher et comprendre l'origine et la cause des ruptures d'approvisionnement. Lors d'une récente rencontre avec l'Afssaps, les personnes qualifiées sur ces questions se sont dites très intéressées par la mise en œuvre d'un travail commun.

Vous pouvez remplir ce questionnaire en ligne sur le site du TRT5 www.trt-5.org/article250.html
Il a également été publié dans le numéro 57 de Protocoles.

Circuit de distribution du médicament*

Les grossistes/répartiteurs achètent, gèrent, stockent et mettent à disposition les médicaments auprès des pharmacies hospitalières et officines. Il existe 4 groupes de la répartition pharmaceutique en France : Office commercial pharmaceutique (OCP), ALLIANCE Healthcare, CERP réseau (CERP Rouen, CERP RHIN-Rhône-Méditerranée, CERP Bretagne Nord) et Phoenix Pharma. Chaque grossiste gère un territoire avec des officines de pharmacie, d'où le terme grossiste-répartiteur. La Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRP) représente ces 4 groupes.

Les grossistes-répartiteurs sont soumis à la réglementation du décret du 11 février 1998* qui indique :

Le grossiste-répartiteur doit être en mesure :

- a) De satisfaire à tout moment la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines ;
 - b) De livrer dans les 24 heures suivant la réception de la commande tout médicament faisant partie de son assortiment
- (...)

A titre exceptionnel et en l'absence d'autre source d'approvisionnement, le ministre chargé de la Santé peut imposer à un établissement de livrer une officine de pharmacie située hors de son territoire de répartition.

A quoi sont dues les ruptures de stock ?

Les causes et co-responsables (se référer aux acteurs cités ci-dessus) du phénomène des difficultés d'approvisionnement d'antirétroviraux en pharmacie sont multiples.

Les ruptures de stocks peuvent être occasionnées par :

- la production du laboratoire en cas de faiblesse de qualité d'un produit (et dans ce cas l'Afssaps demande une mesure de qualité qui induit un ralentissement) ;
- une mauvaise gestion de la répartition des médicaments sur le territoire ;
- les effets d'un commerce parallèle des médicaments vers des pays qui ont des prix plus élevés que la France.

Vigilance

En théorie, les acteurs de la chaîne de distribution du médicament sont censés faire part, en des temps adaptés à l'urgence de la situation, des difficultés rencontrées. Mais, d'une part, les délais de déclarations à l'Afssaps que devraient observer les différents acteurs de la distribution ne sont pas toujours respectés ; d'autre part, les signalements qui parviennent à l'Afssaps ne reflètent pas systématiquement la réalité des ruptures en pharmacie auxquelles sont confrontées les personnes séropositives et dont sont informées les associations.

Les informations qui parviendront à l'observatoire du TRT-5 par l'intermédiaire du questionnaire antirétroviraux permettront de faire le relais aux affaires réglementaires de l'Afssaps et de compléter les informations dont ils disposent, et ainsi d'agir efficacement et rapidement pour les personnes concernées.

Les acteurs concernés
Laboratoires =>
grossistes/répartiteurs =>
officines/pharmacies hospitalières

Décret no 98-79 du 11 février 1998
relatif aux établissements
pharmaceutiques et modifiant le
code de la santé publique

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. - A 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 au moment du repas. 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 - AMM du 13/12/07	NUCLÉOSIDE, NUCLÉOTIDE ET NON NUCLÉOSIDE	• Acidose lactique • problème au foie • Problèmes psychiatriques • dépression • vertiges • nausées • diarrhées • fatigue • maux de tête • érythème • sinusite • insomnie • rêves inhabituels.	Astémizole, 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 a jeun. - 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.
CELSENTRI® (MVC/maraviroc) 1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exception) Pfizer - AMM du 24/09/07	INHIBITEUR D'ENTRÉE	• Toux • fièvre • infections pulmonaires • éruptions cutanées • douleurs musculaires et abdominales • étourdissement • constipation • démangeaisons • difficulté à dormir.		- Suivi hépatique attentif, pour cause de réaction allergique. - Suivi attentif pour risque d'infection herpétique.
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.
CRIVAN® (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 • Eruption cutanée • coloration de la paume des mains.	Lamivudine, zalcitabine.	- 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.
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.
INTELENCE® (TMC 125/étravirine) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM du 26/06/08	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.
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 avec 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.
ISENTRESS® (MK 0518/raltegravir) 1 comprimé, 2 fois/jour MSD - AMM du 20/12/07	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.
KALETRA® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Abbott - AMM du 20/03/01	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Diarrhées • Nausées • Vomissements • Éruptions cutanées • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, terfénadine, flécaïnone, midazolam, triazolam, cisapride, primozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, propafénone, métronidazole.	- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient du ritonavir, comme booster. - 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.

Traitements	Classe	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
NORVIR® (RTV/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 • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie.	Astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénapine, 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.
PREZISTA® (TMC 114/darunavir) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM 21/02/07	INHIBITEUR DE LA PROTÉASE	• Maux de tête • Nausées • Diarrhées.	Terfénapine, 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.
RESCRIPTOR® (DLV/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, terfénapine, 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/éfavirenz) 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, terfénapine, 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 Rétrovir®), de lamivudine (voir EpiVir®) 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 • Maux de tête, vertiges • Insuffisance rénale • Risque d'acidose lactique • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains.	didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine 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® (ddI/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, terfénapine.	- À prendre absolument durant le repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.
VIRAMUNE® (NVP/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 • Insuffisance rénale.	zalcitabine, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine 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 1 ^{ers} mois ; toux, symptômes: rougeurs cutanées, nausées, démangeaisons, fièvre, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, 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 : 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, pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont vous avez besoin, Act Up a mis en place une série de médias accessibles à tous.

sida, un glossaire

Cette 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 bases pour comprendre

Ce Guide explique toutes les bases de la science aux personnes qui veulent comprendre la recherche scientifique de la lutte contre le sida. Y est également intégrée, la première brochure de la collection « information = pouvoir » concernant 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.

Le guide des droits sociaux

Cette 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. Sur simple demande il est possible de recevoir nos guides. une contribution pour les frais d'envoi est demandé, si cela est possible de 3 € pour 1 exemplaire et de 5 € pour l'envoi des 3 guides.

Action

Bulletin d'information sur les enjeux de la lutte contre le sida, 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, 5 numéros par an 8 €, abonnement de soutien 18 €).

Protocoles

Bulletin d'information thérapeutique sur l'actualité médicale et scientifique, Protocoles présente une information sur les essais menés sur l'infection à VIH, mais aussi les traitements contre le VIH et contre les hépatites virales dans le domaine thérapeutique. Il est réalisé par les membres de notre commission Traitements & Recherche. Disponible par abonnement (équivalent à la couverture des frais d'envoi) 5 numéros par an 8 €.

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.

Pour toutes questions concernant les abonnements ou la diffusion des guides, contactez : Rose Rachel Rebelle diffusion@actupparis.org

Pour nous soutenir

NOM ET COORDONNÉES
DU DEBITEUR

DÉSIGNATION DU COMPTE À DÉBITER

BANQUE	GUICHET	N° DE COMPTE	CLÉ

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

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

N° National d'émetteur
421 849

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 courrier un reçu fiscal (courant janvier de l'année suivante) me permettant de déduire 66 % du montant de ce don de mes impôts.

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

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.**