



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



R I C A I

18/12/2018

SEXE, DROGUES & VHC Antiviraux: actualités

Pr Gilles PIALOUX

Hôpital Tenon Paris France

vih.org



Déclaration de liens d'intérêts , Gilles Pialoux

Membre de board, d'un conseil scientifique, invsetigateur d'essai clinique intervenant ou invité dans un symposium d'un laboratoire pharmaceutique, prise en charge congrés :

AbbVie, Gilead, MSD, AAZ, Janssen, ViiV Healthcare/GSK, Sandoz, Teva, Mylan

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Vers le TO à partir de donneurs VHC/PCR +





vih.org

PRÉVENTION TRAITEMENTS VIVRE AVEC LE VIH ÉPIDÉMIOLOGIE HÉPATO

HÉPATITES 19.11.18

Congrès AASLD : Vers la greffe d'organe à partir de donneur VHC+?



Le congrès de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), l'équivalent de la CROI[®] pour les maladies du foie qui a été dominé durant des années par les hépatites, est toujours une surprise, une gourmandise intellectuelle pour un infectiologue comme moi.

Par [Hélène Pialoux](#), vih.org
des publications

AASLD CONGRÈS HÉPATITE VHC GREFFE

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

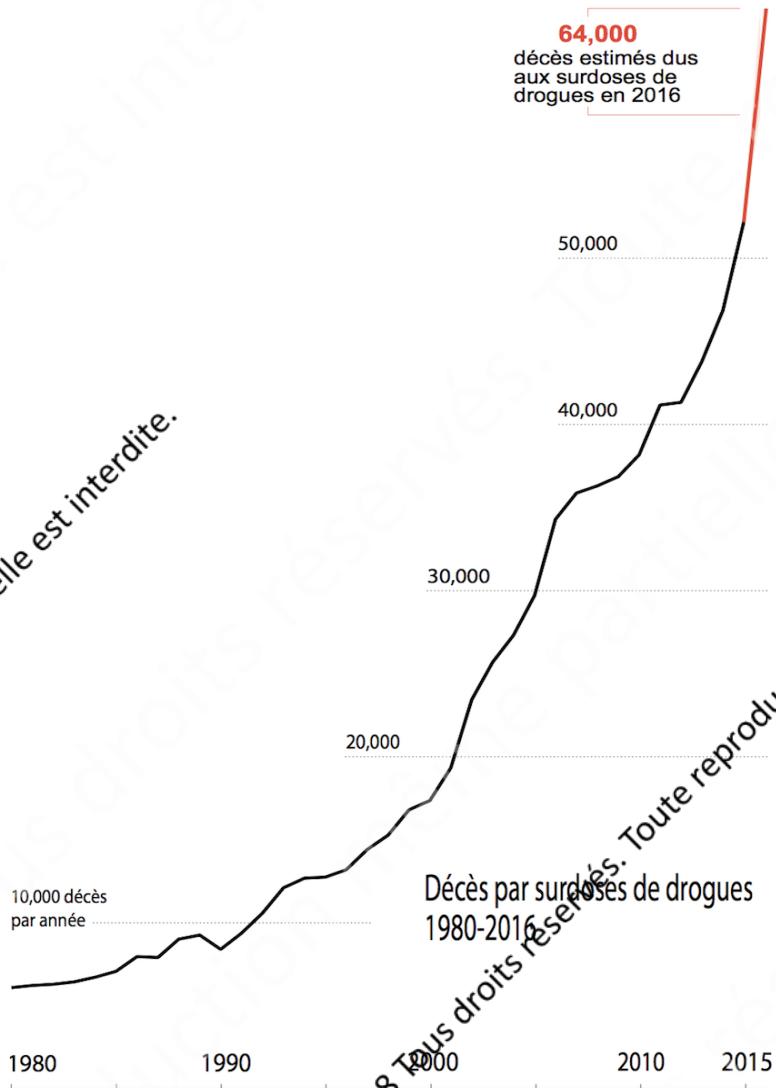


COMMISSION GLOBALE
DE POLITIQUE EN
MATIÈRE DE DROGUES

PRISE DE POSITION

LA PRISE DES OPIOÏDES EN AMÉRIQUE DU NORD

Octobre 2017



Sources: Centers for Disease Control and Prevention; ministères de la Santé, bureaux de coroners et médecins légistes

The New York Times (adaptation)

Preemptive DAA Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Cardiac Transplantation

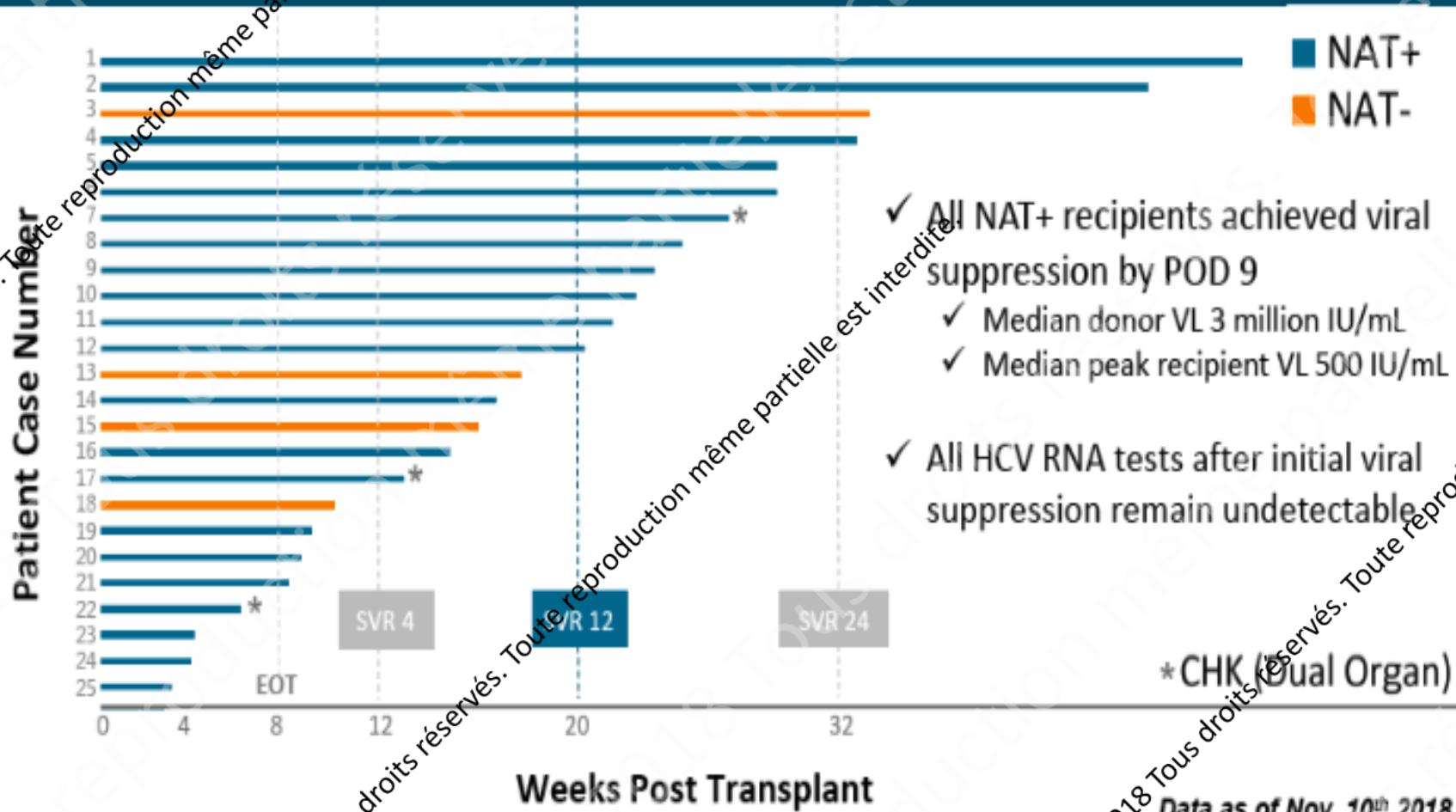


Emily Bethea, Kerry Gaj, Jenna Gustafson, Amanda Dugal, Sarah Shao,
Thais Gift, Dan Pratt, Irun Bhan, Greg Lewis, Raymond T Chung

Liver Center, Heart Center, Transplant Center, Pharmacy Division
Massachusetts General Hospital

Methods: In this single center proof of concept trial 25 patients were enrolled and their status on the cardiac transplantation waitlist updated to reflect a willingness to accept an HCV-positive donor heart. If an enrolled patient received an offer for an HCV nucleic acid testing (NAT)-positive donor heart, they were started on preemptive glecaprevir-pibrentasvir (GP) therapy and **administered their first treatment dose prior to transport to the operating room.** Each patient then completed an 8-week course of GP therapy post-transplant. HCV viral load monitoring was performed during treatment and following therapy completion to ensure both adequate viral suppression and achievement of sustained virologic response.

Interim Results - Study Progress



San Francisco recto



San Francisco verso



RESEARCH ARTICLE

Open Access



HCV screening in a cohort of HIV infected and uninfected homeless and marginally housed women in San Francisco, California

Kimberly Page^{1*}, Michelle Yu², Jennifer Cohen³, Jennifer Evans², Martha Shumway⁴ and Elise D. Riley⁵

Results: Among 246 women 45.9% were anti-HCV positive, of whom 61.1% were HIV coinfected; 27.4% of positives reported no prior screening. Most (72%) women were in the 'baby-boomer' birth cohort; 19% reported recent injection drug use (IDU). Factors independently associated with anti-HCV positivity were: being born in 1965 or earlier (AOR 3.94; 95%CI: 1.88, 8.26), IDU history (AOR 4.0; 95%CI: 1.68, 9.55), and number of psychiatric diagnoses (AOR 1.16; 95%CI: 1.08, 1.25).

Lung Transplantation from Hepatitis C Viremic Donors to Uninfected Recipients

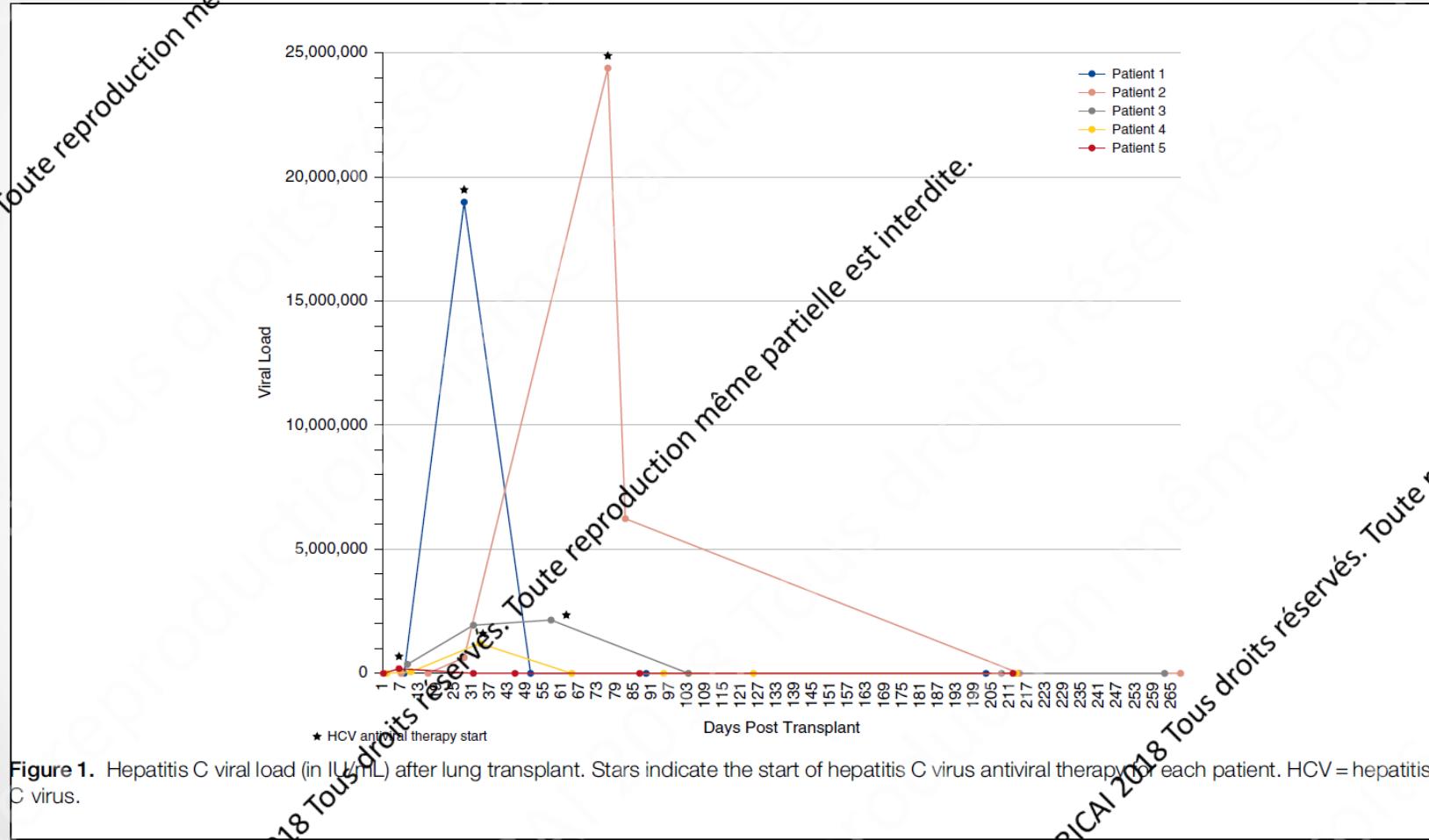


Figure 1. Hepatitis C viral load (in IU/mL) after lung transplant. Stars indicate the start of hepatitis C virus antiviral therapy for each patient. HCV = hepatitis C virus.

Table 1. Patient Characteristics and Outcomes

	Case Number 1	Case Number 2	Case Number 3	Case Number 4	Case Number 5
Age, yr	65	65	43	40	23
Sex	M	M	F	M	F
BMI, kg/m ²	21.6	26.9	21.3	28.5	20.4
Primary diagnosis	Idiopathic pulmonary fibrosis	Sjögren's-related pulmonary fibrosis	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	Alpha-1 antitrypsin deficiency	Cystic fibrosis
Lung allocation score at transplant	43.2	33.2	37.3	58.4	38.7
Type of transplant	Double lung	Double lung	Double lung	Double lung	Double lung
In-vivo lung perfusion (min)	Yes (195)	Yes (315)	No	No	No
Induction therapy	Basiliximab	Basiliximab	Basiliximab	None	None
Post-transplant immunosuppression	Tacrolimus, prednisone, and mycophenolate	Tacrolimus, prednisone, and mycophenolate	Tacrolimus, prednisone, and mycophenolate	Tacrolimus, prednisone, and mycophenolate	Tacrolimus, prednisone, and mycophenolate
HCV genotype	2	1b	1a	1a	1a
Baseline liver stiffness measured by FibroScan, kPa	12.2	4.4	6.8	16.9	7.9
Recipient peak HCV viral load, IU/mL, and days to peak	22,507,604 IU/mL at 22 d	62,163,571 IU/mL at 52 d	1,935,026 IU/mL at 31 d	1,204,344 IU/mL at 23 d	189,658 IU/mL at 6 d
Time to HCV therapy start post-transplant, d	28		83	24	24
Antiviral regimen	Sofosbuvir/velpatasvir	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/ledipasvir
Duration of treatment, wk	12	12	12	12	12
SVR12	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

(Continued)

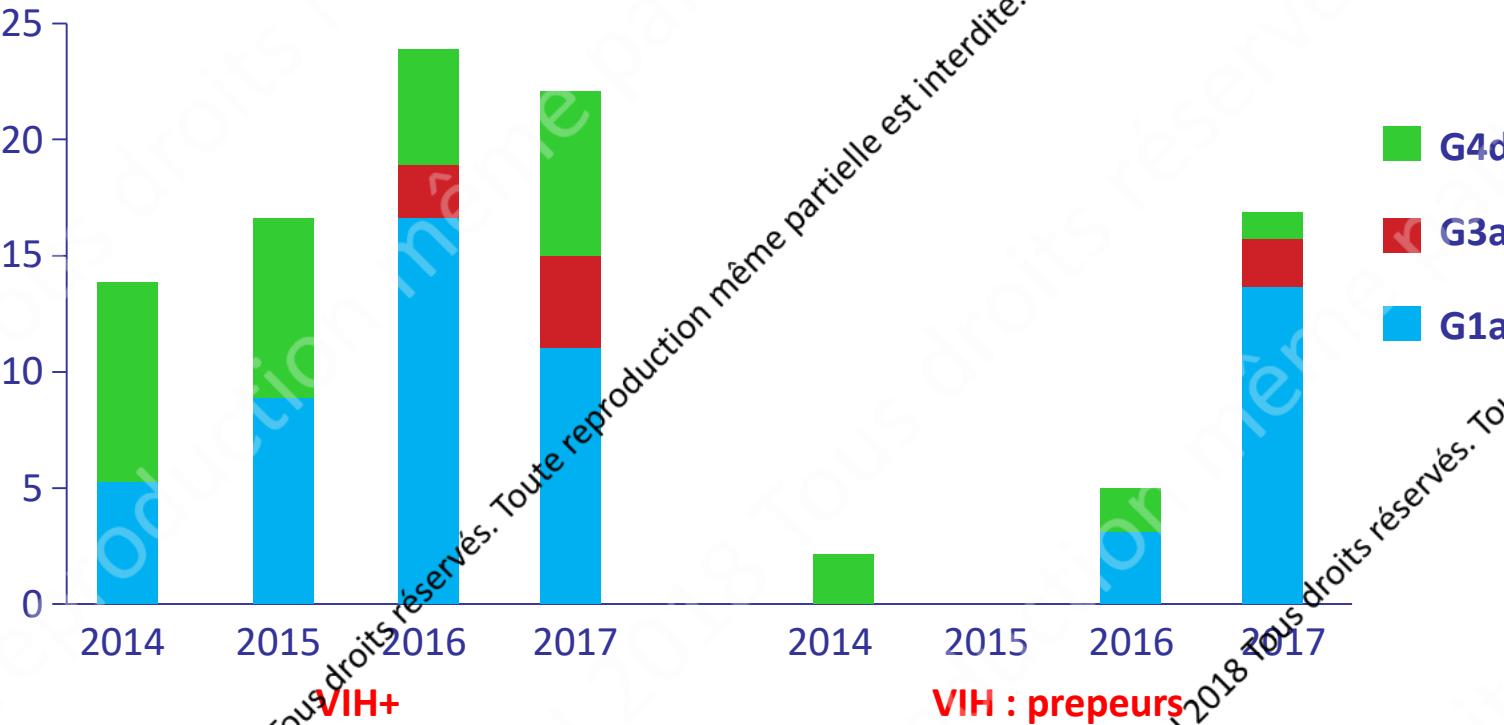
Alcool, drogues, injections et traitement du VHC



Hépatites aiguës C chez HSH à Lyon (1)

- Hépatites C aiguës chez HSH diagnostiquées à Lyon (01/2014 – 12/2017)
- 108 cas : 80 primo-infections et 28 réinfections (VIH+ 72 et VIH- 24)

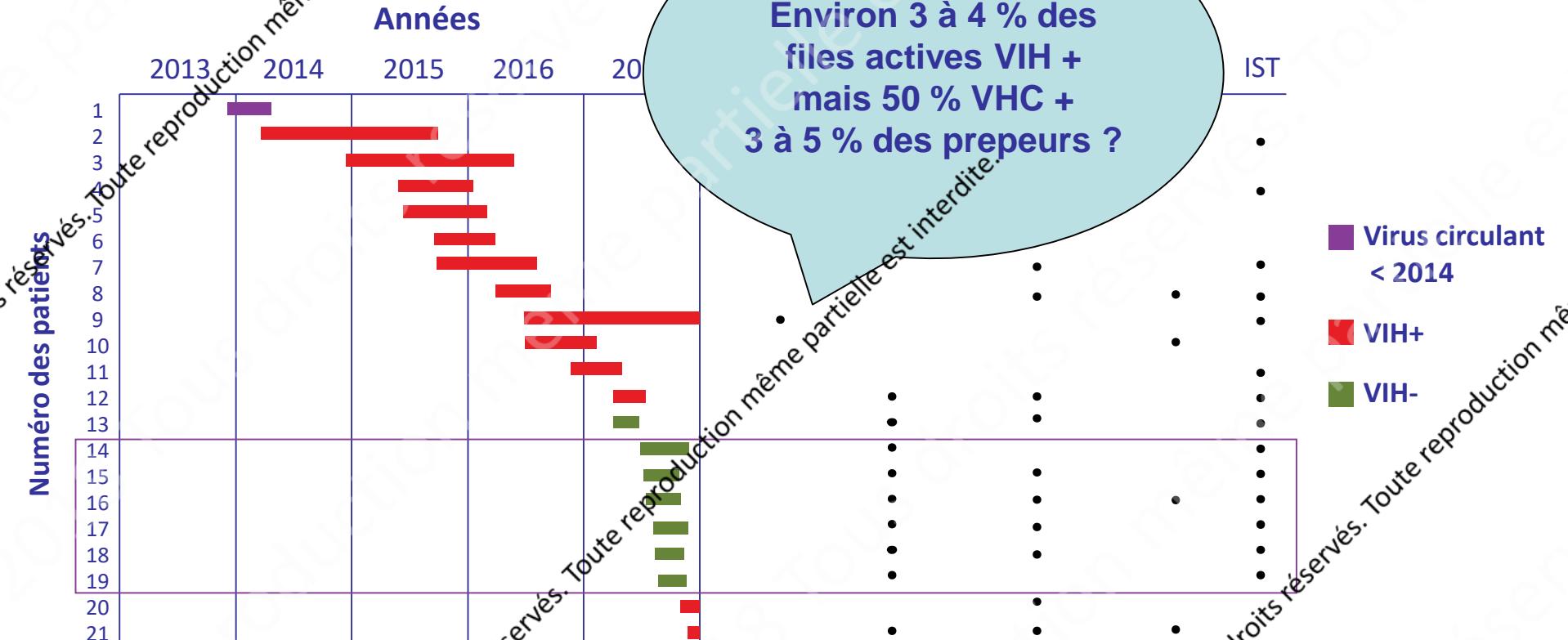
Nombre d'hépatites aiguës C



→ Augmentation de l'incidence chez les patients VIH+ et VIH- PrEP

Hépatites aiguës C chez HSH à Lyon (2)

Exemple d'infectivité et de transmission du virus C pour un cluster



- Augmentation de l'incidence des hépatites C aiguës chez les HSH à Lyon
- Circulation des virus des patients VIH+ vers VIH-
- Rôle favorisant des pratiques sexuelles à risque et du chemsex

Chemsex drugs use by hair analysis among MSM in the ANRSEPERGAY trial.



DRUGS	N Pts	%
COCAÏNE	47	68,1
MDMA	41	59,4
KETA	26	37,7
SILDENAFIL	23	33,3
EPHEDRINE	16	23,2
TRAMADOL	15	21,7
MEPHEDRONE	14	20,3
4 MEC	11	15,9
CODEINE	9	13,0
NEFOPAM	7	10,1
Tadalafil	7	10,1
METHAMPHET	6	8,7
AMPHET	4	5,8
ETHYLPHENIDATE	5	7,2
METHYLONE	4	5,8
DEXTRO	4	5,8

DRUGS	N Pts	%
METHOX	4	5,8
PHOLCODINE	4	5,8
METHIO	3	4,3
PMMA	3	4,3
MDPV	3	4,3
METAMIFERAMONE	1	1,4
PARDENAFIL	1	1,4
5F-PB22	1	1,4
METHYLPHENI	1	1,4
NALMEFENE	1	1,4
DIPHENIDINE	1	1,4
PHENDIMETRA	1	1,4
PENTERMINE	1	1,4
n-METHYL-2AI	1	1,4
DIMETHYLONE	1	1,4
BUTORPHANOL	0	0,0

- Drugs of abuse were detected in 87% (60/69) patients.
- MSM pts consumed NPS associated to cocaine, MDMA or ketamine in 25/26 (96%), 23/26 (88%), and 18/26 (69%) of cases respectively, showing poly-consumptions.

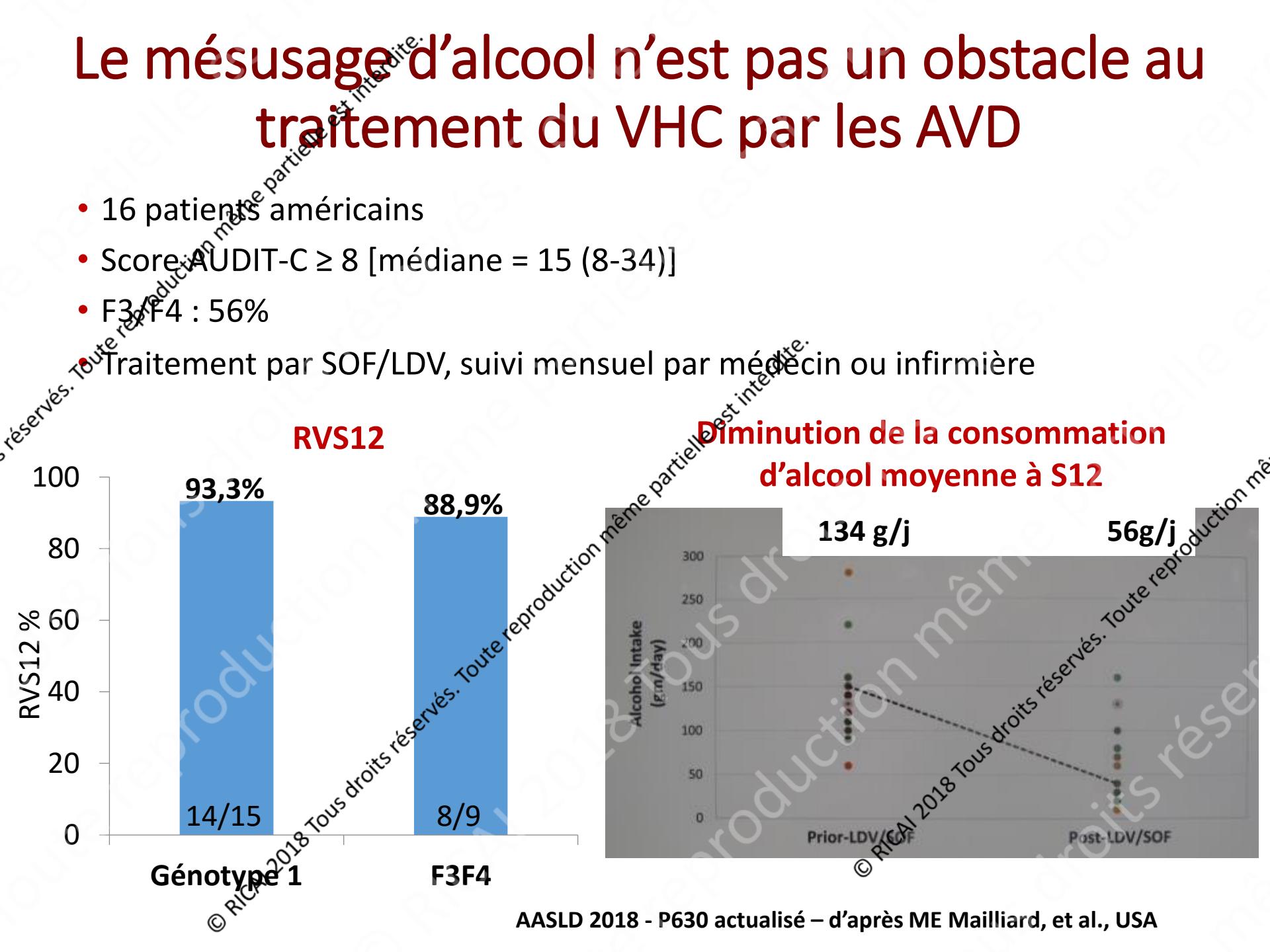
Attention aux interactions

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Amphetamine	•	•	•	•	•
Cannabis	•	•	•	•	•
Cocaine	•	•	•	•	•
Diamorphine	•	•	•	•	•
Diazepam	•	•	•	•	•
Gamma-hy- droxybutyrate	•	•	•	•	•
Ketamine	•	•	•	•	•
MDMA (ecstasy)	•	•	•	•	•
Methamphetamine	•	•	•	•	•
Phencyclidine (PCP)	•	•	•	•	•
Temazepam	•	•	•	•	•

Le mésusage d'alcool n'est pas un obstacle au traitement du VHC par les AVD

- 16 patients américains
- Score AUDIT-C ≥ 8 [médiane = 15 (8-34)]
- F3/F4 : 56%

Traitement par SOF/LDV, suivi mensuel par médecin ou infirmière

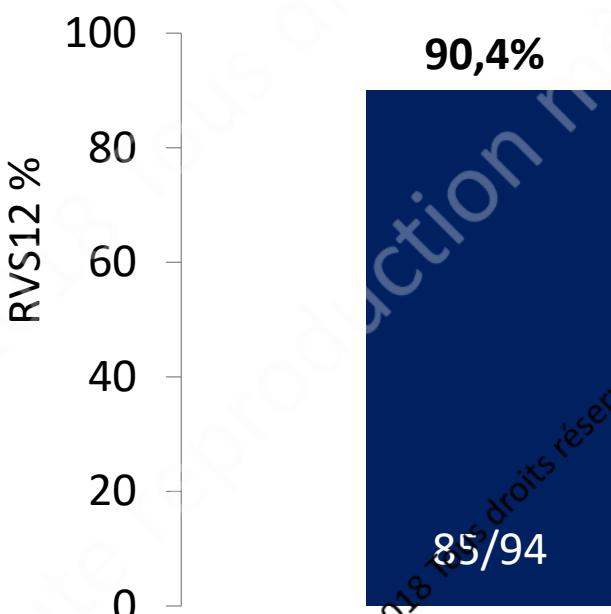


L'usage de drogues actif n'est pas un obstacle au traitement du VHC par les AVD (1)

Etude anglaise

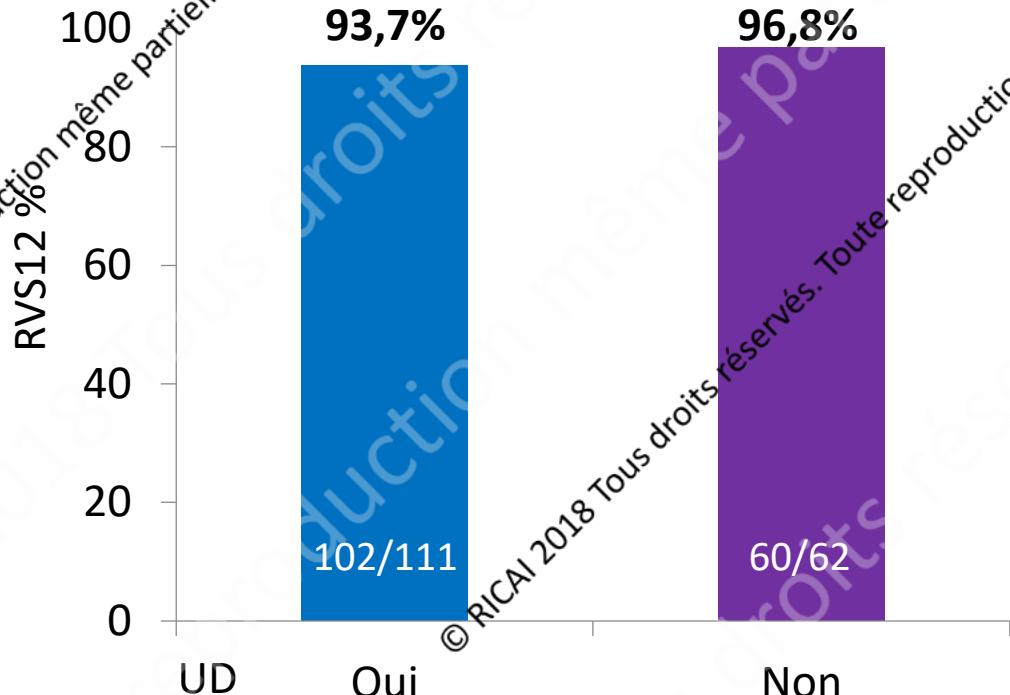
- 95 patients (2013-21)
- Alcool : 210 g/sem : 49 %
- Usage actif de drogue : 33 %
- F4 : 34 %

Traitement par AVD

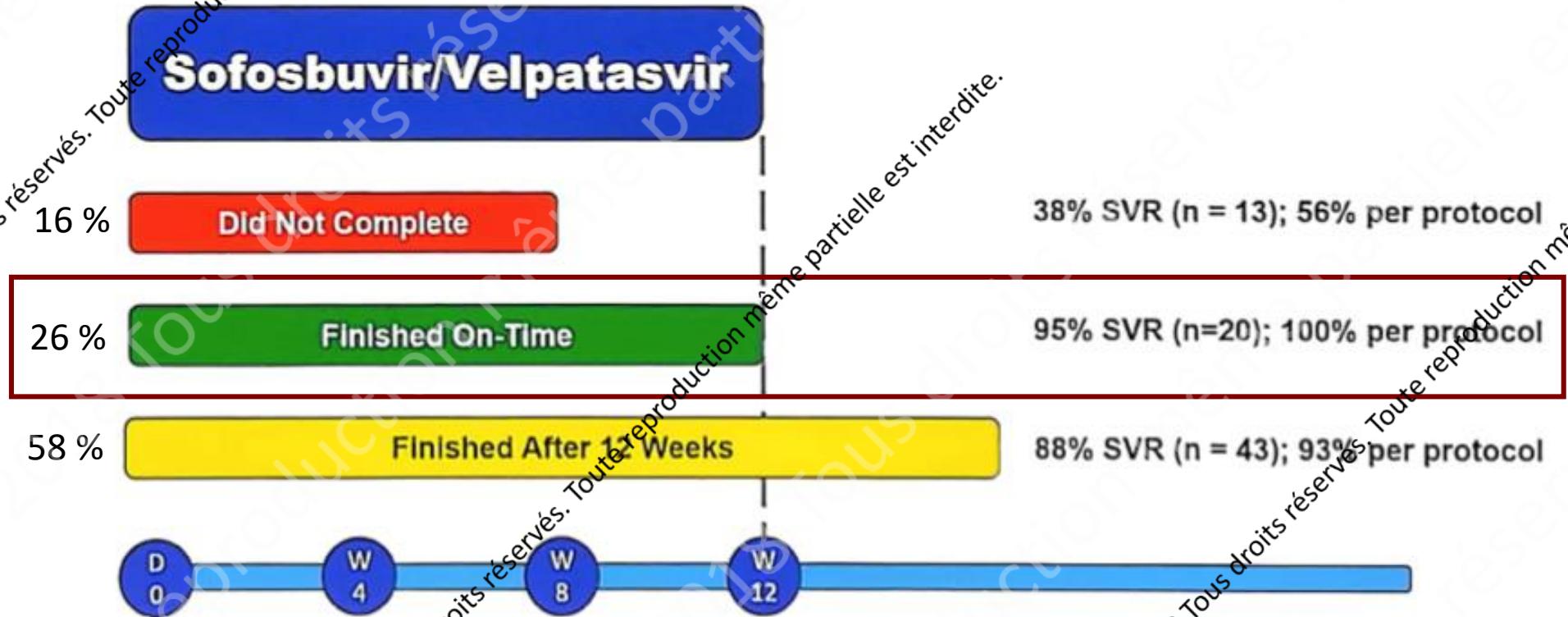


Etude écossaise

- 354 patients
- TSO : 58%
- Usage de drogue < 3 mois : 53 %
- F4 : 19,5 %
- Traitement par Glécaprevir/Pibrentasvir



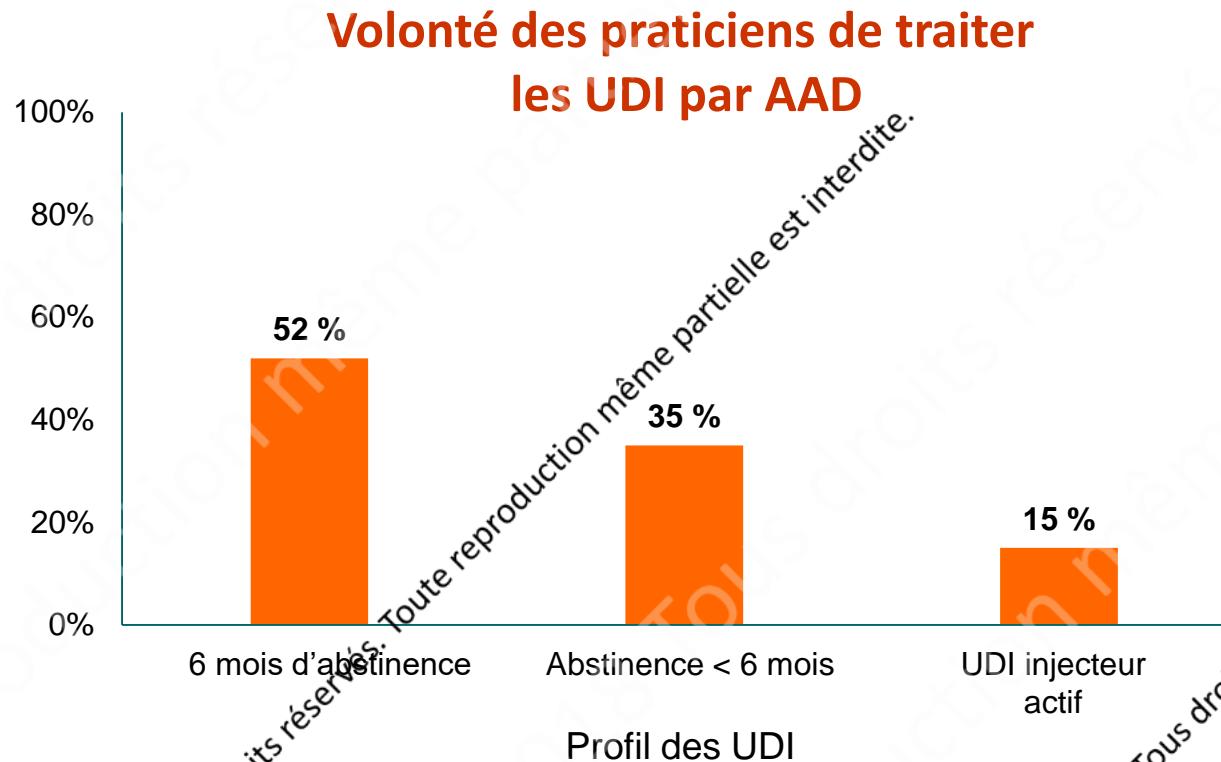
L'usage de drogues actif n'est pas un obstacle au traitement du VHC par les AVD (2)



Traitements des UDI : il faut convaincre les prescripteurs aussi !

INHSU 2017

- Enquête de pratique réalisé auprès de prescripteurs d'AAD aux Etats-Unis



- Pour mémoire toutes les recommandations de prise en charge du VHC préconisent le traitement des UDI quelque soit l'importance de leur addiction

SVR et DAA : on enfonce le clou!





RECOMMANDATIONS AFEF POUR L'ÉLIMINATION DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C EN FRANCE

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Mars 2018
Avec le soutien de la SPILF
(Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)

RECOMMANDATIONS :

1. Deux options thérapeutiques pangénotypiques sont recommandées

- Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines (A)
- Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines (A)

2. Pour évaluer les interactions médicamenteuses, la consultation du site :

www.hep-druginteractions.org ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées (AE)

3. La mesure de la charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement est indispensable (A)

RECOMMANDATIONS :

1. Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ou - ribavirine pendant 12 à 24 semaines chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 3 (AE)

2. Chez les patients avec cirrhose décompensée en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération, l'option thérapeutique suivante est recommandée :

- Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 24 semaines (AE)

PRELIMINARY EFFICACY AND SAFETY OF 8-WEEK GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR IN PATIENTS WITH HCV GENOTYPE 1–6 INFECTION AND COMPENSATED CIRRHOsis: THE EXPEDITION-8 STUDY

Robert S Brown Jr¹, Christophe Hezode², Stanley Wang³, Maria Buti⁴,
Wan-Long Chuang⁵, Humberto Aguilar⁶, Gábor Horváth⁷, Barbara Rosado Carrion⁸, Federico
Rodríguez-Perez⁹, Eric Cohen³, Yiran B Hu³, Gretja Schnell³, Chih-Wei Lin^{3*},
Lino Rodrigues³, Roger Trinh³, Federico J Mensa¹, Franco Felizarta¹⁰

1. Weill Cornell Medical College, Center for Liver Disease and Transplantation, New York, NY, USA; 2. Department of Hepatology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Paris, France; 3. AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States; 4. Vall d'Hebron University Hospital and CIBERHED del Instituto Carlos III, Barcelona, Spain; 5. Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan; 6. Louisiana Research Center, Shreveport, LA, USA; 7. Hepatology Center of Buda, Budapest, Hungary; 8. Director of GHCCPR Research Institute, Puerto Rico; 9. GHWG and Gastroenterology Section, San Juan, Puerto Rico; 10. Private Practice, Bakersfield, California, USA

*Employee of AbbVie during the study; current employee of Amgen.

Presented at the AASLD: The Liver Meeting®
San Francisco, CA
13 November 2018

OF
IN

HOSIS:

arrion⁸, Federico

ondor, Université Paris-Est,
lona, Spain; 5. Kaohsiung
Center of Buda, Budapest,
ce, Bakersfield, California, USA

ABBV-FR-00060-FM-Nov18-R-A-Nov19-V1

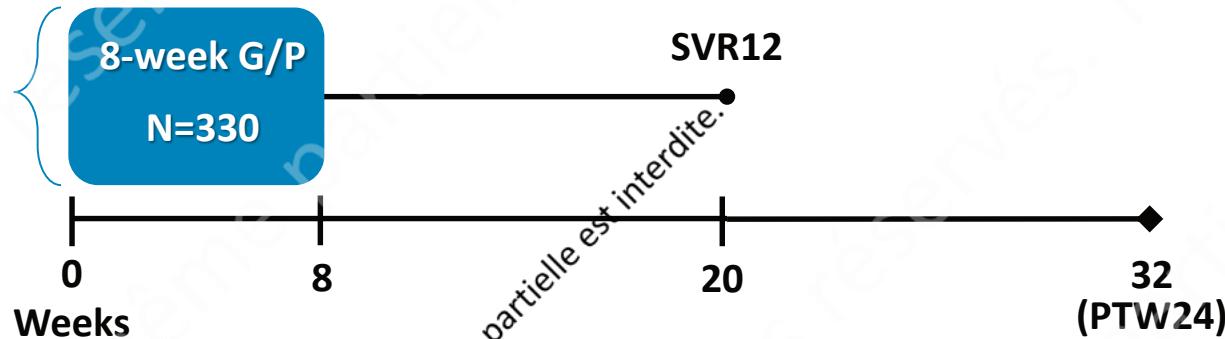
abbvie

G/P n'a pas d'AMM en 8 semaines chez les patients cirrhotiques

EXPEDITION-8 Study Design

Treatment-naïve
GT1, 2-, 4-, 5 or 6:
n=270

Treatment-naïve GT3:
n=60



Enrollment and dosing of HCV GT1, 2-, 4-, 5- and 6-infected patients is complete

Evaluation of HCV GT3-infected patients was added as a protocol amendment and enrollment is currently ongoing; data for this cohort are not included in this analysis

G/P n'a pas d'AMM en 8 semaines chez les patients diabétiques

Baseline Demographics and Clinical Characteristics

Characteristic	Total N = 280*
Male, n (%)	168 (60)
Race, n (%) [†]	
White	223 (80)
Asian	28 (10)
Black	27 (10)
Hispanic or Latino race, n (%)	35 (13)
Age, median years (range)	60 (34–88)
BMI, median kg/m ² (range)	27 (18–46)
HCV genotype, n (%) [‡]	
1	231 (83)
1a/1b subtype	95 (34) / 136 (49)
2	26 (9)
4/5/6	13 (5) / 1 (<1) / 9 (3)
HCV RNA, median (range), log ₁₀ IU/ml [§]	6.3 (3.4–7.5)

BMI, body mass index.

*N=270 planned enrollment

[†]2 patients reported multi-race

[‡]Final HCV genotype and subtype from phylogenetic analysis or the Versant HCV Genotype Inno LiPA Assay Version 2.0 if phylogenetic result is not available.

G/P n'a pas d'AMM en 8 semaines chez les patients cirrhotiques

Baseline Demographics and Clinical Characteristics

Characteristic	Total N = 280
HCV RNA median (range), log ₁₀ IU/mL	6.3 (3.4–7.5)
FibroScan® score at baseline, mean (SD)	23.7 (11.1)
Child-Pugh 5/6 score at baseline, n (%) [*]	252 (90) / 25 (9)
Total bilirubin, median (range), mg/dL	0.7 (0.2–2.4)
Platelet count, median (range), 10 ⁹ /L	152 (42–788)
Platelet count <100 × 10 ⁹ cells/L, n (%)	48 (17)
Albumin, median (range), mg/dL	4.2 (2.7–5.1)
Injection drug use, n (%) [†]	72 (26)
On OST, n (%)	17 (6)
Concomitant PPI use, n (%)	31 (11)
Baseline polymorphisms, n/N (%)	
NS3 only	3/272 (1)
NS5A only	99/272 (36)
NS3 + NS5A	0/272
None	170/272 (63)

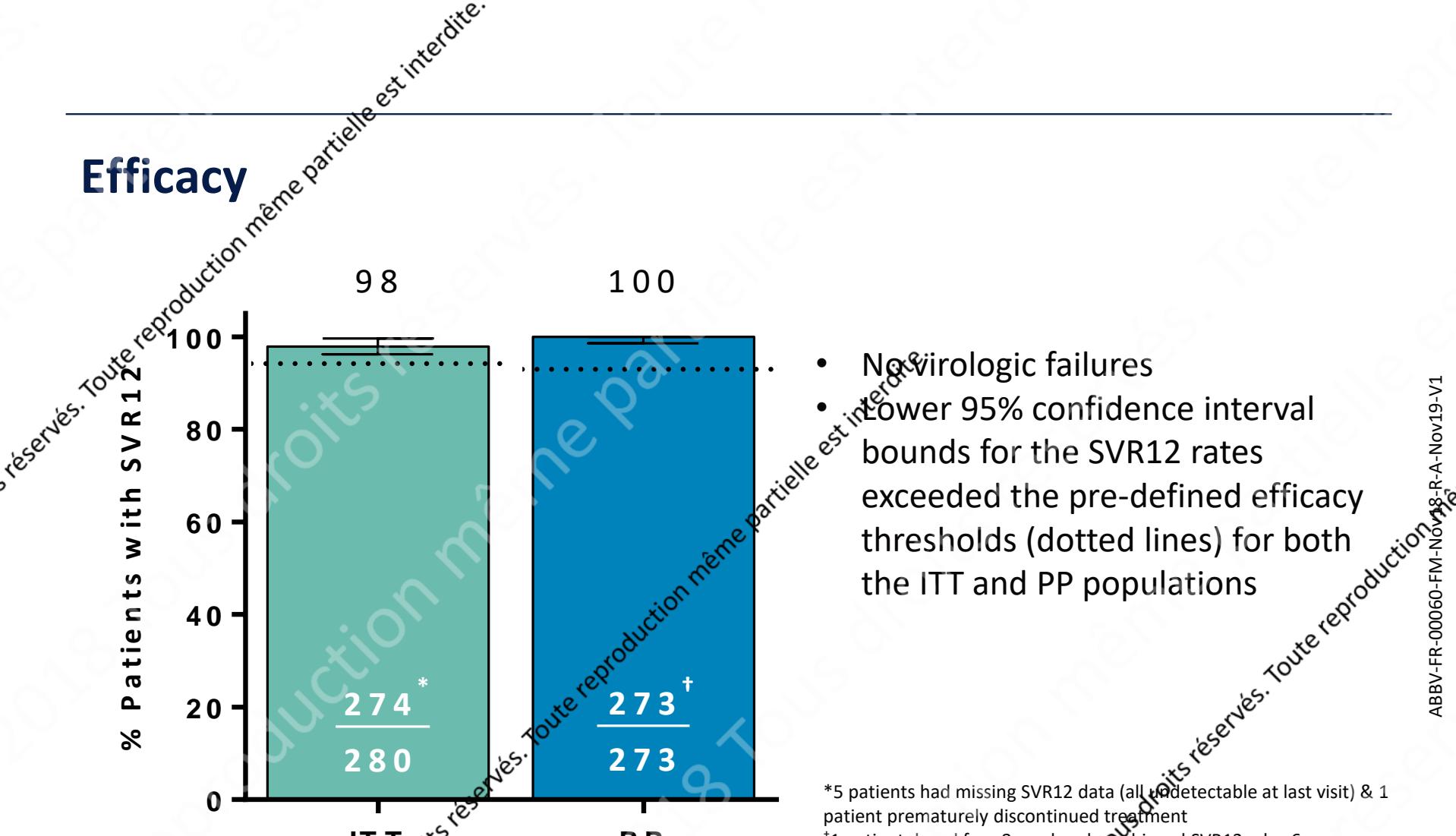
OST, opioid substitution therapy; PPI, proton pump inhibitor

*3 patients had CP7 at baseline

[†]All but 2 reported IDU >12 months ago

G/P n'a pas d'AVH en 8 semaines chez les patients cirrhotiques

Efficacy



- No virologic failures
- Lower 95% confidence interval bounds for the SVR12 rates exceeded the pre-defined efficacy thresholds (dotted lines) for both the ITT and PP populations

Summary of Adverse Events

Adverse event (AE), n (%)	Total N = 280
Any AE	134 (48)
Serious AE	6 (2)*
DAA-related serious AE	0
AE leading to drug discontinuation	0
AEs in ≥10% of all patients	0 [†]
Hepatocellular carcinoma	0
Death	0

* Duodenal ulcer hemorrhage; pyelonephritis; atrial fibrillation; peripheral edema; pneumonia; bronchitis.

[†] AEs in 5–<10% of patients: pruritus (9.6%), fatigue (8.6%), headache (8.2%) and nausea (6.4%).

G/P n'a pas d'AMM en 8 semaines chez les patients diabétiques

Laboratory Abnormalities

Event, n (%)	Total N = 280
ALT, Grade ≥ 2 ($>3 \times$ ULN)	0
AST, Grade ≥ 2 ($>3 \times$ ULN)	0
Total bilirubin, Grade ≥ 3 ($>3 \times$ ULN)	0

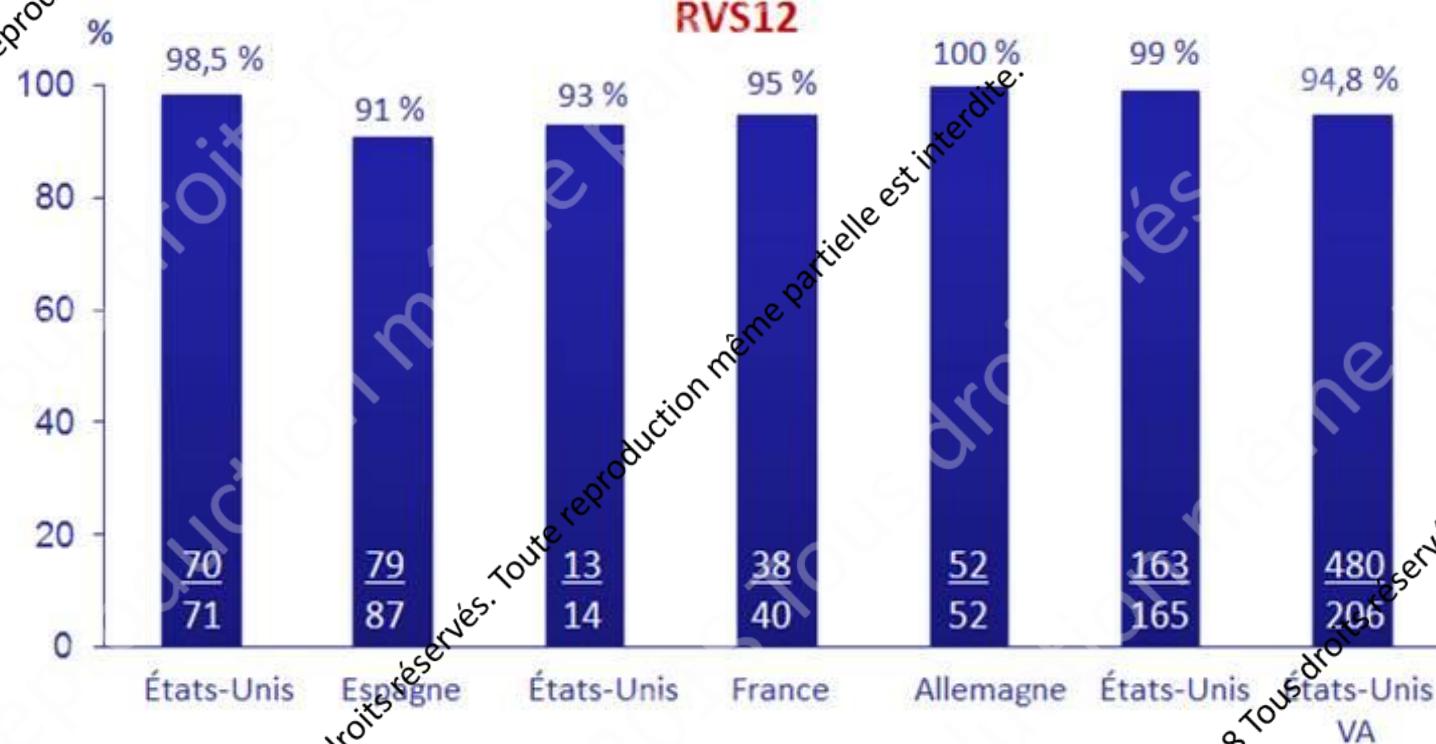
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal.

No liver-related toxicities or cases of drug-induced liver injury

G/P n'a pas d'AMM en 8 semaines chez les patients diabétiques

SOF/MEL/VOX chez les patients en échec d'AAD

- Données en dehors des essais



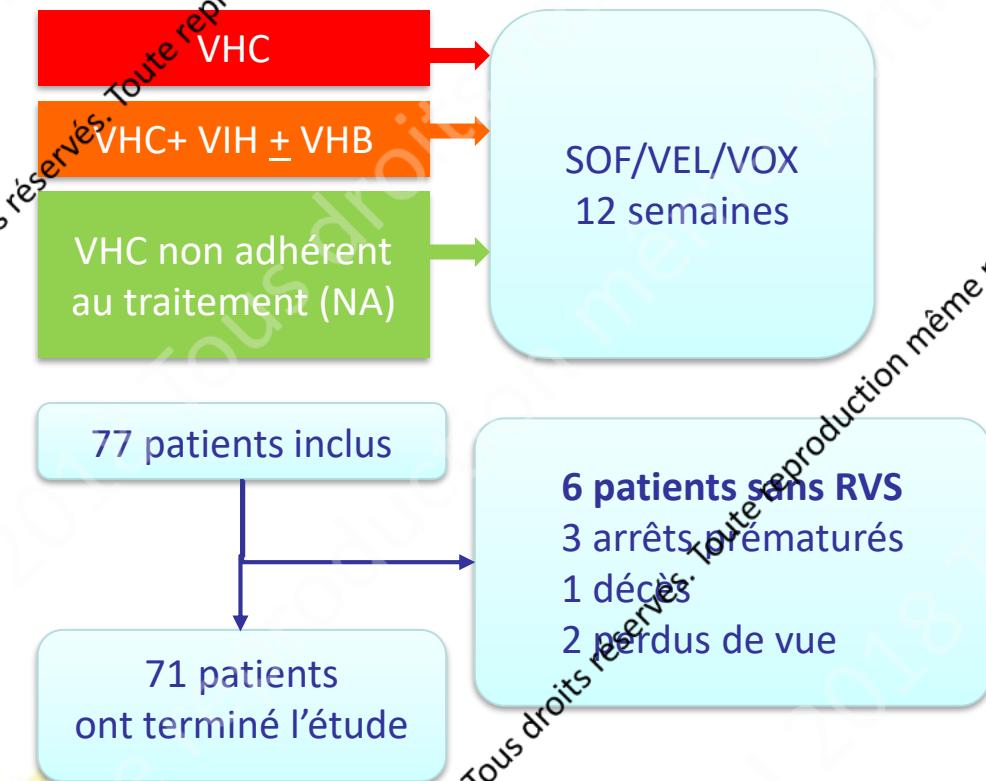
→ La vraie vie confirme les essais cliniques

Covert E, Etats Unis, AASLD 2018, Abs. 583 actualisé
 Llaneras, J, Espagne, AASLD 2018, Abs. 683 actualisé
 Pearlman B, Etats Unis, AASLD 2018, Abs. 607 actualisé

Hézode C, France, AASLD 2018, Abs. 629 actualisé
 Vermehren J, Allemagne, AASLD 2018, Abs. 676 actualisé
 Bacon B, Etats Unis, AASLD 2018, Abs. 706 actualisé
 Beloperio PS, Etats-Unis, AASLD 2018 Abs 227, actualisé

SOF/VEL/VOX chez les patients en échec d'AAD mono ou co-infectés par le VIH (1)

- Etude de phase IIb chez des patients de génotype 1 en échec d'AAD, mono ou co-infectés par le VIH, ou peu adhérents à un précédent traitement



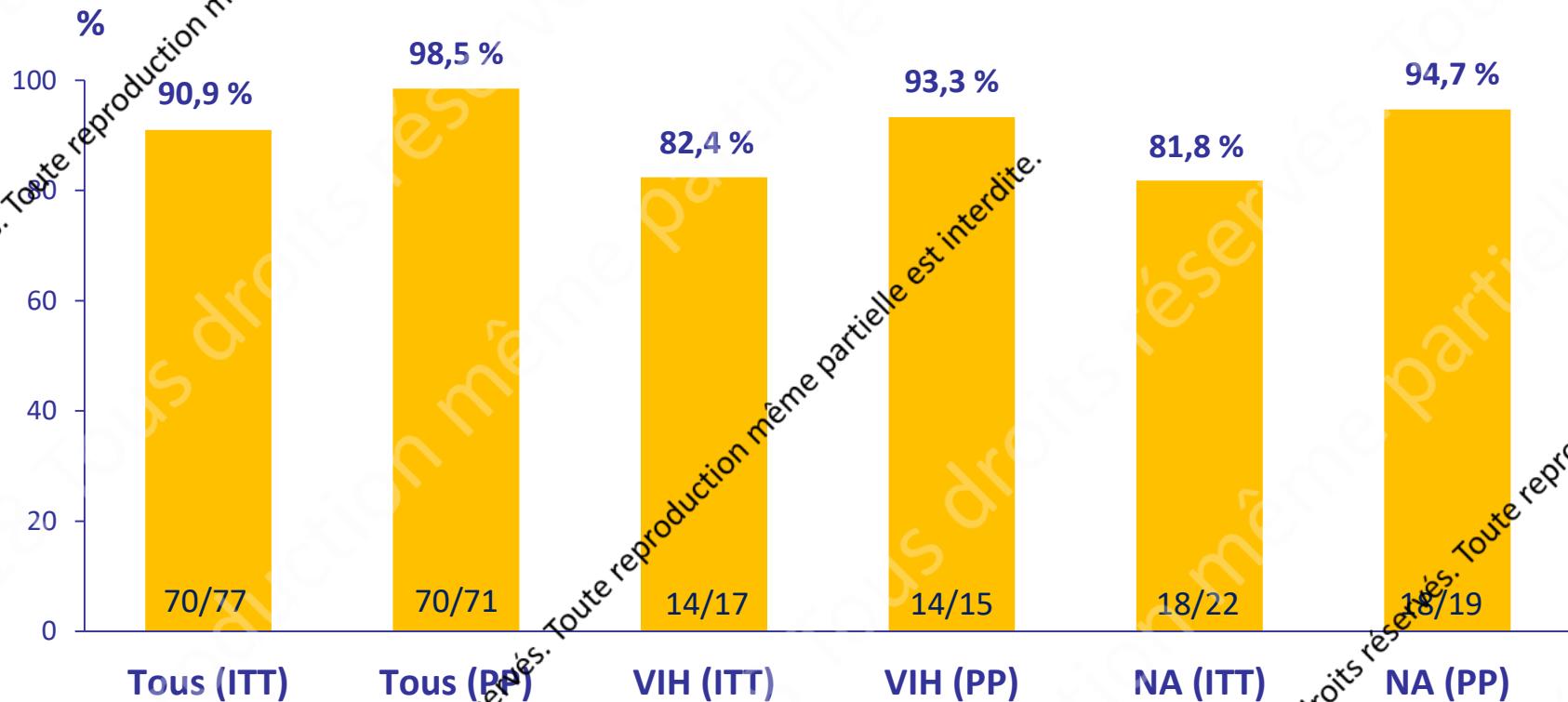
Caractéristiques initiales des patients

	n = 77
Score de fibrose ≤ F2 F4	27 (35 %) 31 (40 %)
Co-infectés VIH VIH+ VHB	17 (22 %) 2 (3 %)
Traitements antérieurs	
SOF/LDV	69 (89 %)
PrOD	3 (4 %)
GZR/EBR	2 (3 %)
SOF/SIM	2 (3 %)
SOF/RBV	3 (4 %)
Patients non adhérents au trt	22 (29 %)

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

SOF/VEL/VOX chez les patients en échec d'AAD mono ou coinfectés par le VIH (2)

Réponse virologique soutenue



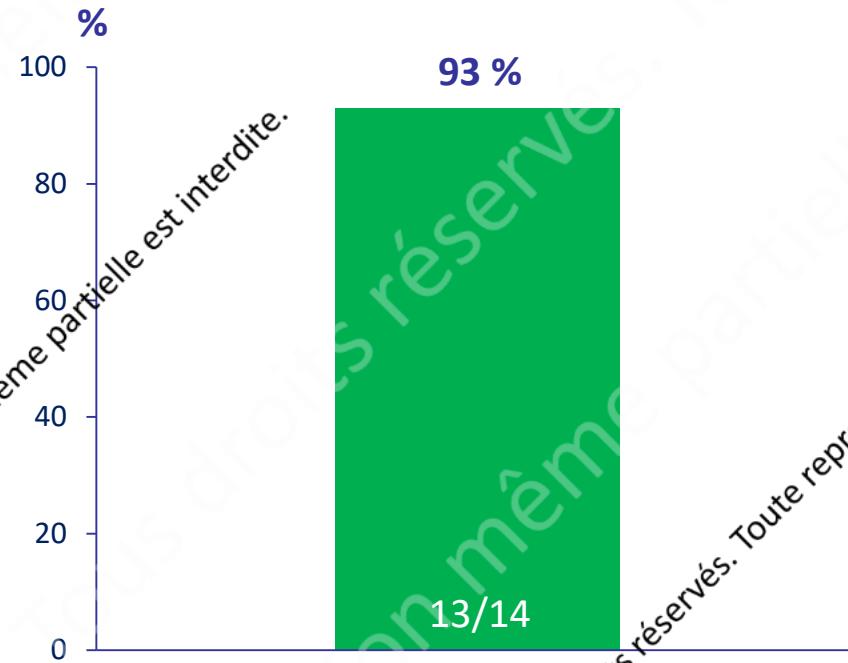
- 1 patient a présenté une rechute virologique
- ➔ SOF/VEL/VOX est efficace et bien toléré chez les patients mono- ou co-infectés par le VIH en échec d'AAD ou peu adhérents à un traitement précédent

SOF/VEL/VOX chez les patients en échec de G/P

- 14 patients en échec de glécaprévir/pibrentasvir retraités par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines

Caractéristiques des patients

	n = 14
Cirrhose	7 (50 %)
Génotype 1a	5 (36 %)
Cirrhose	2/5
Rechuteurs	5/5
Génotype 3	9 (64 %)
Cirrhose	5/9
Rechuteurs	7/9
Echappeurs	2/9
RAS initiales	12 (86 %)
NS5A	5 (36 %)
NS3	1 (7 %)
NS5A +NS3	6 (43 %)
Aucune	2 (14 %)



1 patiente G3 non cirrhotique avec RAS initial A30K a rechuté 4 semaines après traitement

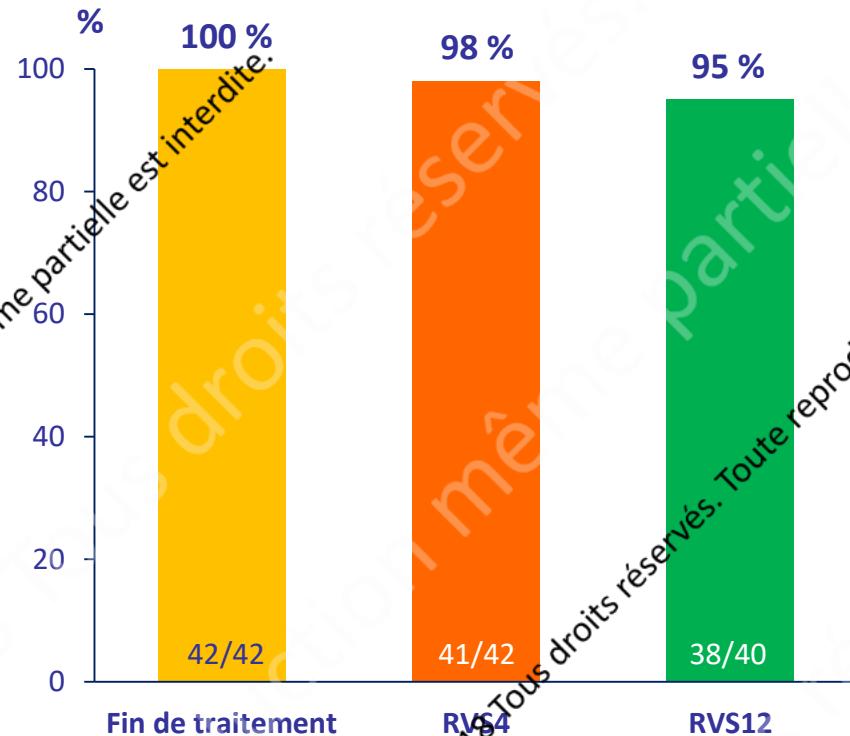
→ SOF/VEL/VOX est efficace chez les patients en échec de G/P

SOF/VEL/VOX dans la vraie vie en France (ATU)

- 44 patients avec cirrhose Child-Pugh A en échec de traitement par AAD

Caractéristiques des patients

	Total (n = 44)
Age moyen (ans)	58,7
Homme (n)	32
Génotypes (n)	
1a/1b/1e	8/3/2
2	4
3a/3b	17/1
4/5	8
Traitements antérieurs par AAD (n)	
SOF+DCV	22
SOF/LDV	15
PrOD	5
GZR/ELB	2



→ SOF/VEL/VOX est efficace dans le retraitement des patients en échec d'AAD

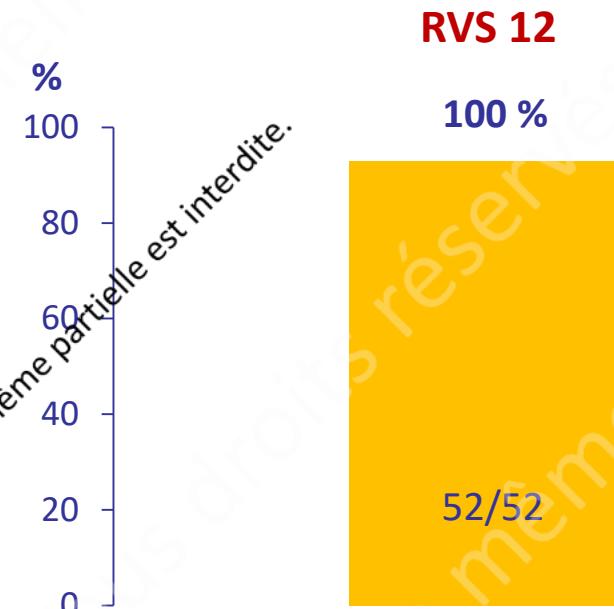
SOF/VEL/VOX chez les patients en échec d'AAD

- Cohorte allemande de retraitement des patients en échec d'AAD par SOF/VEL/VOX ± RBV pendant 12 semaines

Caractéristiques des patients

	n = 86
Génotype	
1	55 (64 %)
3	27 (31 %)
4	4 (5 %)
Cirrhose	21 (24 %)
Traitements antérieurs	
SOF/LDV ± RBV	26 (30 %)
PrOD ± RBV	27 (31 %)
SOF/VEL ± RBV	12 (14 %)
Autres	21 (25 %)

4 patients ont reçu de la RBV :
 2 G1 b sans cirrhose, 2 G3 avec cirrhose



Tolérance correcte : fatigue (16 %), céphalées (10,5 %)
 nausées (9 %), diarrhées (9 %)
 2 EIG : pneumonie, cancer urothelial
 Aucun arrêt prématûré

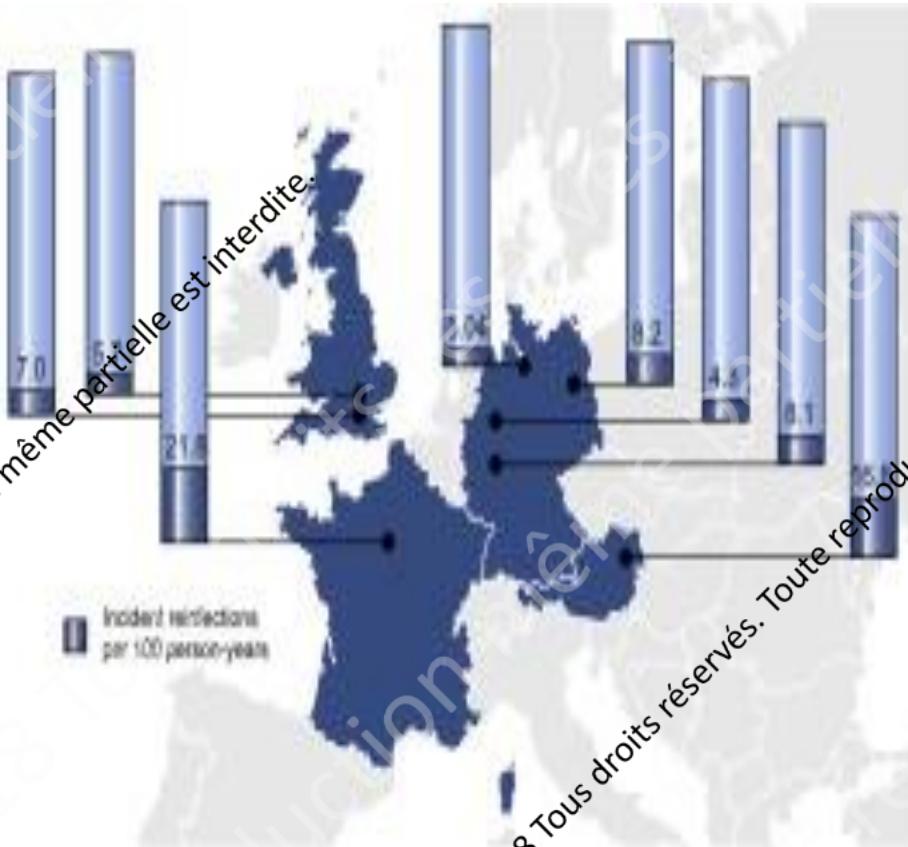
→ SOF/VEL/VOX dans la vraie vie est efficace et bien tolérée

Recontamination VHC



Les questions de la réinfection

Centre	Incidence reinfections/ 100py (95% CI)	Number of reinfections	Person-years follow up
Düsseldorf (n = 59)	8.1 (4.6-14.3)	12	148
Hamburg (n = 73)	5.0 (2.9-8.7)	13	258
Berlin (n = 95)	8.2 (5.6-12.1)	26	316
Bonn (n = 11)	4.8 (0.7-33.7)	1	21
London-Chesterfield (n = 190)	7.0 (5.3-8.1)	52	746
London-Royal Free (n = 69)	5.7 (3.7-8.7)	21	368
Paris (n = 27)	21.8 (11.3-34.8)	9	41
Vienne (n = 28)	16.8 (8.7-32.5)	9	54



[Hepatol.](#) 2017 Feb;66(2):282-287

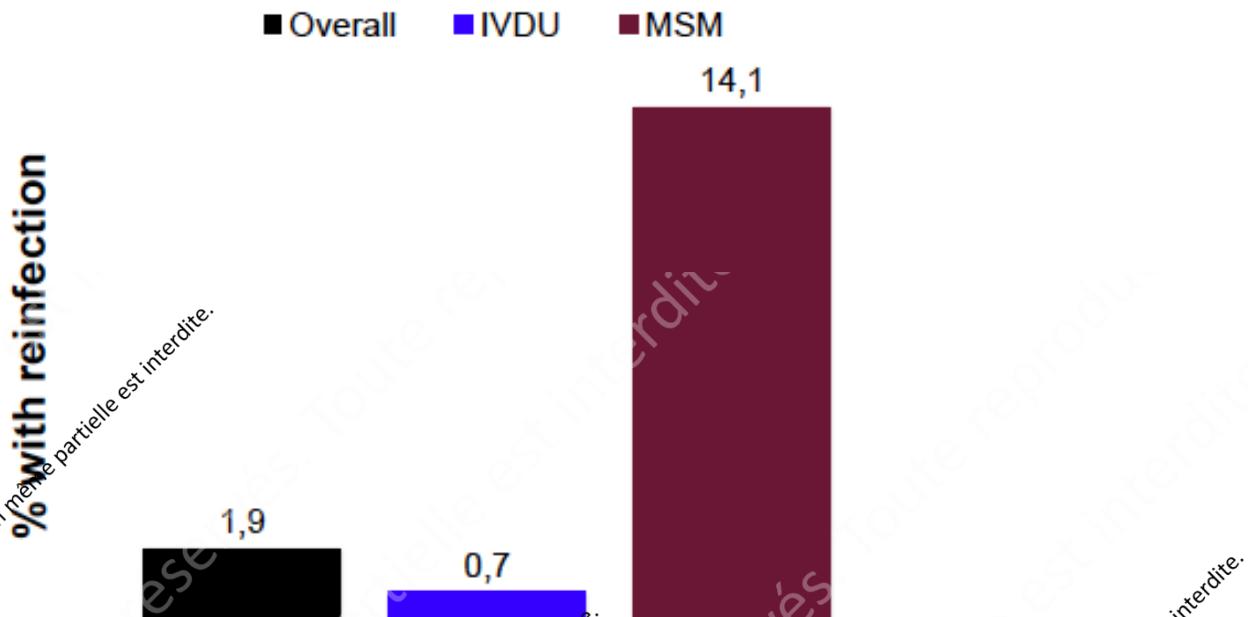


Figure 1: Prevalence of HCV reinfection according to transmission group

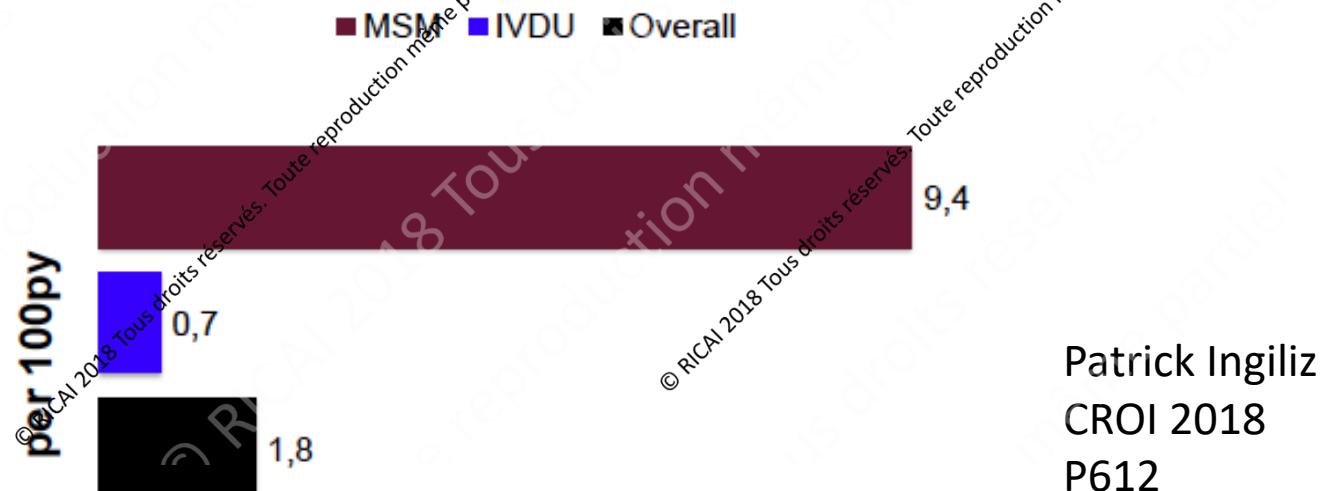


Figure 2: Incidence rate of HCV reinfection according to transmission group

Patrick Ingiliz
CROI 2018
P612



RECOMMANDATIONS :

- 1. Les hépatites aiguës virales C doivent être traitées dès leur diagnostic, sans attendre le passage à la chronicité (AE)**
- 2. Pour traiter l'hépatite aiguë virale C, les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C sont recommandés (AE)**
- 3. La prise en charge des hépatites aiguës virales C doit comprendre des séances d'éducation thérapeutique (AE)**

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Recommendation on Treatment of HCV in Men Who Have Sex With Men (MSM)

RECOMMENDED

RATIN
G

Antiviral treatment for HCV-infected MSM should be coupled with ongoing counseling about the risk of HCV reinfection, and education about methods to reduce HCV reinfection risk after cure.

I, B

Ma i 2018





© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.