

le Journal du sida

S A V O I R
I N F O R M E R
D E B A T T R E
A N A L Y S E R

«Nul n'est bon historien de la vie patente, visible, éclatante et publique des peuples, s'il n'est en même temps, dans une certaine mesure, historien de leur vie profonde et cachée». Victor Hugo

Février 1992 . n° 36

EDITORIAL

De l'irresponsabilité à l'imprévision
en passant par l'incohérence 3
J.-F. Edelmann et. Mettetal

ACTUALITES

Zagury prépare un nouvel essai
en accord avec l'ANRS 6
L. de Villepin

DOSSIER

Le débat autour de la révision
de la définition du sida 8
F. Fontenay avec J.-F. Chambon
et L. de Villepin
Une évaluation de la définition
clinique du sida en Afrique noire 13
L. Bellec, F.X. Mbopi Kéou
et G. Grésenguet

REGLEMENTATION

La crise du système français
d'homologation des médicaments 29
B. Régnier

ENQUETE

L'échange de seringues en rodage 34
C. Louart
Timides mécènes 38
C. Brunet

ETRANGER

La conférence de Dakar 16
M. Verboud

ACTUALITES THERAPEUTIQUES

Confirmation de l'intérêt de
l'association AZT + ddC 32
F. Fontenay
Une prévention combinée et
efficace de la pneumocystose
et de la toxoplasmose 28
F. Fontenay et J.-F. Chambon

CULTURE

La mort d'Hervé Guibert
et ses dernières œuvres 36
Ph. Edelmann

LE DOSSIER DE L'AFLS :
La prévention chez les migrants 23

RUBRIQUES

Télex 2
Fiche pratique sociale 43
Vient de paraître 42
Colloques 46

De l'irresponsabilité à l'imprévision, en passant par l'incohérence

par Frédéric Edelmann
et Jean-Florian Mettetal

COMME on pouvait s'y attendre, les enchères montent dans la gestion publique du sida après une belle et longue période aux couleurs de l'humanisme, même si les couleurs de la réalité étaient souvent plus sombres. La France en cela s'américanise, ou, plus justement, elle réagit avec le traditionnel décalage de l'épidémie à la même situation que celle rencontrée par les Etats-Unis voici deux ou trois ans, celle où les responsables politiques découvrent à la fois l'importance de la maladie et le fait qu'elle ne va pas disparaître d'elle-même du jour au lendemain. Le mouvement s'est considérablement accéléré en France avec l'affaire des sangs contaminés, médiatisée depuis quelques mois seulement.

Mais l'effet public déplorable de cette affaire née de l'indifférence, du cynisme ou de l'aveuglement aboutit paradoxalement, dans un contexte électoral similaire à celui de 1985 (l'approche des régionales de 1992 et des législatives de 1993), à faire adopter à la hâte des mesures qu'on pense être en accord avec la vox populi, même si elles ne le sont pas avec ce qui semble être la raison. Cette raison, le Dr Jonathan Mann, président de la prochaine Conférence internationale sur le sida d'Amsterdam, la rappelait il y a peu. Comme médecin de santé public, dit-il en substance, c'est l'efficacité de la lutte contre l'épidémie qui importe. Or il se trouve que les seules mesures de prévention qui aient jusqu'à présent prouvé leur efficacité se trouvent être celles qui respectent au mieux les droits de l'homme. Autrement dit des mesures qui tablent sur la confiance et la conscience, et non sur la contrainte ou la répression, des mesures de solidarité et d'échange, non de rejet et de quarantaine.

C'est sous cet éclairage qu'il faut apprécier la ridicule opération de police parisienne visant à fermer le bois de Boulogne, au double prétexte curieusement amalgamé que ce sont des travestis d'origine étrangère

qui s'y livrent à la prostitution et qu'ils seraient contaminés par le VIH dans un pourcentage effarant, chiffre à ne pas citer puisqu'il ne provient d'aucune autre source que policière, profession autorisée comme chacun sait à pratiquer des tests sérologiques et des enquêtes épidémiologiques...

On sait qu'une telle opération ne peut en aucune manière être légitimée par la lutte contre le sida. Il aurait fallu au préalable, si tel était le cas, offrir des stages de prévention ou de santé publique à la police, comme cela a été fait à Liverpool, et étudier avec elle les mesures les plus appropriées. Au lieu de cela, l'embryon de prévention conduit par Aides et Médecins du Monde a été réduit à néant, les personnes éventuellement atteintes sont allées se réfugier sous d'autres frondaisons que celles du bois de Boulogne, toute possibilité de dialogue s'est évanouie pour un temps indéterminé.

Plus grave est bien sûr l'affaire du dépistage obligatoire, par son incohérence et par la capacité dont les responsables politiques font preuve de n'entendre que les voix qui les arrangent au moment qui les arrange, comme en 1985 encore. Mesure fragmentaire, sans accompagnement, mesure électorale, sans vision à long terme, mesure velléitaire à défaut d'engagement. Mesure détestable, en somme, dans sa formulation et sa proposition. Quand bien même, en effet, un dépistage systématique ou obligatoire, accompagné de mesures de suivi, de soutien et de prise en charge pourrait se révéler utile pour tel ou tel groupe, ou à tel ou tel moment de la vie, rien ne légitime que cette décision soit ainsi jetée à l'opinion publique avant que les instances concernées n'aient été consultées.

Tout aussi grave, au moins par ses conséquences probables, sera, dans les semaines et les mois à venir, la question de la définition du sida, ou plutôt de sa redéfinition. D'ici le mois d'avril, les Etats-Unis décideront vraisemblablement de modifier la définition actuelle en y incluant le critère biologique du nombre de lymphocytes T4 par mm³ (inférieur à 200). On a appris depuis longtemps maintenant que la définition du sida est très largement artificielle, arbitraire, et que ce qui le sépare de la séropositivité est une zone complexe. Dans les représentations que chacun s'en fait, le sida relève autant du symbolique que de la pratique.

Pour l'épidémiologiste, le sida est un chiffre, une mesure, une comptabilité, qui, pour rester valable, doit obéir à des principes aussi immuables que possible. Pour le clinicien européen, le sida, c'est bien sûr le cas qu'il va déclarer au précédent, mais c'est avant cela la responsabilité d'un choix thérapeutique qui peut le conduire à faire prendre par son malade de l'AZT à moins de 500 T4 avant l'apparition des signes cliniques régissant la définition actuelle du sida. Pour

● ● ●

• • •

les préposés de la Sécurité sociale, qui, en France, accordent le 100 %, le sida correspond de fait à une définition différente de celle de l'épidémiologiste. Pour le séropositif, est-ce son nombre de T4, ou bien le moment où son médecin va prescrire ce même AZT, ou encore le traumatisme que peut causer la seule idée d'un traitement prophylactique ? Pour le malade, enfin, pour la personne qui vit son entrée dans la maladie à travers telle ou telle infection opportuniste, qu'il ait eu ou non, au préalable, connaissance de son statut sérologique, qu'est-ce que le sida sinon la manifestation d'une souffrance ?

La seule notion qui réunit avec certitude l'ensemble de ces réalités et de ce que chacun en perçoit est celle de l'infection par le VIH, quelle que soit son évolution. C'est ainsi que l'on pourrait également proposer d'aller au-delà de la redéfinition prévue et de substituer l'AID à l'AIDS, l'IDA au SIDA, autrement dit l'immunodéficience acquise au syndrome. En bref, il s'agirait alors de gommer la différence désormais artificielle établie entre immunodéficit et sida, l'un et l'autre étant deux manifestations d'une seule et même atteinte. Sur le plan scientifique, cela serait évidemment plus proche de ce que l'on sait, plus juste, plus sûr. La science cependant n'est pas seule en cause, et l'on sait trop aujourd'hui ce que signifie la perception de la maladie, à côté de la maladie, on connaît les fantasmes qui peuvent l'accompagner.

Modifier la définition du sida dans la version qui semble devoir être choisie par les Etats-Unis (moins de 200 T4) ne changera bien entendu rien à l'étendue réelle de l'épidémie. Cela peut présenter des avantages ou des désavantages pour les épidémiologistes, les cliniciens, les malades, les responsables de la santé publique, les conditions de prise en charge financière de la maladie et des personnes qui en sont atteintes. Mais, en tout état de cause, cela aura un impact considérable sur la perception de la maladie, puisqu'on prévoit que le nombre de personnes touchées par le virus et entrant désormais dans cette nouvelle définition pourrait doubler. Que les statistiques à long terme se révèlent justes ou non, la traduction de ce doublement a, pour l'opinion publique, toutes les chances d'être simplifiée de la façon suivante : « il y a deux fois plus de malades, on avait sous-estimé la réalité », ou pire encore : « on nous avait menti, on nous l'avait caché ».

Une redéfinition serait pourtant une occasion inespérée de faire avancer la connaissance du public sur le VIH, de promouvoir intelligemment le dépistage

Une redéfinition serait
pourtant une occasion
inespérée de faire
avancer
la connaissance
du public sur le VIH,
de promouvoir
intelligemment
le dépistage.

gérer et d'expliquer une véritable prophylaxie des infections secondaires ou l'intérêt de l'AZT aux stades précoces de l'infection. Il est en effet possible et souhaitable d'expliquer que le sida a changé de nature, qu'il n'est plus une maladie aiguë mortelle à court terme – et que l'on continue de comptabiliser en nombre de cas cumulés – mais une infection chronique sur laquelle il est possible d'agir, qu'il est pour cela précieux de reconnaître l'infection quand on en est atteint et d'être suivi. Il est enfin essentiel d'expliquer que ce sont ces arguments qui conduisent à modifier la définition du sida, et ceux qui devraient présider à toute révision du dépistage.

On est cependant loin d'une telle situation. Le refus de « la France » – car à en juger sur le compte rendu officiel (Bulletin épidémiologique hebdomadaire n° 42, 1991), cette France-là se réduit à quelques décideurs – de modifier la définition hexagonale dans le sens américain laisse même rêveur. L'argument selon lequel la surveillance du sida par les épidémiologistes français pourrait être perturbée est évidemment irrecevable, dans la mesure où ce n'est pas à la maladie de se plier aux besoins de la surveillance mais bien l'inverse. Cet argument est même passablement caduc dans la mesure où, une fois adoptée la nouvelle définition aux Etats-Unis, on voit mal comment les chercheurs de part et d'autre de l'Atlantique pourront comparer des résultats acquis à partir de systèmes différents, sans parler là de la comptabilité internationale de l'OMS.

Mais surtout il faut un très grand manque d'imagination pour ne pas voir comment risque d'être exploitée la position française. Comment les médias pourraient-ils faire abstraction de l'émotion prévisible de l'opinion publique américaine et du parti pris français de décalage ? Comment le public pourrait-il ne pas percevoir comme une nouvelle dissimulation – après les transfusions – l'attitude du pouvoir, et comme peu crédibles les arguments scientifiques ou techniques fournis, puisqu'ils ne pourront être évidemment qu'embrouillés ?

Quand bien même les responsables français resteraient sur leur position, il serait en tout cas imaginable que l'opinion ne soit pas dès à présent largement informée, pour limiter au maximum une nouvelle et trop prévisible crise de confiance. Or, dans l'état de nos informations, il semble que personne n'ait un instant songé aux effets de la redéfinition, que celle-ci reste le fait des Américains, et que France s'y joigne ou non. ■

F.E. et J.-F. M.

Sang contaminé : le point sur les procès en cours

Le vote de la loi d'indemnisation n'empêche pas les actions judiciaires de suivre leur (lent) cours. La surprise est venue du tribunal administratif de Paris (où 400 dossiers sont actuellement en attente), qui, pour la première fois, a admis dans un jugement prononcé le 20 décembre dernier le principe de la responsabilité de l'Etat dans une transfusion intervenue entre le 12 mars et le 1^{er} octobre 1985. L'Etat a jusqu'au 20 février pour faire appel de cette décision qui le condamne à verser 2 millions de francs à M. D. Le même tribunal a débouté deux autres plaignants hémophiles, au motif qu'ils avaient été contaminés par des transfusions sanguines antérieures au 12 mars 1985 (et nonobstant le fait qu'ils aient pu être « surcontaminés » par des transfusions ultérieures, survenues entre cette date et le 1^{er} octobre).

Parallèlement, et pour ce qui concerne les actions intentées devant les juridictions civiles contre les centres de transfusion sanguine et leur assureurs, la cour d'appel de Paris a confirmé un jugement du TGI de Paris (sauf au sujet de la responsabilité du médecin qu'elle a mis hors de cause), jugement condamnant l'assureur du centre de transfusion de l'Essonne à verser 1,5 million de francs en réparation du préjudice moral. Il s'agit de la première décision d'une cour d'appel se prononçant sur la responsabilité d'un centre de transfusion, souligne Anne-Marie Vialle, avocate de la plaignante, Mme D., transfusée lors d'un accouche-

ment le 16 mai 1984 (les experts n'ayant pas relevé d'autres causes possibles de contamination que cette transfusion).

Le 24 février prochain la même cour d'appel de Paris rendra sa décision sur un jugement rendu par le tribunal des affaires de la Sécurité sociale, condamnant la société Intradis à verser 1,5 million de francs à l'un de ses employés transfusé en 1985, au cours d'une opération due à un accident du travail, et ce alors même que cet employé est hémophile et avait subi des transfusions antérieurement.

Par ailleurs, l'affaire « X... contre la France » suit son cours devant la Cour européenne des droits de l'homme, où le représentant de la France a plaidé le 21 janvier dernier à Strasbourg en mettant en avant le « geste exceptionnel et sans précédent » que représenterait la loi d'indemnisation, pour répondre à l'accusation de lenteur excessive avec laquelle la juridiction administrative française avait instruit le dossier du plaignant hémophile.

Enfin, le TGI de Montpellier a enregistré, le 14 janvier dernier, une plainte pour « empoisonnement » et « crime contre l'humanité » déposée par le comité Languedoc-Roussillon de l'Association française des hémophiles contre neuf ministres des gouvernements en poste entre 1983 et 1985, le Pr Roux et les docteurs Garetta, Habibi et Allain. L'enregistrement de cette plainte ne présage pas de sa recevabilité qu'il revient au parquet d'apprécier L. d. V.

Dépistage obligatoire : les avis tardent à tomber

Surgi au détour de la discussion parlementaire sur la loi d'indemnisation des transfusés (voir notre dernier numéro), le principe d'un dépistage « prénatal et prénuptial » obligatoire du VIH a été laissé en suspens par le gouvernement. Les déclarations des ministres concernés ne permettent pas de savoir quand et comment (un décret ou une loi ?) la question pourrait être tranchée.

« Pour éclairer ce débat majeur pour notre société », le gouvernement s'est engagé à demander l'avis de cinq instances « intéressées ». A la fin du mois de janvier, seul le Conseil national du sida avait répondu par un « non » franc et massif à la proposition. Auditionné par les sénateurs sur le sujet, Louis René, président du Conseil national de l'ordre des médecins, s'est également déclaré défavorable à cette mesure. Mais la question paraît loind'être tranchée au sein du Conseil, puisqu'une réunion qui s'est tenue le 25 janvier sur le sujet n'a abouti qu'à reporter la prise de position du Conseil au début du mois de mars.

On ne connaît pas non plus l'avis du comité consultatif national d'éthique, troisième instance consultée, mais, d'après un écho paru dans le Quotidien du médecin, son président, le Pr. Jean Bernard, serait également opposé à la notion de dépistage obligatoire. Au contraire, et toujours selon le Quotidien du médecin, l'Académie de médecine pourrait se prononcer en faveur du dépistage obligatoire. Mais sa prise de position, tout comme celle du nouveau haut comité de la santé publique (cinquième et dernière instance consultée), n'est pas encore connue.

Si le gouvernement ne déroge pas à la procédure de consultation qu'il s'est lui-même imposée, il devra donc attendre plusieurs semaines pour trancher. Relevons enfin que l'un des deux ministres concernés, Bruno Durieux, a, en plusieurs occasions durant le mois de janvier, exprimé publiquement qu'il n'était pas favorable au dépistage obligatoire. L. d. V.

UNE SERONEGATIVATION ENIGMATIQUE

Déclaré séropositif au vu des résultats d'un examen sanguin confirmé par un Western Blot en 1985, un Marseillais de 33 ans se révèle en fait être séronégatif. L'affaire est embrouillée puisque de nouveaux tests effectués en 1987 et 1989 avaient infirmé sa séropositivité, mais l'intéressé n'avait pu alors en prendre connaissance, faute de répondre aux convocations de son médecin. En octobre dernier, on lui confirme qu'il est séronégatif, et il demande aujourd'hui 3 millions de francs en réparation du préjudice subi. S'agit-il d'une erreur humaine de manipulation, ce qui paraît le plus probable, d'une fausse positivité due à la présence d'un virus voisin du VIH produisant le même type d'anticorps, ou d'une séronégativisation réelle, cas de figure ne pouvant pas être formellement exclu ? Toutes ces hypothèses sont actuellement envisagées. Une dizaine de cas similaires ont déjà été repérés dans le monde. ■

DOUBLEMENT DES CDAG

Lors de l'émission « Ciel mon mardi ! » consacrée à la prévention du sida (émission qui, hélas, n'a pas échappé aux défauts du genre, le « forcing » de l'animateur – champion du « parler vrai » qui rime avec un « penser moins » – poussant certains intervenants à fauter par approximation et à perdre facilement le fil didactique des enjeux et mécanismes de la prévention), le ministre de la Santé Bruno Durieux a annoncé que le nombre de centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit allait être « multiplié par deux cette année » (121 CDAG sont en place aujourd'hui). Précisons qu'il n'est pas question d'en créer autant de toutes pièces, mais simplement de donner les moyens aux centres de planning familial et aux dispensaires antivénériens de pratiquer le dépistage des anticorps anti-VIH. ■

Le dénouement d'une « affaire »

Zagury prépare un nouvel essai en accord avec l'ANRS

Le conseil de l'Ordre avait d'autant moins de raisons de retenir la plainte contre Daniel Zagury que, dans les coulisses, celui-ci s'était déjà « réconcilié » avec l'ANRS. Le chercheur prépare un nouvel essai qui, cette fois-ci, se déroulera sous la tutelle de l'agence.

LES APPARENCES sont parfois trompeuses. En l'occurrence, on aurait tort d'interpréter le rejet, par le conseil régional de l'ordre des médecins de Champagne-Ardenne, de la plainte déposée en juin dernier par Bruno Durieux à l'encontre du Pr Daniel Zagury (1) comme la marque d'une victoire de celui-ci dans le conflit larvé qui l'opposait à l'ANRS. Car de conflit il n'y a plus : le chercheur turbulent, jaloux de son indépendance, est rentré dans le rang, et il travaille désormais en collaboration avec l'ANRS.

Ceci expliquant cela, on ne s'étonnera pas que le Pr Jean-Paul Levy, directeur de l'ANRS, recommande d'oublier cette « affaire délétère, qui donne l'impression qu'il existe des chercheurs persécutés ». Affaire qui avait débuté, en

mars 1991, avec un rapport du National Institute of Health (NIH) suspendant la collaboration entre Robert Gallo et Daniel Zagury, qui s'étaient engagés dans un programme de recherche sur un vaccin recombinant-vaccin, pour cause d'« ignorance des règles de l'expérimentation chez l'homme ».

Quatorze malades du sida volontaires avaient été inclus dans cet essai d'immunothérapie active initié durant l'été 1989 à l'hôpital Saint-Antoine. Peu de temps après, cinq autres patients, à un stade très avancé de la maladie, y avaient été intégrés à titre « compassionnel », et trois d'entre eux décédaient l'année suivante.

Il est admis que ces décès, de façon « très vraisemblable » dans un cas au moins, auraient été causés par une surinfection liée à l'absence d'innocuité

de la vaccine recombinante chez des sujets très immunodéprimés (2).

Suite au rapport du NIH, une première enquête, menée par François Xavier Stasse, directeur de l'Assistance publique, concluait que Daniel Zagury avait « satisfait aux exigences législatives relatives aux essais thérapeutiques ». Mais le Chicago Tribune relançait bientôt l'affaire en accusant les expérimentateurs d'avoir passé sous silence, lors de la publication de leurs résultats, les trois décès.

En mai dernier, le ministre de la Santé demande un rapport à Jean-Paul Levy. Sur le plan scientifique, sans remettre en cause les expériences d'immunothérapies actives, ce rapport proscrit l'emploi du virus vaccine recombinant. Par ailleurs, il estime qu'« il ne s'agissait pas d'un essai correctement randomisé ni de groupes appariés », pour mieux affirmer la nécessité de mener ces expériences « à l'aide de protocoles rigoureux » (voir le Journal du sida n° 30). De l'avis général, ce rapport était clairement critique sur les conditions de déroulement de l'essai mis en place par

Extraits de la décision du conseil de l'Ordre

Sur l'opportunité de l'utilisation d'une vaccine recombinante dans les protocoles d'immunothérapie active, la décision du conseil de l'Ordre rappelle les conclusions du Pr Levy, avant de reprendre (pour mieux, semble-t-il, les retenir) les explications contradictoires de Daniel Zagury :

« (...) Considérant que la notion d'inactivation totale du virus doit s'entendre d'une inactivation « suffisante » ;

« Considérant que, sur ce point, le Pr Zagury fait observer que plusieurs centaines d'injections de telles cellules infectées et inactivées auraient été réalisées sans aucune complication et depuis plusieurs années aussi bien chez l'animal, chez l'individu non infecté,

chez des malades au stade de l'ARC et du sida, et sur des sujets compassionnels au stade très avancé ou même terminal de la maladie ;

« Considérant que les accidents signalés sont apparus chez des sujets pour lesquels avaient été associées les trois voies d'introduction – intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée –, et ce dans l'idée d'augmenter le contingent immunisant, c'est-à-dire le nombre de cellules ;

« Considérant qu'il s'agissait de trois patients relevant de l'indication dite « compassionnelle » et dont le stade clinique peut être objectivé par le taux lymphocyte T4 inférieur à 50 par mm³.

« Qu'à la différence de la voie intra-

veineuse faite par perfusion lente, l'injection parentérale par seringue aurait pu entraîner une rupture du « sac cellulaire » selon l'hypothèse du Pr Zagury ; que cette conséquence n'était pas normalement prévisible même pour des expérimentateurs et des praticiens confirmés, alors que de nombreux malades, semblablement traités auparavant, n'avaient pas présenté ces symptômes.

« Considérant qu'il n'est pas non plus présenté dans la plainte du ministre ou dans le rapport du Pr Levy d'autres méthodes d'inactivation qui auraient été négligées par le praticien en cause.(...) »

Par ailleurs, après avoir noté, au ...

Daniel Zagury, et c'est sur cette base que Bruno Durieux avait déposé plainte auprès du conseil de l'Ordre.

De l'armistice à la franche collaboration

Mais, depuis le dépôt de cette plainte, le climat a changé. Pour preuve le fait que Jean-Paul Levy a expressément indiqué au conseil de l'ordre de Champagne-Ardenne que, pour lui, il n'y avait pas lieu de prononcer une condamnation à l'encontre de Daniel Zagury.

Un geste qui ressemble à un armistice, bientôt suivi d'une franche collaboration scellée dans le cadre de la préparation d'un nouvel essai de phase I (incluant vingt patients dans un premier temps) portant sur un nouveau candidat vaccin (dérivé de celui injecté à six malades zaïrois par le Dr Daniel Zagury). Cet essai de traitement est l'un des quatre en préparation pour explorer la voie de l'immunothérapie active, indique Jean-Paul Levy.

Très prudent en la matière (« L'immunothérapie active ne doit pas être négligée, mais c'est une thérapie adjuvante, susceptible d'être dangereuse et dont l'efficacité n'a pas été prouvée. »), le directeur de l'ANRS est réticent à en dire plus sur ce qu'il qualifie d'« étude préliminaire pour un essai préliminaire ». Au passage, il confirme tout de même : « On arrive maintenant à avoir un dialogue

constructif avec le Pr Zagury, et c'est bien d'en être arrivé là. » Ainsi, loin d'être un camouflet à l'autorité de l'ANRS et de son directeur, et nonobstant le démenti embarrassant qu'elle peut être pour le ministre, l'absolution prononcée par le conseil de l'Ordre en faveur de Daniel Zagury signe le fait que ce dernier accepte dorénavant de travailler sous l'égide de l'ANRS. En l'état, cette « affaire » se traduit donc par un confortement du pouvoir de contrôle de l'agence sur les essais qui se mènent en France. ■

Laurent de Villepin

Notes :

- (1) La plainte portait sur la violation de l'article 18 (« Le médecin doit s'interdire, dans les investigations ou les interventions qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au malade un risque injustifié. ») et de l'article 19 (« L'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé qu'après les études biologiques adéquates, sous une surveillance stricte, et seulement si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct. ») du code de déontologie médicale.
- (2) En septembre dernier, The Lancet a publié une lettre de Daniel Zagury où il donnait l'état de santé des 14 des patients vaccinés qui sont encore en vie : « Ils mènent une vie normale et ont une activité de travail régulière. (...) Leur situation clinique demeure satisfaisante : sauf chez un patient, qui a développé un sarcome de kaposi, aucune infection opportuniste n'est survenue. »

... chapitre des précautions d'ordre administratif et déontologique, que « les prescriptions de la loi Huriet ont été respectées avant même la mise en application de cette loi par l'arrêté du 14 février 1991 », la décision du conseil de l'Ordre relève, à propos du « risque pris et de l'intérêt du malade », que « le risque inhérent à toute thérapeutique, notamment nouvelle, n'est pas exclu des préoccupations du médecin et du chercheur ; que le code de déontologie y met seulement comme limite l'intérêt du malade. Considérant que, selon les termes mêmes employés par le Pr Levy dans son rapport, il existe dans le domaine du sida un véritable devoir de recherche et qu'il est légitime de pour-

suivre des travaux sur l'immunologie (sic) active dans le but de déterminer si elle peut ou non constituer une arme utile dans la lutte contre cette maladie. Que les travaux du Pr Zagury et des cliniciens qui ont coopéré avec lui s'inscrivent dans cette mission dont la poursuite implique nécessairement une expérimentation ». Et de conclure : « Qu'il ne résulte pas des investigations faites par le conseil régional, ni des documents versés au dossier, que cette expérimentation ait été entreprise sans les précautions d'ordre formel et éthique requises, ni qu'elle ait fait courir, pour le malade, un risque hors de proportion avec son état et le pronostic y afférent, et non justifié par son intérêt direct. » ■

Le dernier relevé de l'épidémie en France

Au cours du troisième trimestre 1991, 1 056 nouveaux cas ont été enregistrés, ce qui porte à 16 552 le nombre de cas de sida en France depuis le début de l'épidémie. Les observations faites sur les retards de déclaration amènent à redresser ce chiffre de 20 %, (donc une estimation de 18 294 cas cumulés à cette date). Par ailleurs, si l'on fait l'hypothèse d'une sous-déclaration représentant 10 % à 20 % du nombre de cas redressés, le total des cas diagnostiqués depuis le début de l'épidémie serait compris entre 20 000 et 22 000.

La pneumonie à *pneumocystis carinii* (PPC) continue d'être la plus fréquente des pathologies opportunistes, et son incidence subit même une évolution défavorable en 1991 puisqu'on l'observe chez 31,6 % des malades contre 30,1 % en 1990. En revanche, la fréquence d'apparition du Kaposi connaît une baisse assez sensible puisqu'elle passe de 20 % à 16 % des cas. L'évolution est également légèrement favorable pour la candidose de l'œsophage (13,8 %) et pour la toxoplasmose cérébrale (15,5 %), mais elle est défavorable pour l'infection à CMV, signalée dans 7,3 % des cas en 1991.

L'analyse de la répartition par groupe de transmission confirme la baisse, légère mais régulière, du poids relatif de la population homo-bisexuelle contaminée (qui représente 45,9 % des nouveaux cas en 1991 contre 48,5 % en 1990) et la hausse tout aussi régulière de la proportion des toxicomanes (26,7 % des cas en 1991) et des hétérosexuels infectés (11,4 % des cas en 1990 et 12,8 % en 1991).

La tranche d'âge la plus touchée est celle des 30-39 ans (38 % des cas), suivie par celle des 20-29 ans (28 % des cas). Sur le total des cas diagnostiqués depuis le début de l'épidémie, le sexe ratio homme-femme est de 5,6.

Parmi les malades déclarés depuis le début de l'épidémie, 8 560 sont aujourd'hui décédés, 7 992 sont vivants (ou « perdus de vue »). ■

Les épidémiologistes européens s'opposent aux Américains

Les attendus d'une définition

Faut-il ou non inclure un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ parmi les critères définissant le sida ? Telle est la question centrale de la révision de la définition du sida que projettent d'adopter prochainement les CDC américains. Partisans et adversaires de ce projet s'affrontent dans un débat dont les tenants et les aboutissants sont multiples et complexes.

LE 14 FÉVRIER prochain, les responsables des Centers for Disease Control (CDC) auront à choisir. C'est en effet à cette date que prendra fin la période de consultation sur la révision de la classification de l'infection par le VIH et de la définition du sida que propose le centre référent en matière d'épidémiologie des Etats-Unis. Ils devront alors décider s'ils rendent effective cette révision ou s'ils la rangent dans un dossier au rayon des « projets avortés ».

A quelques jours de cette échéance, la décision ne semble pas évidente. Même s'il existe une détermination de la part des CDC à appliquer leur projet de nouvelle définition, l'ampleur des débats, controverses et divisions qu'il suscite rend encore incertaine l'issue du choix. Déjà, les CDC ont reculé à plusieurs reprises, et le projet lui-même émane d'une rupture avec l'Organisation mondiale de la santé ; le Global Program on Aids de l'OMS était à l'origine du projet de révision.

Les CDC décident de faire cavalier seul

Dans le but d'homogénéiser les différentes classifications existantes de l'infection par le VIH, l'OMS entame en 1990 un tour de table sur la question. Une première refonte de la classification de 1986 est publiée au mois de juillet, qui introduit le taux de lymphocytes CD4 parmi les critères de jugement des différentes situations liées à l'infection par le VIH. Cette version ne satisfait réellement personne et est rapidement abandonnée. Un groupe

de travail commun à l'OMS et aux CDC est alors constitué. En avril 1991, un nouveau projet de révision de la classification est élaboré, sans faire toutefois l'unanimité. Faute de parvenir à un accord sur de nouvelles modifications, le groupe de travail est dissous, et les discussions sont interrompues entre l'OMS et les CDC. Ces derniers décident alors de faire cavalier seul. Ils reprennent à leur compte le projet de révision en lui donnant une dimension nouvelle. Pour les CDC, il ne suffit pas de réviser la classification de l'infection par le VIH, il convient de revoir également la définition du sida (1). En mai 1991, ils publient un « draft » pour une « révision du système de classification de l'infection par le VIH et un élargissement de la définition du sida à fin de surveillance », et ils annoncent, pour le 1^{er} janvier 1992, sa mise en application sur le territoire américain. Discuté à la conférence internationale de Florence en juin dernier, puis avec l'OMS et notamment les responsables européens de la surveillance épidémiologique, retouché et finalisé, le projet est officiellement présenté le 15 novembre 1991 par le Département de la santé américain dont dépendent les CDC (2).

Premier moratoire, la date de mise en application est désormais fixée au 1^{er} avril 1992. Un mois plus tard, second moratoire : alors que la période de consultation était initialement prévue pour prendre fin le 16 décembre, celle-ci est étendue jusqu'au 14 février prochain. Un certain nombre d'institutions, dont la National Commission on Aids, ont demandé un délai

supplémentaire de réflexion pour se prononcer sur le projet. De leur côté, la plupart des associations activistes de lutte contre le sida américaines font pression pour que la mise en application de la nouvelle définition du sida soit repoussée, estimant insuffisantes les modifications proposées par les CDC. Les enjeux sont importants et dépassent le cadre de la surveillance épidémiologique de l'infection par le VIH aux Etats-Unis. Une redéfinition dans le sens qui est proposé aurait, bien entendu, des implications majeures sur le plan social, politique et économique de la lutte contre le sida, non seulement aux Etats-Unis mais également en Europe compte tenu des interconnexions existantes.

La liste des pathologies reste inchangée

Le projet de révision en lui-même est d'une apparente simplicité. Une simplicité qui constitue d'ailleurs un des arguments avancés par les CDC pour modifier la classification actuelle, que d'aucuns reconnaissent être imparfaite, complexe et difficile à manier. La classification actuelle, définie en 1986, est constituée de quatre groupes, correspondant chacun à une situation clinique de l'infection par le VIH. Le groupe I est associé à la primo-infection clinique. Le groupe II regroupe les personnes séropositives asymptomatiques, et le groupe III celles présentant une lymphadénopathie généralisée et persistante. Quant au groupe IV, il réunit l'ensemble des autres manifestations cliniques liées à l'infection par le VIH, celles-ci étant réparties en cinq sous-groupes distincts (A, B, C, D, E, les sous-groupes B – signes neurologiques – et C – infections opportunistes – étant eux-mêmes divisés respectivement en deux sous-catégories). Contrairement à une idée répandue, le groupe IV de cette classification ne définit pas stricto

Révision du système de classification de l'infection par le VIH et élargissement de la définition du sida pour les adolescents et les adultes, proposés par les CDC

catégories de CD4	CATÉGORIES CLINIQUES		
	(A) asymptomatique ou lymphadénopathie généralisée	(B) manifestations symptomatiques ni (A) ni (C)	(C) Pathologies définissant le sida
(1) $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
(2) 200-499/ mm^3	A2	B2	C2
(3) $< 200/\text{mm}^3$ taux de lymphocytes définissant le sida	A3	B3	C3

La nouvelle définition ajoute aux groupes C1, C2, C3, qui faisaient l'objet d'une déclaration, les groupes A3 et B3. Les cinq groupes concernés sont ici colorés en gris.

sensu le sida. Dans sa version actuelle, élaborée en 1987, la définition du syndrome d'immunodéficience acquise est établie par une liste de vingt-trois pathologies considérées comme étant caractéristiques du sida lorsqu'elles surviennent chez une personne infectée par le VIH. Figurent ainsi dans cette liste la pneumocystose pulmonaire, la toxoplasmose cérébrale, le sarcome de Kaposi, la tuberculose extra-pulmonaire, la rétinite à CMV, entre autres exemples.

La révision élaborée par les CDC est entièrement fondée sur l'actuelle classification et n'apporte aucune modification à la liste des pathologies définissant le sida. C'est, dans un premier temps, le système de classement qui est en fait refondu. Au lieu de quatre groupes cliniques, les CDC n'en proposent plus que trois (voir tableau). Le premier (groupe A) correspond aux trois premiers de l'actuelle classification ; il réunit donc la primo-infection clinique, la séropositivité asymptomatique et la lymphadénopathie généralisée. Le second (groupe B) regroupe les symptômes que l'on peut qualifier de « mineurs » ou d'« intermédiaires » de l'infection par le VIH. Les CDC les définissent de la façon suivante : « Les manifestations cliniques qui répondent à au moins un des critères suivants : a) elles sont liées à l'infection par le VIH et/ou sont indicatrices d'une anomalie de l'immunité à médiation cellulaire ; b) elles présentent, pour les praticiens, une évolution caractéristique ou elles nécessitent une prise en charge particulière du fait de l'infection par

le VIH. » A titre d'exemple, les CDC citent les candidoses oropharyngées et vaginales persistantes, les dysplasies cervicales, la leucoplasie chevelue de la langue, la tuberculose pulmonaire. Enfin, le troisième groupe (C) reprend l'ensemble des pathologies définissant actuellement le sida incluses dans la liste établie en 1987.

Une classification en neuf groupes distincts

Jusque-là, rien de bien révolutionnaire. Les modifications proposées apparaissent comme une adaptation plus pragmatique de la classification à l'évolution clinique de l'infection par le VIH. Les CDC ne s'arrêtent cependant pas là et proposent de croiser cette classification clinique avec une seconde, reposant elle sur une mesure biologique : le taux de lymphocytes CD4 par mm^3 , avec trois situations possibles. La première quand le taux de CD4 est supérieur à $500/\text{mm}^3$; la seconde quand il est compris entre 500 et $200/\text{mm}^3$; et la troisième quand il est inférieur à $200/\text{mm}^3$.

La nouvelle classification de l'infection par le VIH se présente donc sous la forme d'un tableau à double entrée, avec d'un côté les trois groupes cliniques (A, B, C), de l'autre, les trois catégories biologiques basées sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 (1, 2, 3). On aboutit ainsi à une classification en neuf groupes distincts, exclusifs les uns des autres. Reste dès lors à déterminer parmi ces groupes quels sont ceux qui correspondent au

sida et qui doivent donner lieu à une déclaration pour la surveillance épidémiologique. De façon logique, si l'on considère l'introduction de la mesure du taux de lymphocytes CD4 dans la classification, les CDC ont décidé de considérer que toutes les personnes pouvant être situées dans les groupes C1, C2, C3 ainsi que A3 et B3 devaient faire l'objet d'une déclaration. Autrement dit, à la liste des manifestations cliniques s'ajoute un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$ parmi les critères définissant le sida. Toute personne séropositive ayant moins de 200 lymphocytes CD4/ mm^3 sera donc considérée, qu'elle présente ou non des symptômes cliniques, comme ayant un sida. L'objet des controverses et des débats, à l'intérieur et hors des Etats-Unis, est là.

Adapter le système de surveillance

L'argumentaire des CDC en faveur de l'introduction de ce critère biologique se décline en quatre points :

1) On sait que la décroissance des lymphocytes CD4 est le reflet d'une immunodépression due au VIH, immunodépression qui précède la survenue de pathologies opportunistes et tumorales. Plus le nombre de CD4 baisse et plus le risque d'apparition de maladies graves augmente.

2) Des traitements prophylactiques et antirétroviraux ont désormais fait la preuve de leur efficacité pour, d'une part, prévenir la survenue de certaines infections opportunistes (la pneu- ...

France : des chiffres incertains

● Le nombre des cas de sida enregistrés depuis le début de l'épidémie en France selon la définition actuellement en vigueur est de 16 552. Compte tenu des retards, sous-estimations et sous-déclarations, la DGS opère des redressements et situe le nombre réel de cas cumulés dans une fourchette qui va de 20 000 à 22 000.

● En théorie, et d'après des études concordantes, la nouvelle définition multiplierait par deux le nombre de cas de sida. Mais ce calcul se fonde sur une observation « instantanée » de cohortes, et la multiplication par deux se rapporte donc uniquement aux cas de sida-ancienne définition vivants, et non pas cumulés. Le taux de décès chez les malades recensés depuis le début de l'épidémie étant d'environ 50 %, le nombre de cas de sida-nouvelle définition serait aujourd'hui d'approximativement 30 000. On peut s'attendre à ce que, au cours des mois et des années à venir, ce nombre augmente plus vite que le précédent. En pratique, le nombre de cas de sida-nouvelle définition risque d'être fortement sous-évalué, puisqu'il ne comptabilisera pas tous les cas non déclarés, qui comprendront à la fois les séropositifs à moins de 200 T4 qui ne connaissent pas leur séropositivité et ceux qui ne sont pas suivis médicalement (notamment dans les populations précarisées et désocialisées). En terme de surveillance épidémiologique, la question est donc de pouvoir apprécier le coefficient de redressement applicable sur les données brutes pour obtenir l'estimation la plus fiable possible.

● Un autre chiffre significatif est celui des personnes atteintes par l'infection à VIH ayant été suivies à l'hôpital ou à domicile. D'après une « enquête sur les besoins » menée conjointement par la DH et la DGS, ce chiffre a été estimé à 40 000 au cours d'un trimestre de l'année 1990.

● Le chiffre de 70 000 personnes connaissant leur séropositivité est fréquemment avancé. D'où vient-il ? D'une étude portant sur une enquête de surveillance menée par un réseau de médecins sentinelles... en 1987. Autant dire que cette estimation paraît bien fragile aujourd'hui.

● Enfin, le nombre de personnes infectées par le VIH est estimé (BEH n° 37, 1990) dans une fourchette extrêmement large comprise entre 100 000 et 200 000 pour l'année 1989. Aucune réactualisation n'a été publiée depuis. ■

L. d V.

... Les attendus d'une définition

mocystose par exemple) et, d'autre part, retarder la décroissance des lymphocytes CD4 et donc l'aggravation de l'immunodépression.

3) Au-dessous d'un certain seuil, le taux de lymphocytes CD4 marque une immunodépression importante, qui nécessite pour les personnes séropositives la mise en œuvre de traitements prophylactiques et antirétroviraux, ainsi qu'un suivi médical plus rapproché.

4) La mesure du taux de lymphocytes CD4 est donc couramment utilisée pour guider les modalités de prise en charge clinique et thérapeutique. Elle constitue dès lors un élément essentiel et déterminant du suivi des personnes infectées par le VIH.

Dans l'esprit des CDC, il s'agit donc d'adapter le système de classification et de surveillance de l'épidémie aux réalités d'aujourd'hui de l'infection par le VIH ; réalités qui reposent à la fois sur les connaissances dont on dispose sur l'histoire naturelle de l'infection et sur les capacités de prise en charge, notamment thérapeutique, qui existent désormais. Le sida « maladie » ne s'oppose plus, d'une manière aussi tranchée qu'hier, à la séropositivité « asymptomatique ». Il est clair qu'une atteinte biologique précède et sous-tend les manifestations cliniques, même si elles ne se traduisent pas de la même façon pour les personnes séropositives, leur entourage et les praticiens. Un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ rend compte de cette réalité. Il signe une immunodépression devenue importante, que les Américains des CDC définissent par l'expression « late-stage HIV disease », que l'on peut traduire par « stade avancé de la maladie due au VIH ».

Une définition de moins en moins pertinente

Or l'actuelle définition ne permet pas de rendre compte de cette meilleure connaissance de l'infection par le VIH ainsi que des modifications de l'histoire naturelle de celle-ci induites par les différents traitements disponibles. A titre d'illustration, les CDC expliquent, dans un commentaire à leur projet,

que « le nombre de personnes qui développeront chaque année des pathologies rentrant dans le cadre de l'actuelle définition du sida restera stable jusqu'en 1995. En comparaison, la prévalence des personnes infectées par le VIH avec moins de 200 lymphocytes CD4/mm³ mais n'ayant pas de manifestations symptomatiques définissant le sida augmentera de 40 % d'ici à 1995. Par conséquent, la définition actuelle va devenir de moins en moins pertinente pour appréhender le nombre de personnes se trouvant à un stade avancé de la maladie due au VIH ». L'extension de la définition à la mesure du taux de CD4 devrait, selon les CDC, « à la fois permettre de faire référence au modèle actuel de prise en charge aux Etats-Unis et de fournir des informations plus précises [sur l'impact de l'épidémie, Ndlr] pour évaluer les besoins nécessaires en terme de programmes de prévention et de système de soins ».

100 000 cas supplémentaires aux Etats-Unis

Conséquence immédiate de cette nouvelle définition, dans l'hypothèse, vraisemblable, où elle serait adoptée, le nombre de cas de sida augmentera de façon significative aux Etats-Unis. Les CDC estiment à au moins 50 % cette augmentation durant la première année. Ce qui correspond concrètement, si l'on se réfère aux dernières statistiques disponibles (202 843 cas cumulés depuis le début de l'épidémie jusqu'au 30 novembre 1991), à environ 100 000 cas supplémentaires.

En définitive, pour les CDC, « les objectifs de ces changements sont de simplifier les processus de classification et de déclaration, d'être conformes aux modalités de prise en charge des personnes infectées par le VIH, de mieux appréhender la morbidité liée au VIH et de recenser avec plus de précision le nombre de personnes présentant une immunodépression importante due au VIH, qui sont les plus exposées au risque de survenue de complications cliniques graves » et qui nécessitent le plus prise en charge et soins.

Il reste que cette révision de la définition du sida et, dans une moindre mesure, de la classification de l'infection par le VIH ne fait pas l'unanimité aux Etats-Unis. Même si elles réclament depuis longtemps que des modifications soient apportées à l'ac- ...

... tuelle définition, un grand nombre d'associations s'opposent au projet des CDC, estimant d'une part qu'il ne répond pas à certains problèmes et, d'autre part, qu'il en pose de nouveaux, et non des moindres. Parmi ces associations, le Gay Men's Health Crisis (GMHC), à New York, considère que cette révision ne permettra pas nécessairement d'améliorer la surveillance épidémiologique de l'infection par le VIH, en particulier pour les populations défavorisées, qui ont peu ou pas accès aux systèmes de soins et de prise en charge. Leur raisonnement est le suivant : plus un individu a la possibilité d'accéder à une prise en charge médicale, mieux il sera suivi, notamment par des mesures répétées de son

taux de lymphocytes CD4, et plus il sera facilement recensé, une fois ce taux inférieur à 200/mm³ ; à l'inverse, une personne issue d'un milieu défavorisé aura peu de possibilités de se faire suivre et donc d'être considérée, sur la base d'un taux de lymphocytes, comme atteinte du sida.

Le refus des épidémiologistes européens

Conséquence sur le plan épidémiologique, on risque d'assister à une sur-représentation des personnes ayant accès aux systèmes de soins et à une sous-représentation encore plus importante qu'aujourd'hui des populations défavorisées.

Dans le même temps, le GMHC rappelle que, sur la base d'informations recueillies en décembre dernier, si le fait d'être déclarée comme ayant un sida permet à une personne d'avoir accès à des systèmes de prise en charge gratuits (de type Medicaid), « des responsables locaux, territoriaux et fédéraux ont déjà indiqué qu'ils avaient l'intention de modifier les critères d'éligibilité à ces systèmes » dans un sens plus restrictif. Loin d'améliorer l'accès aux soins, la nouvelle définition pourrait aboutir à une aggravation de la situation des personnes les plus défavorisées. Enfin, l'association regrette qu'aucune attention n'ait été portée aux répercussions psychologiques pour les personnes « qui découvriront ...

Willy Rozenbaum : « La nouvelle définition rejoint l'idée d'un sida biologique »

L'OBJECTIF normal et principal d'une mesure épidémiologique est de quantifier un phénomène médical afin d'y apporter des réponses. De ce point de vue, la définition actuelle n'est plus adaptée.

« La tendance est que la partie émergée de l'iceberg (les malades déclarés) diminue, alors que la partie immergée (les séropositifs asymptomatiques) augmente : si on ne modifie pas la définition, cette tendance s'accroîtra.

« Un autre objectif de la mesure épidémiologique consiste en l'évaluation des pratiques de soins, de leur impact sur la santé des personnes atteintes : si on s'en tient à la définition actuelle, on enregistre une diminution de la durée de vie des malades, alors qu'en réalité cette durée de vie augmente. Les repères bougent du fait de l'introduction de nouvelles thérapeutiques ; il faut donc trouver des repères qui ont un sens.

« Le chiffre de 200 lymphocytes T4 a un intérêt certain : on peut éventuellement le discuter, mais c'est le moins mauvais chiffre. L'un des effets de l'enregistrement tel qu'il existe,

c'est de voir que le système de santé marche bien. Moi, je plaiderais pour un système de surveillance plus complexe, avec trois niveaux d'observation : 1) comptabiliser le nombre de gens identifiés comme séropositifs ; 2) intégrer de nouveaux repères, comme le chiffre de 200 lymphocytes T4 ; 3) conserver un certain nombre de repères actuelles portant sur les infections opportunistes, qui permettent de mesurer l'efficacité des soins préventifs en terme de sensibilité.

« Quant à l'argument psychologique [qui consiste à dire que qualifier de malade du sida un séropositif qui compte moins de 200 lymphocytes T4, alors même qu'il peut être asymptomatique, risque de créer un choc traumatique inutile et dommageable pour la santé morale et psychologique du patient, Ndlr], pour moi, c'est un faux débat, car qui peut considérer aujourd'hui que d'avoir moins de 200 lymphocytes T4 n'est pas inquiétant ? Tout le monde sait à quoi s'en tenir... La vraie question que se posent les séropositifs est : Est-ce que je rentre dans une phase thérapeutique ? Or, en principe, cette phase doit dé-

buter sitôt passé le seuil des 200 lymphocytes T4. Il me semble qu'il ne sert à rien de dénier la réalité ; en ne voulant pas affronter cette réalité, est-ce que ce sont vraiment les patients que l'on protège ou les médecins ?

« Je conçois que des séropositifs asymptomatiques ne veulent pas se faire qualifier de « malades du sida », mais, encore une fois, je pose la question : Est-ce que c'est réellement le patient qu'on veut protéger de cette réalité ?

« Je vois un autre intérêt dans la nouvelle définition, c'est celui de prendre en compte des critères biologiques dans l'évaluation thérapeutique. Jusqu'à présent, par exemple, la FDA refusait de considérer de tels critères pour autoriser la commercialisation de médicaments qui avaient fait la preuve de leur efficacité pour remonter le taux de lymphocytes T4. De ce point de vue, la nouvelle définition va dans le sens de l'histoire de la maladie et rejoint une idée que je défends depuis très longtemps : celle du sida biologique. » ■

Propos recueillis
par Laurent de Villepin

●●● Les attendus d'une définition

leur diagnostic de sida dans le journal, quand la nouvelle définition prendra effet et que leur taux de CD4 les fera passer du statut de « malade du VIH » (HIV-ill) à celui de sida ».

Cet argumentaire résume les différents points défendus par les opposants à la révision des CDC, tant du côté des associations que de celui des professionnels de santé (cliniciens et épidémiologistes surtout), et reprend en partie la position adoptée par les responsables de la surveillance épidémiologique en Europe. En septembre dernier, ceux-ci se sont opposés à un changement de définition ; les principales raisons invoquées sont cependant d'ordre épidémiologique. Ils estiment que « cette révision augmenterait de façon importante le nombre de cas notifiables, mais l'exhaustivité serait impossible à évaluer » et que « les personnes suivies régulièrement sur le plan immunologique seraient surreprésentées. (...) Il pourrait en résulter une distorsion dans la contribution des différents groupes de transmission dans

l'évolution de l'épidémie. L'interprétation des tendances serait biaisée, et la comparaison avec les données recueillies selon la définition de 1987 impossible (3) ».

Finalement, il semble que c'est la remise en cause du système actuel de surveillance que rejettent plus qu'autre chose les épidémiologistes européens. On peut se demander si l'enjeu du débat est réellement là. Dans l'état actuel des choses, la position américaine apparaît plus cohérente, même si toutes les difficultés qu'elle soulève sont loin d'être résolues. ■

Franck Fontenay

En définitive, il apparaît que le débat sur la révision de la définition du sida est mal posé. Que désigne en effet aujourd'hui le mot sida ? Une réalité de la maladie telle qu'on la connaissait en 1982, année où ce terme a été forgé. Une réalité qui ne correspond plus à ce que l'on sait aujourd'hui de l'infection par le VIH. Du fait de l'amélioration des connaissances scientifiques et médicales, du fait de l'introduction de traitements thérapeutiques et prophylactiques, l'infection par le VIH n'est plus vécue de la même manière qu'il y a dix ans. Il existe une atteinte biologique, que reflète la décroissance du taux de

(1) La classification de l'infection par le VIH a essentiellement une visée clinique et une visée de recherche thérapeutique. La définition du sida est utilisée pour la surveillance épidémiologique, notamment lors des déclarations des cas diagnostiqués au moyen de celle-ci.

(2) « Revised classification system for HIV infection and expanded Aids surveillance case definition for adolescents and adults », U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, 15 novembre 1991.

(3) « Recommandations des centres nationaux de surveillance à propos de la définition du sida », Bulletin épidémiologique hebdomadaire n° 42, 1991, p. 181.

lymphocytes CD4 qui précède les manifestations cliniques. Cette réalité est à la fois reconnue par les personnes séropositives lorsqu'elles sont suivies et par les cliniciens. Il n'est aujourd'hui plus un essai thérapeutique qui ne l'intègre. Immunodéficit biologique, syndrome clinique, il y a là un clivage qui se révèle de plus en plus artificiel et auquel participe l'actuelle définition du sida. S'adapter effectivement à la réalité de l'infection suppose de faire référence non plus à un syndrome mais à une immunodéficiences acquise, conséquence de l'infection par le VIH. Un « S » en moins pour un sens en plus. F.F./J.-F. C.

Une réunion orageuse

Si, faute d'informations officielles, la position de nos voisins européens doit encore s'entendre au conditionnel, Jean-Baptiste Brunet, conseiller scientifique à la Division sida (DGS) et principal décisionnaire sur ce dossier, n'a pas fait mystère que la décision française était d'ores et déjà prise.

L'information n'a pas manqué de prendre à rebrousse-poil les représentants des associations réunies par l'ANRS, le jeudi 22 janvier, pour discuter du sujet dans une réunion qu'ils croyaient naïvement être « d'information et de concertation ». Le ton allait donc rapidement tourner à l'orage, et, mis au banc des accusés, Jean-Baptiste Brunet et Alain Sobel (vice-président du CNS) essayaient les critiques amères de Didier Lestrade (Act Up) sur le thème : « Comment peut-on prendre une telle décision sans une véritable concertation

préalable avec les associations de malades et séropositifs ? » Ce à quoi il lui fut répondu : « Bien entendu, nous n'aurions pas décidé de changer la définition sans demander leur avis aux représentants des malades et aux médecins. »

Quant au fond du débat, Willy Rozenbaum développa ses arguments en faveur du changement de définition (voir page précédente) en ajoutant celui-ci : la réévaluation des cas de sida ne serait pas inutile dans les négociations avec l'administration pour l'attribution de moyens. De son côté, Jean-Baptiste Brunet, insistait sur le fait que « le relevé des cas de sida n'est qu'un indicateur parmi d'autres de la surveillance épidémiologique ». Le grave défaut de la nouvelle définition, expliquait-il en substance, serait de ne pas pouvoir comptabiliser un nombre indéterminé de cas, correspondant aux ma-

lades désocialisés, exclus du système de santé.

Invité à donner son opinion, Jean-Paul Levy, directeur de l'ANRS dit qu'il n'en avait pas de « définitive ». Comme tout le monde, il relève que la coexistence de deux définitions, l'une américaine, l'autre européenne, paraît problématique. Puisque personne ne se fait d'illusion sur la capacité des Européens à influencer sur la position américaine et que l'OMS, étrangement absente du débat, semble incapable de jouer son rôle d'arbitre, cette coexistence semble inévitable. Et c'est cette perspective qui fait croire à Jean-Paul Levy que, chez nous, « le débat sera sans doute à reprendre dans deux ou trois mois ». De fait, personne ne pourra empêcher ce dossier, prématurément fermé, de se rouvrir tout seul, par la force des choses. ■

L. d V.

Bilan annuel

Impressions d'Afrique

La désormais traditionnelle conférence de Dakar, ouverte très officiellement par le président de la République sénégalaise, fut cette fois-ci majoritairement africaine. Sur ce continent, le problème essentiel reste l'état catastrophique des structures sanitaires et sociales.

DAKAR, mercredi 18 décembre. Soirée de clôture de la VI^e Conférence sur le sida en Afrique, au son de Youssou N'Dour, roi du mbalakh, musique populaire au Sénégal. Luc Montagnier, rosissant, la poitrine bardée d'une nouvelle décoration, le Lion du Sénégal, s'éclipse vers un salon avec le reste des officiels. Peter Piot (Institut de médecine tropicale, Anvers), autre récipiendaire, se maudit intérieurement de subir le même sort. Dehors, les alizés entament leur ronde de nuit. Place est faite aux virevoltants danseurs et aux belles allures et aux belles parures des femmes drapées dans les boubous, nées coiffées par le mousor (turban). Cette nuit-là, le syndrome imaginaire pour décourager les amoureux (s.i.d.a) avait bien mérité son funeste nom...

Tout avait commencé le 16 décembre par un (bon) discours du président de la République, Abdou Diouf. Alors que la conférence semble laisser indifférents ses compatriotes, Ndiol Diouf (« Diouf le Grand », il ne mesure pas moins de 2,10 m) cherche à frapper les esprits. Il fait valoir l'importance que son pays, « fidèle au respect des droits de l'homme », attache à la politique de non-discrimination vis-à-vis des séropositifs et des malades du sida. Le sida doit être « une école pour le respect de l'Autre et une épreuve de maturité sociale. La peur et le racisme sont des épidémies contre lesquelles on n'a pas de vaccin ». L'orateur espère que, « à partir de Dakar, un pacte de solidarité puisse être noué pour que disparaissent à jamais ce clivage et cette violence dont n'a nullement besoin l'humanité pour vaincre le sida ». La pique présidentielle n'épargne pas « certaines autorités étatiques », invitées à se rapprocher des séropositifs, « otages du virus et de la société ». Sont également dénoncés les tabous, notamment d'ordre

sexuel, l'analphabétisme, la dislocation de la société et de la famille traditionnelle favorisant certaines conduites comme la prostitution.

Sur le terrain, divers groupements (associations, ONG, confréries religieuses, personnel soignant, mouvements de femmes, etc.) n'ont pas attendu la bonne parole de Ndiol Diouf. Le week-end précédant la conférence, une dizaine de rencontres, plus ou moins informelles, ont eu lieu dans les grands hôtels de Dakar. La SWAA (Society of Women and Aids) a pu réunir ses membres ; Enda tiers-monde, très implantée au Sénégal, a été la maîtresse d'œuvre d'un premier rapprochement des associations de lutte contre le sida en Afrique de l'Ouest ; le HIV-2 Collaborating Group (créé par l'OMS en 1988) s'est également réuni. Mais le coup de publicité de cette conférence revient à l'association américaine Family Health International. Elle annonce le redéploiement et la considérable extension des activités de son département sida en Afrique, AIDSTECH (voir encadré).

Au chapitre des satisfactions d'ordre « politique », les responsables de la conférence ne cachent pas leur fierté de voir cette réunion, désormais traditionnelle en terre africaine, organisée pour la première fois... par un secrétariat africain. Même autosatisfecit quant à l'origine géographique des participants et des communications. « Près de la moitié des travaux présentés ont été réalisés par des équipes d'Africains collaborant avec des non-Africains », indique un rapporteur lors de la séance de clôture. Le compte sera un peu différent chez le professeur Souleymane Mboup, président du comité d'organisation : 412 abstracts sur les 598 présentés sont « africains ». La susceptibilité est toujours grande sur certains sujets ; il est encore des partici-

pants africains (souvent des journalistes) pour questionner les chercheurs sur une éventuelle origine africaine du VIH. Cette interrogation peut paraître a priori superfétatoire, dans la mesure où une localisation précise de l'origine géographique du VIH ne saurait dispenser qui que ce soit de se sentir concerné. Pourtant, chez les chercheurs locaux, la sensibilité sur ce point semble la même que dans le reste de la population : le professeur Monekosso (directeur régional de l'OMS) se croit tenu de rassurer une opinion publique blessée et insiste sur le caractère tendancieux de telles affirmations : « Les premiers malades, on les a vus en Californie, que je sache. » Bizarrement, personne n'a l'idée de faire valoir que, dans l'hypothèse même où le virus « viendrait » d'Afrique, il ne saurait être question d'en faire grief aux Africains...

Une absence remarquée des malades

Une des grandes particularités de la conférence de Dakar a été l'absence de visibilité des malades. Les seuls que l'on ait vus l'ont été lors de projections de films. Une telle absence peut paraître particulièrement regrettable dans un continent qui compte, d'après l'OMS, 60 % des personnes contaminées dans le monde. Regrettable pour les malades africains, qui n'ont probablement pas les moyens de se regrouper... Regrettable quand on compare Dakar à Montréal, San Francisco ou Florence, où les activistes nord-américains ont montré leur promptitude à battre le rappel des séropositifs de tous les pays, au nom d'un militantisme planétaire... Dakar, Florence 1991 : y aurait-il deux visages de l'épidémie, l'un blanc et homosexuel masculin, l'autre noir, hétérosexuel (et souvent féminin), différents l'un de l'autre au point de ne pas oser se rencontrer ?

De la même manière, on peut regretter que cette conférence ait été l'occasion pour l'Aids Circus de se rassembler une fois encore dans un endroit clos (un centre de conférences tout neuf, éloigné du cœur de la ville d'une bonne dizaine de kilomètres). Personne ne semble avoir

songé à organiser une journée portes ouvertes afin de montrer, aux sceptiques comme aux autres, que le sida existe (chose connue par presque tous), mais que l'on peut aussi en parler en public.

Reste, et c'est le plus important, l'exposé des travaux de fond. On se réjouira du consensus sur la nécessité de coordonner plus étroitement les programmes de lutte contre les MST, la tuberculose et les programmes nationaux de lutte contre le sida.

Cela étant, certains participants affirment n'avoir pas appris grand-chose à la lecture d'abstracts « réactualisés après une première présentation à Kinshasa l'an dernier ». Et l'on peut regretter que, dans les différentes présentations, les ressorts de l'art oratoire soient surexploités pour dépeindre les traits sinistres de l'épidémie en Afrique.

Rares sont les intervenants qui se sont risqués à réfléchir à haute voix sur les voies possibles d'une réhabilitation des structures sanitaires et sociales sur le continent africain. « Eu égard aux intentions et aux priorités des Etats occidentaux, qui sont ce qu'ils sont, il s'agit là de rêves utopiques », tranche, fataliste, un responsable du GPA (Programme mondial sur le sida).

En entendant cela, certains déploreront l'absence de Jonathan Mann le Gourou, qui avait fait ses classes au Zaïre, pays sombrant aujourd'hui dans l'anarchie (voir

encadré ci-dessous). Les mêmes s'étonneront du caractère particulièrement peu inspiré des propos du directeur général de l'OMS, le docteur Nakajima, visiblement fatigué par un voyage intercontinental qui l'avait mené du Japon à Dakar en passant par la France en moins de quarante-huit heures.

Une note d'espoir très politique

Les congressistes ont eu l'occasion de se ratrapper avec la prestation, en séance plénière, de Peter Piot (un ancien de Projet sida, à Kinshasa, aux côtés de Jonathan Mann). Celui-ci a eu l'intelligence politique de délivrer un discours prudemment optimiste, qui, dans le contexte général, est passé comme une note d'espoir. Un mois plus tard, le docteur Nakajima reprend ce même discours et parle de la nécessité d'une politique ambitieuse de la santé dans le tiers-monde.

Restent les soutiers. Plusieurs centaines d'acteurs de terrain, souvent issus de groupes communautaires aux moyens modestes, ont pu se parler, se conforter dans leurs engagements, et cela pendant plusieurs jours. Eka Williams, présidente de la SWAA (voir encadré page 21), raconte ses campagnes de prévention, mégaphone au poing, dans les marchés, à Calabar (Nigeria). Bernard Joinet, prêtre français bien connu à Dar-Es-Salaam, dévoile les batteries architecturales d'un centre

d'accueil pour séropositifs et malades du sida en Tanzanie : « Avant tout, un toit et des piliers de soutienement. Le reste suivra plus tard », dit-il, de l'air satisfait de celui qui sait, depuis toujours, faire avec rien. Rien, c'est-à-dire 50 000 francs obtenus du Quai d'Orsay. Le professeur Ben Slimane (directeur de l'institut Pasteur du Maroc, président de la Société maghrébienne de recherche et de lutte anti-sida) se bat, dans l'excellent Baobab (journal quotidien de la conférence), pour que l'information soit adaptée au contexte socioculturel. Et de citer le « rôle important des crieurs publics dans le monde rural marocain dans la lutte anti-diarrhéique ». Tel responsable dakarois d'une association de jeunes contre le sida (qui affirme ne pas disposer du moindre franc CFA de budget) parle facilement de sa vie privée : « Je suis fidèle à ma copine. De quoi aurais-je l'air si l'on apprenait autour de moi qu'un responsable d'association était devenu séropositif ? »

De ce point de vue, Dakar a été un séminaire de réflexion à taille humaine, où 2 000 « élus » ont eu la possibilité de débattre de thèmes qui les préoccupent. Ce n'est peut-être qu'un grain de sable. Mais aujourd'hui, compte tenu de la précarité des moyens de la lutte contre le sida sur ce continent, qui peut cracher sur un grain de sable ?

Mathieu Verboud

Au Zaïre, les troubles font fuir l'aide étrangère

En septembre 1991, à cause des graves troubles au Zaïre, le NIH et les CDC américains ainsi que la CEE ont coupé les vivres à Projet sida, provoquant une interruption de ses activités, déjà bien mises à mal par les événements. L'année précédente, les massacres de Lubumbashi avaient eu raison de la patience de la coopération belge, qui avait plié bagage.

Abritant une équipe zaïroise de 200 personnes, Projet sida était le plus important programme de recherche d'Afrique noire. C'était aussi un exemple rare de coopération internationale, au service de la lutte contre le sida, dans un pays africain. Autre coup dur : l'interruption des activités des ONG dans le domaine communautaire. Celles-ci estiment que la sécurité sur le terrain n'est plus garantie. C'est ainsi que l'américain PSI a évacué son personnel vers Brazzaville. AIDSTECH a fait de même, fortement encouragé par son bailleur de fonds, l'agence de coopération américaine USAID.

Il ne reste pas grand-chose non plus du programme national de lutte contre le sida, sinon un sentiment d'énorme gâchis, à en croire Peter Piot. « A Matonge, [quartier chaud de Kinshasa, Ndlr] le centre de femmes faisait du diagnostic de MST, notamment pour les prostituées ; il fournissait du conseil en matière d'utilisation de préservatifs. Il avait

un succès monstre. Qu'en reste-t-il, sinon des stocks de préservatifs qui seront écoulés à la fin de l'année 1991 ? Les installations de Projet sida, pour leur part, n'ont matériellement pas été touchées, si ce n'est un laboratoire pillé (on a retrouvé un congélateur rempli de sang contaminé abandonné dans la rue). Il n'est plus possible de travailler dans de telles conditions. »

Peter Piot, comme son confrère Bila Kapita, responsable du service sida de l'hôpital Mama-Yemo, déplore le coup d'arrêt subi par la recherche scientifique locale, « à un moment où la fuite des cerveaux africains s'accélère, notamment vers l'Afrique du Sud ». L'objectif reste malgré tout le retour de Projet sida à son activité normale. A cet égard, Bila Kapita estime que le gouvernement de son pays doit prendre ses responsabilités : « Nous manquerons vite de moyens de diagnostic pour nos malades. »

Quant à l'état de son hôpital, Bila Kapita est très net : « Si j'étais le ministre de la Santé, je le fermerais. Notre budget de fonctionnement était de 77 millions de zaires il y a deux ans. Entre-temps, la monnaie s'est complètement dévaluée. Aujourd'hui, le directeur de l'hôpital estime ses besoins à 4 milliards de zaires. » Et de conclure : « A propos, si vous voyez Kouchner... »

Toxoplasmose et pneumocystose

Un traitement préventif combiné et efficace

Les résultats d'une analyse intermédiaire d'un essai français évaluant un traitement préventif de la pneumocystose et de la toxoplasmose montrent une nette efficacité de l'association dapsons/pyriméthamine pour prévenir la survenue de ces deux infections opportunistes. Cet essai établit également, pour la première fois, qu'une prophylaxie primaire de la toxoplasmose est désormais possible.

COORDONNÉ par les docteurs Pierre-Marie Girard et Roland Landman (Inserm U 13, hôpital Claude-Bernard, Paris), l'essai Prio (1) avait deux objectifs : comparer l'efficacité de deux préventions de la pneumocystose et rechercher un éventuel effet préventif de l'association dapsons/pyriméthamine sur la survenue de la toxoplasmose ; les patients recevant les aérosols de pentamidine constituaient un groupe de contrôle non protégé contre la toxoplasmose.

L'étude conduite dans 20 services hospitaliers a porté sur 362 patients, suivis en moyenne pendant seize mois. Une prévention effective de la pneumocystose a été obtenue avec l'un et l'autre des deux traitements : les taux d'échec n'ont été que de 3,7 % sous aérosols de pentamidine et de 3,8 % sous dapsons/pyriméthamine. Ainsi, le risque de survenue d'un premier épisode de pneumocystose est réduit d'au moins dix fois par rapport à ce qui était observé en l'absence de prophylaxie. La raison de l'interruption prématurée de l'essai, qui devait initialement se poursuivre jusqu'en novembre 1992, tient à l'effet protecteur observé sur la survenue de toxoplasmose de l'association dapsons/pyriméthamine : 2,3 % des patients recevant cette prophylaxie ont développé une toxoplasmose contre 14 % de ceux sous aérosols de pentamidine, la différence étant nettement significative sur le plan statistique.

Il n'a cependant pas été observé de différence concernant l'espérance de vie entre les deux groupes.

Ces résultats positifs doivent être pondérés par la fréquence beaucoup plus élevée des interruptions de traitement pour intolérance (23 % sous dapsons/pyriméthamine, avec principalement des allergies cutanées et des manifestations hématologiques à type d'anémie, contre seulement 2 % sous aérosols de pentamidine). Aucun effet secondaire grave n'a toutefois été rapporté durant l'étude.

Prophylaxie primaire de la toxoplasmose

Cet essai montre de façon rigoureuse qu'une prophylaxie combinée de la pneumocystose et de la toxoplasmose est désormais possible. La prise en charge précoce des patients devrait donc, dans un proche avenir, être adaptée à cette observation importante. Dans l'attente des résultats définitifs de l'essai Prio, il faut souligner trois points. Tout d'abord, cette étude confirme l'efficacité et l'excellente tolé-

rance des aérosols de pentamidine pour la prévention de la pneumocystose. Ensuite, il convient désormais de définir les patients les plus à même de bénéficier d'une prophylaxie combinée par l'association dapsons/pyriméthamine, en tenant compte du statut sérologique vis-à-vis du toxoplasme et du degré du déficit immunitaire. Le taux moyen de lymphocytes CD4 à partir duquel le risque de survenue de toxoplasmose devient majeur est en effet plus bas que pour la pneumocystose. Enfin, d'autres essais internationaux étant en cours dans ce domaine, il faudra en comparer les résultats avant de parvenir à un consensus sur les modalités de cette prophylaxie pour la prise en charge précoce des patients. ■

F.F./J.F.C.

NOTE

(1) Voir le Journal du sida n° 13, p 27. L'essai a débuté le 19 juillet 1989 avec des patients symptomatiques et ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³. Le conseil scientifique de l'essai a décidé son interruption suivant une recommandation émise par le Comité indépendant après qu'il ait pris connaissance des résultats d'une analyse intermédiaire portant sur les données recueillies jusqu'à la date du 4 octobre 1991.

Les deux infections opportunistes les plus fréquentes

En France, comme dans la plupart des autres pays européens, la pneumocystose et la toxoplasmose cérébrale sont les deux infections opportunistes sévères les plus fréquentes du sida. En mai 1990, la conférence de consensus sur la pneumocystose, puis les recommandations officielles sur la prise en charge thérapeutique précoce de l'infection par le VIH sont venues confirmer la nécessité et les modalités de cette prévention. Mais aucune étude comparative permettant de discerner les avantages respectifs des différentes prophylaxies primaires de la pneumocystose n'avait été publiée à ce jour.

La toxoplasmose cérébrale est en passe de devenir l'infection inaugurale du sida la plus fréquente, prenant ainsi la place – mais plus tardivement dans l'évolution du déficit immunitaire – de la pneumocystose maintenant évitable. On estime qu'aujourd'hui la toxoplasmose touche en France 20 % à 40 % des patients au cours de leur maladie. La possibilité d'une prévention primaire de cette infection devenait donc impérative et n'avait jusque-là jamais été démontrée. ■

Les procédures d'homologation des médicaments

Etats-Unis : La FDA raccourcit ses délais

Le 13 novembre 1991 fera date dans l'histoire de la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Une date qui doit beaucoup aux personnes séropositives, aux médecins et aux chercheurs qui, depuis des années, ont fait pression pour que soient accélérées les procédures de développement et d'approbation des médicaments aux Etats-Unis. Ce jour là, les responsables de la FDA ont officiellement présenté, en présence du vice-président américain Dan Quayle, une importante réforme du processus d'homologation des médicaments. Cette réforme, qui sera pleinement effective en 1994, devrait permettre de réduire globalement de près de quatre ans le délai moyen de développement d'un médicament, passant ainsi de plus de neuf ans aujourd'hui à six ans.

En fait, la FDA distingue désormais deux types de procédures : celle concernant les médicaments courants et celle dite « d'approbation accélérée » pour les médicaments destinés à être administrés contre des maladies « mettant en jeu le pronostic vital ou pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique ». Dans le premier cas, le délai de développement et d'autorisation d'un médicament est fixé à sept ans ; dans le second, à quatre ans et trois mois.

Pour parvenir à tenir cet objectif, notamment pour « l'approbation accélérée », la FDA a procédé à une épuration en règle du délai de chacune des étapes de la procédure actuelle, des tests pré-cliniques jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. Ainsi, la FDA avalise la fusion des phases II et III d'expérimentations thérapeutiques chez l'homme, déjà très largement adoptée pour les essais portant sur l'infection par le VIH. Temps gagné : vingt mois.

Mais c'est surtout sur les processus internes de travail que l'agence américaine devra porter le plus ses efforts. De huit mois aujourd'hui, la préparation des dossiers d'approbation sera

France : un système en crise

par le Pr Bernard Régnier

Le système français d'évaluation réglementaire des médicaments par la commission d'autorisation de mise sur le marché est proche du « point de rupture ». C'est le constat que dresse le Pr Régnier, longtemps responsable du groupe « médicaments et sida » de cette commission, fonction qu'il vient d'abandonner. Manque de moyens, de stratégies, d'innovation, de concertation, face à des dossiers de plus en plus complexes, et alors que se profile un contexte européen dont on peut craindre l'inertie administrative, sont autant de points noirs qui « compromettent nos possibilités de poursuivre une évaluation de qualité ».

LA GESTION du médicament comporte de nombreux aspects. Parmi ceux-ci, l'évaluation effectuée par les autorités d'enregistrement est cruciale et passionnante. Elle est cruciale car elle doit garantir l'utilisation optimale des ressources thérapeutiques. Elle est passionnante parce qu'elle donne l'opportunité d'une évaluation détaillée de l'innovation thérapeutique. A partir de cette constatation de bon sens, il convient d'envisager les modalités de cette évaluation en France.

Pour ce qui concerne les médicaments du sida, et en interface avec l'évaluation réglementaire, le ministère de la

Santé a pris des dispositions utiles. La création de l'Agence nationale de la recherche sur le sida (ANRS) contribue efficacement à promouvoir les thérapeutiques du sida. Ses effets de stimulation, de coordination, mais aussi de formation aux recherches fondamentales et cliniques sont incontestables. L'élaboration par un groupe d'experts de recommandations sur les modalités de prise en charge des sujets infectés par le VIH est elle-même utile (groupe Jean Dormont, 1990). Il conviendrait d'en assurer l'actualisation.

La nécessité d'une information de qualité du public s'impose particulièrement pour l'infection par le VIH. Des actions d'information sur les thérapeutiques actuelles et à venir ont été réalisées. Il s'agit par exemple des journées des CISIH ou des réunions annuelles de l'ANRS. La préparation d'un répertoire des essais thérapeutiques, sous l'égide de la mission sida de la Direction des hôpitaux, de la Direction de la pharmacie et du médicament (DPMH), de l'ANRS et d'ARCAT-sida, devrait aussi contribuer à cette information.

Une procédure accélérée de mise à disposition dans le cadre d'une pré-autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament a été mise en place (article 5126 du code de la Santé publique). Elle permet à des produits prometteurs, proposés pour des ●●●

●●● ramenée à quatre mois. Et de trente mois actuellement, le délai d'évaluation conduisant à l'autorisation de mise sur le marché passera à six mois, soit deux ans de moins. C'est d'ailleurs dans ce délai que l'autorisation de commercialisation de la ddI a été accordée l'an dernier aux Etats-Unis.

Dans la pratique, la réforme comprend la mise en œuvre de onze mesures particulières, parmi lesquelles on trouve notamment l'information et la standardisation des données

recueillies sur chaque médicament, le recours à des consultants extérieurs pour l'évaluation de ces données (une procédure inspirée par le modèle français), l'allègement des règles d'évaluation des résultats des essais thérapeutiques, la prise en compte d'autorisations délivrées par d'autres pays sur un même produit...

Une refonte en profondeur d'un système qui jusqu'à présent était considéré comme le plus contraignant et le plus long du monde. F. F.

●●● France : un système en crise

maladies graves et sans alternatives thérapeutiques, d'être mis à disposition pendant que les études nécessaires à l'obtention d'une AMM se poursuivent. Ce statut est octroyé par la commission d'AMM en raison d'une présomption d'efficacité et d'une évaluation préliminaire de la tolérance dérivées d'essais de phase II. Il autorise l'accès au médicament pour les patients non inclus dans les essais thérapeutiques. Cette procédure se distingue de l'octroi humanitaire, qui ne fait l'objet d'aucune évaluation par la commission d'AMM, d'aucun encadrement de la prescription, ni d'aucune nécessité de suivi des patients traités. En réalité, il s'agit d'un véritable essai thérapeutique ouvert. Le Foscavir et la ddl ont bénéficié de cette procédure, et l'expérience se révèle positive. Elle nécessite la mise en place de réseaux de distribution et de recueil de données, indispensables au bon usage de tels produits ainsi qu'à l'acquisition de connaissances complémentaires, en particulier sur la tolérance.

Le système français fonctionne comme une guillotine

Pour ce qui concerne les procédures d'évaluation réglementaire du médicament par la commission d'AMM, l'effort consenti est insuffisant. L'évaluation des demandes d'AMM est réalisée par la DPHM dans des conditions proches de l'indigence, alors que ces dossiers sont devenus particulièrement volumineux et complexes. Ces caractéristiques ne sont pas propres aux médicaments du sida, mais sont peut-être là particulièrement évidentes. Le système français d'AMM repose, exclusivement, sur l'évaluation par des experts externes. Pour les médicaments du sida, un groupe de travail a été constitué, qui rassemble des experts issus de différentes spécialités. Ce groupe évalue les dossiers et émet un avis qui est soumis à la commission plénière d'AMM. Cette procédure, souvent précédée de réunions de travail des rapporteurs et d'une éventuelle concertation avec la firme, permet une analyse minutieuse des données du dossier.

L'avantage du recours aux experts externes est de garantir une expertise scientifique de haut niveau et actualisée, ce qui est sans doute à l'origine de la notoriété de l'AMM française. Cepen-

dant, au fur et à mesure que les dossiers s'alourdissent, les limites du système apparaissent clairement, et « le point de rupture » n'est peut-être pas loin. L'évaluation détaillée des études versées au dossier, les vérifications nécessaires des volumineuses annexes garantissant la qualité et l'authenticité des données représentent une charge de travail considérable. La difficulté croissante à trouver des experts qui acceptent de se « plonger » dans les dossiers est significative. Ceux qui le font avouent qu'il leur est impossible de procéder aux vérifications souhaitables. En général, personne, ou presque, ne regarde les annexes...

L'évaluation méthodologique et biostatistique est elle aussi notoirement insuffisante. Une mise à niveau – indispensable – supposerait un renforcement important des capacités d'évaluation interne de la DPHM, qui concernerait la toxicologie, la pharmacologie, mais surtout la méthodologie, les biostatistiques et la clinique. La contribution des experts externes, qu'il est essentiel de conserver, devrait être étroitement associée à l'évaluation interne.

Un tel fonctionnement suppose que soient créés des postes permettant l'embauche de professionnels de qualité. Dans de bonnes conditions, de tels postes seraient attractifs. En plus du recrutement de personnels supplémentaires, il conviendrait que les tâches des personnes actuellement en place soient redéfinies et réorientées vers cette activité d'évaluation. Par ailleurs, en raison de la charge de travail, il est probable qu'il faille classer et traiter les demandes d'AMM en fonction de l'apport escompté en termes de santé publique.

Le système français a une autre caractéristique, qui est de fonctionner comme une « guillotine ». Le développement d'un médicament est un long processus pendant lequel de nombreuses questions se posent, qui nécessitent des choix. L'administration française se contente d'intervenir au vu du produit final (lors du dépôt du dossier d'AMM) et sans concertation préalable. Si c'est bien, tant mieux, sinon on refait la copie...

Une question optimale, surtout pour des enjeux importants de santé publique, mériterait un « accompagnement » pendant la constitution du dossier. Les industriels ou autres promoteurs sont sans aucun doute très demandeurs. Il est difficilement supportable – faute de moyens – de ne pouvoir répondre à leurs sollicitations. Il n'y a pas de recommandations pour le développement du médicament, en général, et du sida en parti-

culier. En l'absence de règles du jeu, les industriels ne savent pas bien ce qui convaincra la commission d'AMM. En outre, les exigences supposées peuvent varier sans raison d'un pays à un autre. Une concertation précoce et suivie avec les promoteurs serait de nature à éviter les erreurs dans la conception des essais, les insuffisances ou au contraire les études inutiles. Bien des errances seraient ainsi prévenues, et une économie de temps et de moyens en résulterait.

Initiatives individuelles plus ou moins acrobatiques

Cette fonction de suivi requiert naturellement, elle aussi, des capacités accrues. Il est par ailleurs probable que cette intervention précoce permettrait une participation active à l'évolution des concepts en matière de développement du médicament plutôt qu'une soumission aux recommandations des agences étrangères qui pratiquent pour leur part la concertation précoce.

La méthodologie des essais de médicament du sida doit être améliorée. Il y a là un véritable travail de recherche, qui est aussi de la responsabilité des tutelles de santé, en collaboration avec l'ANRS et les industriels. D'autres questions importantes, comme la valeur des surrogate markers dans l'évaluation des antirétroviraux, pourraient faire l'objet de réflexion. Aujourd'hui, la DPHM ne joue aucun rôle actif.

Ces commentaires peuvent sembler surprenants au moment où la FDA indique qu'elle veut davantage faire appel à l'expertise externe et abandonner l'IND (1). Mais il faut comprendre qu'elle part d'une situation diamétralement opposée. Toutes les données sont méticuleusement vérifiées, réanalysées et évaluées par la FDA. Tous les protocoles d'essais sont validés. Les résultats sont évalués à plusieurs reprises au cours des phases I-II et III.

La FDA est d'ailleurs très loin de renoncer à son évaluation interne ainsi qu'à l'« accompagnement » du processus de développement. Elle demande même le renforcement de moyens déjà considérables (notamment informatiques ; rappelons que la division de l'enregistrement de la DPHM n'est elle pas informatisée). Sans doute est-il raisonnable de tendre vers un compromis entre les systèmes américain et français.

Pour les médicaments du sida, il conviendrait que, à chacune des étapes de concertation et d'évaluation, existent des liens étroits entre la DPHM et l'ANRS.

Cela est actuellement à peu près assuré, à partir d'initiatives individuelles plus ou moins acrobatiques, qui pourraient être formalisées et optimisées sans alourdissement excessif.

L'Europe est, dans ce cadre, à l'origine de deux préoccupations sérieuses, l'une d'origine nationale, l'autre d'origine communautaire. Il est à craindre, sur le plan national, que notre capacité à élaborer des rapports d'évaluation soit « suboptimale ». De tels rapports doivent être rédigés par le pays rapporteur pour les procédures dites de concertation (ce qui est le cas de la majorité des médicaments du sida). Cette procédure est utilisée pour les produits innovants dits de haute technologie. L'ensemble des Etats membres évalue le dossier, mais l'un d'entre eux est chargé d'élaborer un rapport d'évaluation, qui joue un rôle important dans l'avis formulé par le Comité des spécialités pharmaceutiques de Bruxelles. Le travail nécessaire à l'élaboration de ce rapport est intéressant mais lourd, et les moyens actuels de la

DPHM ne permettent pas de l'assumer. Il est malheureusement possible que la France soit de moins en moins choisie par les firmes comme Etat rapporteur, et nous lirons les rapports des pays leaders.

Sur le plan communautaire, les procédures de concertation sont lourdes et longues. Le dossier ddl a été soumis au printemps 1991, et l'essentiel de l'évaluation effectué avant l'été. L'avis du Comité des spécialités pharmaceutiques est attendu, peut-être, pour le printemps 1992. Cette inertie dépend malheureusement de douze pays, et la raison essentielle est qu'il s'agit plus de la tentative de synthèse de douze évaluations nationales que d'une vraie évaluation communautaire. La prochaine procédure centralisée pourrait raccourcir les délais, mais quand ? Elle consistera en une seule évaluation par des experts européens désignés par les différents Etats.

Jusqu'à présent, la qualité des AMM françaises est reconnue, mais les réalités du développement du médicament compromettent nos possibilités de pour-

sivre une évaluation de qualité. L'impression actuelle est plus celle d'une « évaluation » sanction d'un dossier dont l'élaboration n'a pas été orientée que celle d'une « participation active et intéressée », animée par la volonté d'optimiser le processus d'acquisition des connaissances.

Ces commentaires s'appliquent à l'ensemble des classes thérapeutiques mais en particulier aux médicaments du sida, compte tenu de leurs caractères innovants, de la lourdeur et des difficultés d'un développement mal codifié.

Certains, parmi ceux qui aujourd'hui participent à notre système, ont espéré des procédures d'évaluation à la hauteur des enjeux de santé publique qui en dépendent. Celles-ci tardent, la mise à niveau de la DPHM ne semble pas à l'ordre du jour, et il n'est pas certain que la future agence du médicament répondra à ces exigences de qualité.

Bernard Régnier

(1) IND : investigational new drug. Evaluation des données précliniques conduisant la FDA à autoriser le premier emploi chez l'homme.

Les autorisations de mise sur le marché

Une firme qui souhaite diffuser une spécialité pharmaceutique doit adresser au ministère de la Santé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle doit fournir à la Direction de la pharmacie et du médicament (DPHM) un dossier comprenant une documentation complète portant sur la totalité des données chimiques, pharmaceutiques, biologiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques, accompagné d'un résumé où figurent des renseignements administratifs, un résumé des caractéristiques du produit, ainsi que des rapports synthétiques et critiques rédigés par des experts ayant trait aux diverses parties de la documentation. Ce dossier peut dépasser plusieurs dizaines de kilos et plusieurs mètres d'épaisseur.

Une commission d'AMM composée d'experts, de représentants de l'industrie, du ministère, de l'Inserm, de l'ordre des médecins et de praticiens statue sur le dossier. Elle détermine notamment le rapport bénéfice/risque du produit proposé, dans chacune des indications revendiquées. Si ce rapport est jugé favorable, l'AMM est accordée pour cinq ans. Une information est immédiatement rédigée, destinée d'une part aux professionnels de santé, qui précise les propriétés, indications, contre-indications, mises en garde, pré-

cautions d'emploi, effets indésirables et modalités thérapeutiques du produit – c'est la monographie du dictionnaire Vidal –, d'autre part au public – c'est la notice de conditionnement. Le produit peut dès lors être diffusé. La plupart des fabricants demandent ensuite son remboursement par la Sécurité sociale. Le prix de remboursement est fixé après passage devant une commission, qui compare ce nouveau médicament à ceux préexistant sur le marché et en apprécie le service médical rendu. C'est la commission dite de « transparence ».

Les procédures européennes

La Communauté européenne met progressivement en place une harmonisation de l'enregistrement des médicaments dans les douze Etats concernés. Pour limiter les divergences entre pays membres, un Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) pour les médicaments à usage humain a été créé, en 1977, à Bruxelles. Composé de représentants des Etats et de la Commission des Communautés européennes, le CSP prépare des recommandations et des notes explicatives. Les firmes pharmaceutiques disposent de deux types de procédures d'enregistrements communautaires. La première, dite « multi-Etats », permet à une firme ayant obte-

nu une AMM dans un des Etats membres d'en demander l'extension. Les Etats qui reçoivent cette demande sont dans l'obligation de tenir compte de l'autorisation initiale et doivent accorder une AMM dans les cent vingt jours. En cas de divergence d'appréciation, l'avis du CSP est demandé.

La seconde, dite de « concertation », est plus centralisée. Définie en 1987 (directive 87/22/CEE), elle concerne les médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie. Les autorités nationales sont, dans ce cas, tenues de se consulter systématiquement au sein du CSP.

Une procédure encore plus centralisée est en cours d'élaboration, sous l'égide d'une future agence européenne du médicament. Elle réunira les deux procédures actuelles, avec une évaluation initiale d'un dossier de demande d'AMM par un seul pays, alors rapporteur. La décision serait ensuite suivie par l'ensemble des autres Etats membres. En cas de divergences, un arbitrage serait rendu par la Communauté après avis de l'agence. ■

Extraits du polycopié du CESAM, option SPEC et de l'« L'Europe du médicament : réalités et ambitions », 1^{er} colloque DPHM-Inserm, 26-29 nov. 1990, Ed. Inserm, vol. 213.

AZT plus ddC : le bénéfice se précise

Les résultats d'un essai de traitement associant la ddC à l'AZT sont nettement encourageants, l'efficacité de l'association étant supérieure à celle de l'une ou l'autre de ces deux molécules en monothérapie. Un essai plus large, portant sur les posologies qui ont montré le meilleur rapport efficacité/toxicité, est actuellement en cours pour confirmer ces résultats encore préliminaires.

PRESENTI à la conférence internationale de San Francisco en 1990, conforté à celle de Florence l'an dernier, l'intérêt des associations d'antirétroviraux pour le traitement de fond de l'infection par le VIH se précise. Les données que vient de publier une équipe américaine en apportent la démonstration (1). Dirigée par Margareth Fischl à Miami et Douglas Richman à San Diego, cette équipe présente les résultats d'un essai associant l'AZT et la ddC qui laisse à penser que leur administration conjointe serait plus bénéfique que leur prise isolément, le bénéfice concernant à la fois la toxicité, l'efficacité et les phénomènes de résistances virales. Sur les deux premiers points, l'étude de Fischl et Richman se révèle nettement encourageante, même s'il convient de respecter une certaine prudence, puisqu'il s'agit d'un essai de phase I/II, donc exploratoire et préliminaire.

Conduit dans le cadre du Aids Clinical Trials Group (ACTG) américain et portant le n° 106, cet essai avait donc pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement associant l'AZT (zidovudine, Rétrovir®) à la ddC (didéoxycytidine). Un total de 58 patients ont été inclus, entre juillet 1989 et mai 1990, dans l'étude. Ces derniers étaient atteints d'un sida ou d'un Arc sévère et avaient tous, au moment de l'inclusion, moins de 200 lymphocytes CD4/mm³. Ils ont été répartis dans 6 groupes correspondant à l'évaluation d'autant de schémas posologiques différents. Ainsi, les 5 premiers groupes de patients recevaient l'association AZT/ddC à différents dosages (AZT : 150 mg, 300 mg et 600 mg par jour ; ddC : 0,015 mg ou 0,03 mg par kilo de poids et par jour). Les patients du sixième groupe ont reçu, à titre de

contrôle et de comparaison, uniquement de l'AZT à la dose de 150 mg par jour (2). La durée médiane de suivi des malades a été de quarante semaines ; 48 d'entre eux ont été effectivement traités pendant au moins dix semaines et 38 étaient toujours sous traitement au 15 novembre 1990, date à laquelle l'analyse des données recueillies a été réalisée.

Pas d'addition des deux toxicités

Si le traitement a été interrompu pour 18 patients en raison de la survenue de pathologies graves liées à l'infection par le VIH ou d'effets secondaires importants dus au traitement, la tolérance de l'association AZT/ddC est, d'une façon générale, considérée comme bonne par les auteurs de l'essai. Les principaux effets secondaires ont été d'ordre hématoLOGIQUE et sont apparus chez 10 patients, obligeant pour 2 d'entre eux à l'arrêt du traitement. Un arrêt a également été nécessaire pour 2 autres malades qui ont présenté des signes cliniques d'une neuropathie due à la ddC.

Il n'a toutefois pas été observé de différence significative entre les groupes de patients concernant la toxicité. Sur ce point, l'observation la plus décisive est sans nul doute que la fréquence et l'importance des effets secondaires constatés par les auteurs de l'étude ne différaient pas de celles décrites préalablement par d'autres essais évaluant l'un ou l'autre des deux médicaments en monothérapie. Il est donc possible que l'administration concomitante d'AZT et de ddC n'entraîne pas de potentialisation de la toxicité respective des deux produits. Les auteurs constatent notamment sur ce point que l'adjonction de la ddC

ne semble pas accroître la toxicité hématoLOGIQUE, bien connue et fréquente, de l'AZT. Sur le plan de l'efficacité, les données rapportées par Margareth Fischl et Douglas Richman sont, compte tenu de la durée de l'étude, principalement d'ordre biologique avec une analyse de l'évolution de ce que l'on appelle les « marqueurs de substitution » (3), à savoir le taux de lymphocytes CD4 et le titrage de l'antigénémie p24. Les résultats de l'essai sont, à ce niveau, particulièrement encourageants. Ainsi, une augmentation significative du nombre de lymphocytes CD4 a été constatée durant les douze premières semaines de traitement pour tous les groupes de patients. Cet accroissement était corrélé aux posologies administrées, c'est-à-dire qu'il était d'autant plus important que les doses prises par les patients l'étaient. Si, après cette augmentation, les taux moyens de lymphocytes CD4 par groupe ont montré une certaine tendance à diminuer, ils sont néanmoins restés, après quarante semaines de suivi, supérieurs aux taux enregistrés lors de l'inclusion dans l'essai. A l'exception toutefois du groupe VI (AZT seule à 150 mg par jour), pour lequel un déclin rapide des CD4 est intervenu. Ce qui, au passage, et c'est là un enseignement parallèle de cet essai, tend à montrer l'absence d'efficacité d'une très faible dose d'AZT, du moins lorsque l'immunodépression due au VIH est déjà significative, comme c'était le cas pour les patients suivis dans le cadre de cet essai.

Les faits importants soulignés au cours de cette étude concernent d'une part l'évolution des lymphocytes CD4 : c'est dans le groupe recevant les plus fortes doses (groupe V) que la proportion de patients chez qui il a été observé une augmentation significative des CD4 a été la plus élevée ; ce qui suggère que les réponses au traitement semblent, sur ce critère d'évaluation, proportionnelles aux doses administrées. Par ailleurs, le taux moyen d'accroissement des CD4 constaté pour chaque groupe de patients recevant l'association était, notamment aux doses les plus fortes, supérieur aux

Les autres essais d'association d'antirétroviraux

taux rapportés lors d'autres études évaluant l'un ou l'autre des deux médicaments. A titre d'illustration, la décroissance du taux de lymphocytes CD4 a été beaucoup plus rapide chez les patients ne recevant que l'AZT (groupe VI) par rapport à celle observée chez les patients prenant l'AZT à la même dose mais avec la ddC. Pour les auteurs, cela « suggère que l'association de la ddC à la zidovudine stimule la réponse des CD4 ». D'autre part, la toxicité du schéma posologique du groupe V (600 mg/jour d'AZT plus 0,03 mg/kg/jour de ddC) était équivalente aux schémas comportant les doses les plus faibles.

Cette observation est concordante avec les résultats observés concernant l'antigénémie p24. Les auteurs de l'essai ont globalement constaté une baisse du niveau d'antigénémie pour l'ensemble des groupes recevant l'association AZT/ddC. Cette baisse s'est maintenue durant toute la durée de l'étude. Elle apparaît elle aussi, mais d'une manière non significative sur le plan statistique, corrélée avec l'administration des doses les plus importantes, notamment avec le schéma posologique qui associe 600 mg/jour d'AZT à 0,03 mg/kg/jour de ddC.

Sur le plan clinique, les auteurs de l'essai rapportent la survenue de manifestations liées à l'infection par le VIH chez 12 malades et un accroissement du poids des patients dans tous les groupes. Ces données montrent donc une plus grande efficacité de l'association AZT/ddC, concernant à la fois l'amplitude et la durée des réponses biologiques observées, par rapport aux résultats obtenus par ailleurs chez les patients traités avec l'un ou l'autre de ces deux médicaments. Cela confirme l'action synergique préalablement mise en évidence in vitro de ces deux molécules, bien que le mécanisme précis de cette synergie ne soit pas encore établi chez l'homme. La posologie la plus importante a été retenue pour un essai de plus grande envergure en cours actuellement. Cette étude (qui porte le n° 155 de l'ACTG) compare en effet l'association AZT/ddC à ces deux molécules en monothérapie chez des patients asymptomatiques ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³ ou moins de 300 CD4/mm³ s'ils présentent des symptômes de l'infection par le VIH. Pas moins de 1 000 patients sont prévus dans cet essai pour une durée de traitement d'un an.

Cet essai devrait permettre de préciser, voire de confirmer les résultats de l'ACTG 106, qui, comme le souligne le Dr Anthony Fauci dans un éditorial (4) publié conjointement à l'article de Fischl et

Plus d'une dizaine d'essais sur des associations d'antirétroviraux sont actuellement en cours aux Etats-Unis, la plupart portant sur l'AZT en combinaison avec une ou deux autres molécules (ddl, ddC, Interféron alpha notamment). En France, quatre études d'associations sont en cours en ce moment. Deux évaluent l'AZT associée à un interféron alpha (lymphoblastoïde dans le premier cas, 2B dans le second), la troisième associant la ddC à l'interféron alpha-2A. Le quatrième essai vient tout juste de débiter. Il s'agit d'un essai international coordonné par l'Inserm, l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) et le Medical Research Council (MRC) anglais. Cet essai vise à comparer l'AZT en monothérapie aux associations AZT plus ddl et AZT plus ddC, auprès d'environ 2 500 patients dans cinq pays (Grande-Bretagne, Italie, Pays-Bas, Australie et France). ■

Richman, sont « trop préliminaires pour apporter des conclusions définitives en ce qui concerne la toxicité ou des recommandations thérapeutiques avec l'un ou l'autre des schémas posologiques étudiés ». Pour l'heure, conclut le Dr Fauci, « jusqu'à ce que de nouvelles drogues soient approuvées pour le traitement de l'infection par le VIH, l'approche thérapeutique la plus raisonnable pour les personnes infectées par le VIH qui sont en échec de traitement avec l'AZT est la ddl en monothérapie ».

La ddC toujours contingentée en France

Un tel point de vue peut paraître restrictif. Il relève néanmoins d'une prudence classique concernant des résultats d'une étude de phase I/II, qui portait donc sur des groupes relativement restreints de patients. Cela ne retire en rien tout l'intérêt que l'on peut porter, au moins pour un avenir à moyen terme, aux associations d'antirétroviraux, et notamment à un traitement concomitant par AZT et ddC. Dès lors, pour se situer dans le contexte français, on peut une nouvelle fois regretter que la disponibilité de la ddC ait mis tant de temps à être effective dans notre pays (5). En outre, celle-ci demeure encore très limitée puisque la molécule est dans l'immédiat réservée à deux essais thérapeutiques (voir encadré). Du côté du laboratoire Roche, filiale française du groupe Hoffmann-La Roche (producteur et distributeur de la ddC), on déclare qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché sera déposée ce mois-ci ou en mars dans le cadre d'une procédure européenne dont l'Allemagne sera le pays rapporteur. Deux indications doivent figurer dans le dossier présenté par Roche : le traitement en monothérapie pour les malades devenus intolérants ou résistants à l'AZT, l'administration en association avec d'autres antirétroviraux. Ce sont ces deux indications qui font

également l'objet de demandes d'AMM dans d'autres pays, dont les Etats-Unis, le Canada et l'Australie. Par ailleurs, des discussions auraient débuté entre le laboratoire et la Direction de la pharmacie et du médicament, au ministère de la Santé, pour définir dans quelle mesure la disponibilité actuelle de la ddC pourrait être étendue, par exemple dans le cadre de l'article R-5126 de la loi Huriet (6). Souhaitons que ces deux démarches aboutissent rapidement et que ne s'éternise pas une situation qui n'a que trop duré, compte tenu de l'épaisseur du dossier d'évaluation constitué aux Etats-Unis dont on dispose aujourd'hui. ■

Franck Fontenay

NOTES

(1) Tze-Chiang Meng, Margareth A. Fischl, Ahmad M. Boola et al., « Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection », *Annals of Internal Medicine*, 1992, 116, 13-20.

(2) Détail des schémas posologiques évalués au cours de l'essai ACTG 106 : pour le groupe I, 300 mg/jour d'AZT + 0,015 mg de ddC par kilogramme de poids par jour ; pour le groupe II, 600 mg/jour d'AZT + 0,015 mg/kg/jour de ddC ; pour le groupe III, 150 mg/jour d'AZT + 0,015 mg/kg/jour de ddC ; pour le groupe IV, 300 mg/jour d'AZT + 0,03 mg/kg/jour de ddC ; pour le groupe V, 600 mg/jour d'AZT + 0,03 mg/kg/jour de ddC ; pour le groupe VI, 150 mg/jour d'AZT.

(3) Voir le *Journal du sida* n° 28, mai 1991, p. 25-26.

(4) Anthony Fauci, « Combination therapy for HIV infection : getting closer », *Annals of Internal Medicine*, 1992, 116, 85-86.

(5) Voir le *Journal du sida* n° 33, novembre 1991, p. 13.

(6) L'article R-5126 de la loi Huriet sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches bio-médicales permet, après un avis favorable de la commission d'AMM, la distribution de médicaments prometteurs pour des maladies graves et pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dans l'attente de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. La ddl, par exemple, fait actuellement l'objet d'une procédure de ce type.

Premier bilan de trois programmes pilotes

L'échange de seringues en rodage

Après un an d'activité, les trois programmes pilotes d'échange de seringues financés par la DGS présentent des résultats mitigés, mais d'autant moins négligeables que du temps est nécessaire pour prouver leur efficacité dans un environnement défavorable.

EN DÉCEMBRE 1988, le ministère de la Santé décide de lancer trois programmes pilotes d'échange de seringues : le premier dans le département de Seine-Saint-Denis (au centre du Corbillon, sous la responsabilité du Dr Guy Roy), le second à Paris (Médecins du monde, avec le Dr Pierre Lhomme) et le troisième à Marseille (Intersecteur de soins pour toxicomanes des Bouches-du-Rhône, sous la conduite du Dr Prat). « Nous avons souhaité que ces expériences s'intègrent dans une démarche globale de prévention de la transmission du VIH chez les toxicomanes et leurs partenaires, explique Annie Serfaty, médecin de santé publique à la Division sida. L'objectif est de toucher une population large, particulièrement celle qui ne fréquente pas habituellement le système de soins ou les usagers marginalisés. » Seule solution pour contacter cette population : aller au-devant d'elle en créant des espaces d'échange de seringues, mais aussi de dialogue, via une structure mobile (des bus aménagés pour l'accueil et la distribution gratuite de seringues).

Pendant un an, les trois équipes négocient à l'aval des élus locaux, des services de police, des commerçants et de la population environnante, et pour établir un réseau de personnes relais susceptibles de les aider et de les soutenir (médecins, éducateurs, animateurs, gardiens d'immeuble, personnel des forces de l'ordre, de l'Education nationale, etc.). Ce n'est qu'à la fin de 1989 et au début de 1990 que ces expériences débute, financées par la DGS, à hauteur de 800 000 francs (Marseille), 900 000 francs (Seine-Saint-Denis) et 1 million de francs (Médecins du

monde). Des équipes composées d'éducateurs, de médecins et de psychiatres furent engagées et formées, et les circuits de passage et aires de stationnement, à proximité des quartiers à fort taux de toxicomanie, définis.

« Cet échange de seringues est accompagné d'une distribution de tampons alcoolisés, souligne le Dr Pierre Lhomme. Il faut savoir que 10 % seulement des toxicomanes se nettoient la peau avant l'injection. Nous leur offrons aussi des préservatifs et un certain nombre de documents leur permettant de se faire soigner, d'être pris en charge dans un établissement spécialisé ou d'effectuer un test de dépistage du VIH pour les 20 % d'entre eux qui ne l'ont pas encore effectué. »

En avril 1991, l'Inserm faisait un premier bilan des trois expériences : au total, on comptabilisait 2 100 passages, 1 045 utilisateurs et 3 780 seringues échangées. Un résultat bien faible, que les plus sceptiques pouvaient qualifier de « goutte d'eau » au regard des moyens mis en œuvre. Il semble pourtant que, à la longue, ces programmes soient parvenus à s'ancrer davantage dans l'univers quotidien des toxicomanes, puisqu'ils enregistrent, ces derniers mois, une hausse notable de fréquentation.

Tant que durent les menaces policières...

Ainsi, l'expérience de la Seine-Saint-Denis, qui totalisait en avril dernier 920 passages et 1 350 seringues données ou reçues, comptabilisait en octobre près de 4 000 passages et 3 000 seringues distribuées. Même constat de la part du Dr Pierre Lhomme, qui

observe que, après un temps de démarrage particulièrement long, les efforts commencent enfin à porter leurs fruits : aujourd'hui, il annonce plus de 2 500 seringues, 17 000 tampons et 22 000 préservatifs distribués. Seule Marseille, où la fonction d'échange s'effectue au sein d'une structure plus médicalisée, ne semble pas répondre aux espoirs : en avril, on n'y comptait encore que 472 passages, 183 visiteurs et 1 seringue donnée, pour 15 reçues.

Sur la base de ces résultats, la DGS vient de décider la reconduction pendant un an des actions pilotes de Médecins du monde et du centre de Corbillon de Seine-Saint-Denis, mais pendant six mois seulement pour celle de Marseille.

« Si bénéfiques soient-elles, estime Marie-Jo Taboada, psychiatre, chargée de mission à la DGLDT (Délégation générale de la lutte contre la drogue et la toxicomanie), ces expériences n'en restent pas moins ponctuelles et méconues de l'ensemble des toxicomanes. Sans doute faudrait-il multiplier les points d'accessibilité à du matériel stérile et entamer une vraie campagne de promotion du produit seringue. »

Mais encore faudrait-il que les interpellations et gardes à vue effectuées régulièrement par les services de police (notamment la brigade des stupéfiants) à l'égard des toxicomanes porteurs d'une seringue cessent définitivement. Sinon, il y a fort à parier que toute nouvelle tentative visant à augmenter l'usage de seringues stériles chez les héroïnomanes soit immédiatement vouée à l'échec. Marie-Jo Taboada n'est d'ailleurs pas la seule à juger que les pouvoirs publics ne pourront pas éternellement promouvoir l'usage de la seringue stérile tout en menaçant son porteur. Un groupe de travail plancherait actuellement sur les moyens de borner l'action de la police, alors que certains de ses représentants « zélés » continuent d'arrêter des toxicomanes pour le seul motif de détention de seringues (les échos de

ces arrestations ne manquent pas de se répandre largement dans le milieu toxicomane, créant un obstacle supplémentaire à l'achat ou à l'échange de seringues « à découvert »).

En attendant, compte tenu de la persistance de ces divers blocages et obstacles à la modification des pratiques, Rodolphe Ingold, auteur des enquêtes de

l'Irep sur la question, estime que l'une des actions prioritaires devrait consister en « une campagne d'information visant à expliquer la pratique individuelle de la stérilisation de la seringue ». Cela permettrait au moins, conclue-t-il, « de limiter et d'endiguer le nombre de transmissions accidentelles du VIH ».

C. L.

Christian Ilie (MDM) : « Le gouvernement adopte une attitude hypocrite »

Le Dr Christian Ilie accompagne le bus de Médecins du monde qui tourne dans le quartier parisien de Château-Rouge. Au-delà des chiffres, il témoigne de son activité et plaide pour une véritable prise de conscience de la part des pouvoirs publics.

Comment appréciez-vous la décision de la DGS de reconduire votre programme pilote d'échange de seringues jusqu'en septembre 1992 ?

Nous avons été déçus, car, en prolongeant l'expérience d'un an, le gouvernement reste timoré et ne fait que reculer l'échéance de la décision finale, à savoir généraliser (ou non) l'échange de seringues au sein de lieux institutionnels tels les services d'urgence des hôpitaux ou les centres d'accueil pour toxicomanes. Il serait temps que l'on se préoccupe sérieusement des quelque 40 000 toxicomanes atteints par le VIH. Le taux de séropositivité chez les toxicomanes atteint 50 % à Paris et 80 % à Marseille, alors qu'il n'est que de 25 % en Hollande, plaque tournante de la toxicomanie, et de 5 % à 10 % en Grande-Bretagne ! Notre pays rechigne à prendre en charge la gestion de la toxicomanie. Il se contente de satisfaire les toxicomanes décidés à décrocher ; les autres sont oubliés, et leurs problèmes quotidiens occultés.

Les résultats chiffrés des programmes pilotes n'incitent pas à les considérer comme des réussites exemplaires...

Certainement, mais nous nous plaçons au niveau individuel. Autrement dit, nous considérons que chaque personne de plus qui contracte le sida est une de trop. Il s'agit ni plus ni moins d'une assistance à personne en danger. Notre rôle consiste à accompagner le toxicomane dans son parcours et à le

sensibiliser aux risques qu'ils encourrent en partageant sa seringue ou en omettant d'utiliser le préservatif. Notre bus est un lieu ouvert, anodin et anonyme, qui permet à chacun de venir, de parler et de s'exprimer. Notre équipe, constituée d'un médecin, d'un assistant social et d'un psychiatre, permet de répondre aux besoins des toxicomanes. Nous leur fournissons des réponses médicales et des conseils d'ordre pratique : un logement, un centre de dépistage, un centre de post-cure... Libre à eux de les écouter. Nous sommes là pour dialoguer et pour les soutenir si le besoin s'en fait sentir.

Qui sont les usagers de ces programmes pilotes ?

Selon les dernières statistiques, 70 % sont des hommes, et 30 % des femmes, ayant derrière eux près de huit ans de toxicomanie ; 76 % sont sans ressource, 30 % se livrent à la prostitution et 58 % sont d'anciens détenus, dont la durée moyenne d'emprisonnement est de vingt mois. Certains toxicomanes se font d'ailleurs volontairement arrêter, pour avoir un toit et un encadrement qui leur permettent de décrocher, ce qui met en évidence le manque de structures adaptées à ce type de population.

Comment faites-vous pour rentrer en contact avec les toxicomanes ?

Nous travaillons en collaboration avec des associations qui servent de relais, et nous misons sur le bouche à ...

... oreille, qui fonctionne d'ailleurs assez bien. Nous venons à Château-Rouge deux fois par semaine, le mercredi et le lundi, de 15 heures à 20 heures, et nous avons aujourd'hui une « clientèle » d'habitues.

Quelles sont vos relations avec la police ?

Difficiles, car la police, tout à fait légitimement d'ailleurs, effectue régulièrement des rondes ou des descentes dans ce quartier et a tendance à roder autour de notre camion. La plupart des toxicomanes préfèrent se débarrasser de leurs seringues usagées avant de venir ici et craignent d'être arrêtés en possession de seringues neuves. La semaine dernière, un héroïnomanes s'est fait interpeller à la sortie du camion ; le policier a jeté dans les égouts les seringues à insuline que nous venions de lui fournir et l'a placé en garde à vue... Cela explique que notre action reste limitée : nous nous adressons surtout à d'anciens détenus et à des individus n'ayant plus peur de la police, alors que beaucoup de jeunes débutant dans la toxicomanie ne se risquent pas à venir nous consulter.

Quels sont vos souhaits pour l'avenir ?

Nous espérons que notre action n'en reste pas au stade de l'expérience. En tournant le dos au problème, le gouvernement adopte une attitude hypocrite. Pourquoi refuser d'ouvrir des programmes méthadone [un produit de substitution qui ne s'injecte pas, Ndlr], alors que les toxicomanes ont déjà recours à des médicaments de substitution, tel le néocodion, en vente libre dans les pharmacies ? Cela aurait de multiples avantages : offrir au toxicomane un refuge, enrayer l'épidémie de sida, limiter la vente des stupéfiants et contrôler la toxicomanie.

Nous comptons élargir notre action auprès des prostituées, en majorité toxicomanes, en installant notre camion à Nation, sur le cours de Vincennes, le vendredi de 19 heures à 23 heures.

Propos recueillis par Carina Louart

Le financement privé de la lutte contre le sida

Timides mécènes

L'association Aides organisait, le 5 décembre dernier, un colloque sur le mécénat d'entreprise et la lutte contre le sida. L'occasion de faire le point sur le financement privé à destination de la recherche médicale et du monde associatif, financement qui manque encore aujourd'hui singulièrement d'importance comme de visibilité en France.

CONVAINCUES d'AVOIR un nouveau « rôle social », les entreprises ont investi, en France, depuis une dizaine d'années, l'action et le discours publics via – entre autres – le mécénat. Mais ce nouveau « territoire de communication » est prioritairement sportif et culturel ; ces deux secteurs se taillent la part du lion, avec 750 millions de francs dépensés en 1990, selon les chiffres de l'Admical, une association dont le but est de promouvoir le mécénat. Qu'en est-il du parrainage humanitaire ? Selon les estimations de l'Union des annonceurs (UDA), 12 % seulement des actions de mécénat y ont été consacrés en 1990. Quant à la lutte contre le sida, c'est véritablement la peau de chagrin.

A titre d'exemple, l'Admical comptabilisait 6 entreprises ayant, en 1990, engagé une action sur le sida (BNP, le magazine Elle, Jean-Paul Gaultier, IBM, le fabricant Petit-Diable et le Printemps). Même si cette liste ne doit pas être considérée comme exhaustive (d'autres entreprises ont engagé depuis quelques années des actions sur le sida : la Caisse des dépôts, les laboratoires Sanofi et Wellcome, le groupe Yves Saint-Laurent, les assureurs UAP, AGF, etc.), elle donne une idée du chemin à faire, et notamment en comparaison des sommes d'origines privées allouées à cette cause dans des pays comme les Etats-Unis. (Les failles de la protection sociale, beaucoup plus importantes aux USA qu'en France,

expliquent sans doute cette plus grande mobilisation des fonds privés dans des actions d'ordre caritatif.)

Lors du colloque d'Aides, Alain Grange-Cabane, vice-président de l'UDA, s'est livré à une tentative d'analyse concernant cette anémie de l'entreprise mécène dès lors qu'il s'agit d'actions en faveur de la lutte contre le sida. Il distingue trois blocages principaux à ce type d'actions.

Le premier est lié à l'action humanitaire en général, car, les chances de succès étant limitées, « l'entrepreneur a l'impression de labourer la mer ». En d'autre terme, le retour d'image pour l'entreprise est largement hypothéqué par la nature de la cause humanitaire.

Deuxième blocage : l'image. Associer le nom de l'entreprise à une cause humanitaire peut être interprété, surtout dans notre culture française, avec beaucoup de scepticisme, voire de suspicion. L'entreprise serait en quelque sorte suspectée de « s'acheter une conduite à bon compte ». Un blocage confirmé par Daniel Defert, président de l'association Aides, qui excusait l'absence d'une entreprise mécène au colloque par le fait qu'elle ne voulait pas se voir accusée de promotionner les ventes de préservatifs qu'elle fabrique sur le dos de la cause sida !

Enfin, troisième blocage selon Alain Grange-Cabane : « Le sida véhicule une image morbide ou macabre. » Il s'agit donc de comprendre les réti-

cences des entrepreneurs à « associer le nom de leur firme au sida ». Pour le vice-président de l'UDA, le développement des actions de mécénat en faveur de la lutte contre le sida passe par la « médicalisation du problème », la banalisation de la maladie, et enfin la mobilisation des entreprises. Le vœu n'est pas forcément pieux. Pour Claudie Essig, consultant en mécénat à la Fondation de France, « les entreprises en France commencent timidement à se préoccuper du problème parce que le sida évolue vers la banalisation ».

Et cela alors même que l'action de ces entreprises reste discrète. Engager des actions de mécénat sur le sida, oui, mais sans le crier sur les toits. Même l'UAP ne renie pas cette discrétion. L'assureur a pourtant créé, en avril 1991, l'institut UAP contre le sida, spécialisé dans le traitement des malades et dirigé par le Pr Jean-Pierre Coulaud.

Hausse du secteur de la solidarité

L'assureur s'est engagé, pour la création de cet institut, à un apport financier de l'ordre de 3 millions de francs sur trois ans. « On ne se cache pas de ce que l'on fait », explique Brigitte Richard, directrice du mécénat à l'UAP, mais nous ne communiquons pas à l'extérieur. Il y a un souci de retenue qui est lié à la culture française... Et puis cela cadre mieux avec l'éthique du mécénat. » Pour Brigitte Richard, le mécénat en faveur de la lutte contre le sida n'est pas le terrain réservé des assureurs ou de l'industrie pharmaceutique, même si ces dernières, pour d'évidentes raisons d'image, sont les plus actives dans ce domaine : « Le sida n'est plus un sujet tabou. N'importe quelle entreprise peut s'engager. D'ailleurs, notre condition d'assureur ne

nous facilite pas les choses depuis le dossier des transfusés. » Même constat pour Claudie Essig, qui, sans vouloir citer de noms, indique que « les entreprises mécènes viennent aujourd'hui de tous les horizons économiques ».

En fait, ces entreprises mécènes, qui font figure de pionnières en France, semblent avoir toutes un point commun : une politique volontariste à l'interne en terme de prévention, d'information et de protection des salariés, plus ou moins en cohérence avec une véritable stratégie de mécénat à l'externe.

C'est le cas de Levi Strauss et d'IBM. La firme informatique a développé très tôt en France une politique « globale », interne et externe, d'information concernant le sida. Outre sa politique de prévention à l'interne, IBM s'est lancé dans une action de mécénat sous forme de dons de matériel, en particulier à l'Institut Pasteur. Selon Misislas Orlowski, directeur du mécénat chez IBM, ce type d'action « a pour but de favoriser les échanges d'informations entre chercheurs, car les grandes messes annuelles ne suffisent pas. Il s'agit d'aider à stopper ce fléau. Il y a une responsabilité sociale de l'entreprise ; elle doit rendre un petit peu de ce qu'elle a. Le sida est une bonne cause, tout comme l'éducation et l'environnement ». Selon

Emmanuelle Gorse, déléguée à l'information de l'Admical, on assisterait pourtant aujourd'hui, en terme de mécénat, à une « baisse du secteur sportif et culturel et à une hausse du secteur de la solidarité, et notamment l'environnement, puis le médical. Il s'agit d'un mouvement très récent, qui est lié à deux phénomènes : du côté des demandeurs de financement privé, on trouve aujourd'hui de bons professionnels qui démarchent les entreprises, mais ce développement est aussi lié à une stratégie d'image plus qualitative des entreprises, qui investissent le terrain du mécénat de solidarité dans un but exclusif de communication interne, et notamment par le biais des journaux d'entreprises ». Un « mouvement » que l'Admical ne peut encore chiffrer.

On attend donc de voir. Mais, pour Claudie Essig, bon nombre d'entreprises emboîtent aujourd'hui le pas, soit sous forme d'aides au monde associatif, soit d'aides à la recherche médicale, directement ou par l'intermédiaire d'institutions comme la Fondation de France ou la Fondation pour la recherche médicale. « Et puis, conclut-elle, c'est peut-être triste à dire, mais plus la maladie va toucher les milieux hétérosexuels, plus les entreprises vont s'y mettre... » ■

Christophe Brunet

Du côté des associations...

Le mécénat d'entreprise ne constitue pas, apparemment, un mode de financement structuré et pérenne pour les associations de lutte contre le sida. Pour parler en termes économiques, il s'agit en quelque sorte d'un « marché » peu mûr, où ni l'offre ni la demande ne sont rodées par une longue pratique.

Du côté des associations, on commence à peine à aller frapper à la porte des entreprises, sans parler de création de postes exclusivement destinés à ce démarchage qui relève plus de pratiques commerciales qu'associatives. Pourtant, selon Jean Javanni, de l'association Apparts, « il ne s'agit pas de se voiler la face ; il va bien falloir faire comme les Anglo-Saxons, qui ont du personnel pour cela, payé à la commission ».

Côté entreprises, nous n'en sommes encore qu'aux balbutiements : elles sont peu à s'engager avec une association sous une forme contractuelle. « Notre seule entreprise mécène au sens plein de ce mot, explique Baptiste Cohen, administrateur de l'association Arcat, c'est la Caisse des dépôts, qui s'est engagée depuis trois ans avec nous sur des programmes annuels précis. Mais, en fait, aucun mécène n'a avec nous des projets à long terme. Cela n'est qu'a posteriori que certains nous sont fidèles. » En matière de financement privé, le maître mot semble être : « aléatoire ». Pas question donc de budgétiser ces fonds sur plusieurs années.

Selon les quatre principales associations de lutte contre le sida (Act Up, Aides, Apparts, Arcat), les chiffres demeurent assez modestes. « Par le biais de différentes opérations, explique Michel Gayato, de l'association Aides, nous avons grosso modo reçu, en 1990, 1 million de francs de fonds privés. On ne peut pas parler d'une augmentation. Simplement nous avons depuis un an plus de facilité à contacter les entreprises. » Les mécènes d'Aides ont pour nom : les laboratoires Sanofi et Wellcome, ainsi que la SNCF et Air Inter. Ces apports peuvent consister en des dons en nature, ●●●

La sévère réglementation de l'OMS

Au risque de décourager certains mécènes « intéressés », l'Organisation mondiale de la santé réglemente strictement les conditions de recevabilité des contributions financières privées. D'après une circulaire du GPA (programme mondial de lutte contre le sida) datée de novembre 1991 et intitulée « Principes directeurs à respecter pour l'acceptation de contributions d'entreprises commerciales », les fonds d'une entreprise « qui pourrait être considérée comme susceptible d'être directement intéressée, d'un point de vue commercial, par le résultat d'une activité du programme » ne pourront pas être acceptés. Une fois cette condition respectée, les éventuels crédits « ne seront acceptés que sous forme de contribution au financement d'activités en général ».

L'entreprise donatrice « ne pourra mentionner sa contribution pour ses activités promotionnelles », mais pourra le faire dans ses « documents internes officiels, tels les bilans financiers, les rapports soumis au conseil d'administration et aux assemblées d'actionnaires ». L'OMS pourra accepter d'accuser réception d'un don « dans l'une de ses publications faisant état des résultats d'une réunion ou d'un projet ». Mais « aucune entreprise privée ne sera néanmoins décrite comme ayant parrainé une réunion ou un projet par exemple ». Cette longue série d'encouragements au financement privé peut faire douter que l'OMS retrouve jamais un mécène aussi généreux qu'IBM, qui, en 1988, versait 1,5 million de dollars au GPA. ■