

L.E. Lien  
2er trim. 2016  
Trimestriel de l'Association

# Lupus

# LE LIEN

N° 99

20 juin 2016

Avenue des Glycines 9  
1030 Bruxelles

Editeur responsable :  
Bernadette Van Leeuw,  
avenue du Parc 12—  
1340 Ottignies; Mail :  
presidente@lupus.be

N° d'agrément : P900970

Bureau de dépôt : Mont-  
St-Guibert

cotisation 10 euros par  
année au compte :

IBAN :  
BE27 2100 6917 2873

## SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| Editorial                                      | 1         |
| Le chemin parcouru<br>et les raisons d'espérer | 2 -<br>10 |
| Nouvelles d'EULAR<br>2016                      | 11-<br>15 |
| "Boîte à outils anti-<br>lupus"                | 16-<br>19 |
| "Courez avec Andre-<br>as"                     | 20        |

## EDITORIAL

Le vingt-cinquième anniversaire de l'association a été un succès, comme en témoignent les résultats du questionnaire d'évaluation distribué à cette occasion : à la question "les informations dispensées étaient-elles intéressantes", 88% mettent la note maximale. A la question "les informations dispensées étaient-elles compréhensibles", 78% mettent la note maximale : le public étant très varié, on peut imaginer que si les informations avaient été plus basiques, certains les auraient, du coup, trouvées trop simplistes ! Enfin, à la question "quel est votre degré de satisfaction par rapport à l'événement", 92% mettent la note maximale (certains auraient préféré un endroit davantage accessible par les transports en commun).

Plus intéressants encore sont les commentaires, où nombreux sont ceux qui chantent les louanges de tous les orateurs et notamment leur disponibilité durant la pause ou le lunch :

- « Excellent exposé, très clair, parfaitement structuré, admirablement présenté sur un sujet pas simple à traiter. Merci Docteur. »
- « Cette conférence était très

claire et très accessible. J'ai trouvé cela vraiment très intéressant et j'ai appris énormément. Mille mercis ! »

- « Très claire, précise, accessible et hyper intéressante. Vraiment envie d'écouter ! Ce professeur est génial et très compétent. »
- « Excellent comme d'habitude ! »
- « Très intéressant et très convivial ! Les orateurs étaient très intéressants et donnent envie de continuer à avancer. »
- « Etant nouveau membre, je suis on ne peut plus satisfaite. »
- « Conférence très intéressante, possibilité de poser des questions en individuel aux médecins présents (cela a répondu à mes questions). »
- « Je suis très contente et satisfaite de l'événement et d'avoir rencontré des personnes formidables. »

Merci, vos encouragements nous font chaud au cœur !

Dans les prochaines pages, vous pourrez lire le compte-rendu d'une des conférences, ainsi que les dernières nouvelles en provenance du Congrès européen de



Rhumatologie et quelques « outils » pour vivre mieux avec votre lupus.

Plus que jamais, l'image de l'auberge espagnole s'impose à moi : l'association est une auberge espagnole dont la qualité dépend de ce que chacun y amène. Professionnels de santé, organisateurs, participants, membres de l'association, chacun apporte sa contribution et tous ensemble, nous avançons vers un même but : améliorer le futur des personnes atteintes par le lupus.

Bernadette Van Leeuw



Le 25<sup>ème</sup> anniversaire de l'association a été organisé grâce au soutien de Neovacs.



***Dans le cadre du 25ème anniversaire de l'association, le Professeur Frédéric Houssiau nous a présenté une conférence au titre prometteur. En voici le compte-rendu, aimablement corrigé par le conférencier.***

## **Le traitement du lupus : le chemin parcouru et les raisons d'espérer**

### **1. Le chemin parcouru dans la connaissance de la maladie**

Il y a 100 ans, quand on souffrait d'un lupus et que les reins étaient malades, on mourait plus ou moins rapidement : la dialyse n'existait pas, la transplantation rénale non plus et, comme les reins ne parvenaient plus à filtrer l'urine, on mourait d'insuffisance rénale. Quand on pratiquait des autopsies, on voyait que les glomérules (les structures du rein qui sont chargées de filtrer l'urine) étaient remplis de fibrose

(de cicatrices). On constatait donc que les reins étaient atrophiés, mais on ne savait pas pourquoi.

Il y a 50 ans, les pathologistes<sup>1</sup> ont découvert que cette maladie rénale était un problème inflammatoire, en constatant que des anticorps<sup>2</sup> se fixaient sur les reins des personnes atteintes de lupus. On découvrait donc que les reins ne fonctionnaient plus parce qu'ils étaient agressés par des anticorps, mais on ne savait pas comment ces derniers

<sup>1</sup> Les personnes qui analysent les tissus et liquides biologiques, notamment pour connaître l'origine physiopathologique d'une maladie

<sup>2</sup> Protéine complexe impliquée dans l'immunité



étaient produits.

Depuis 30 ans, on connaît beaucoup mieux leur mécanisme de production et on a identifié les acteurs cellulaires et moléculaires responsables de la production de ces fameux auto-anticorps, capables d'agresser directement les glomérules et de provoquer l'inflammation.

Aujourd'hui, la recherche fait encore un pas de plus en amont et étudie les facteurs environnementaux (même si on n'en connaît pas beaucoup dans le lupus) et surtout la génétique, c'est-à-dire les gènes prédisposant au lupus. Il est néanmoins très important de rappeler d'emblée qu'il n'y a pas un seul « gène du lupus », sauf dans des cas tout à fait exceptionnels. En réalité, il y a des dizaines de gènes qui prédisposent au lupus, tous des gènes du système immunitaire, en fait. Les personnes qui ont un lupus, ont donc toute une série de gènes du système immunitaire qui fonctionnent un petit peu mieux que chez la plupart des personnes. C'est logique, parce qu'au cours des années, l'évolution a sélectionné des individus qui étaient capables de se défendre mieux contre les agents pathogènes extérieurs (les microbes, par exemple), mais « l'effet secondaire » de cette évolution, c'est que ces mêmes individus sont aussi plus susceptibles de développer des maladies auto-immunes.

## **2. Le chemin parcouru dans les traitements**

### **a. La cortisone**

La cortisone sauve la vie des patients

dans les formes graves, et même si elle a de nombreux effets secondaires, elle a changé les perspectives dans la maladie lupique. Il est cependant très important d'en diminuer rapidement les doses. Tout récemment, des études ont confirmé que si on sépare les patients qui ont un lupus en deux groupes, le premier groupe réunissant les patients qui reçoivent moins de 4mg de cortisone un an après le début de la maladie, et le deuxième regroupant les patients qui en reçoivent plus de 4mg, les premiers ont beaucoup moins de séquelles dues au traitement : moins d'ostéonécrose, d'ostéoporose, de cataracte... C'est pourquoi il est extrêmement important de diminuer les doses de cortisone le plus rapidement possible.

### **b. Le Plaquenil®**

Ce médicament a été découvert dans les années soixante. Tous les malades qui ont un lupus, doivent prendre du Plaquenil®, sauf s'ils y sont allergiques ou si, de manière prolongée dans le temps, leur lupus est devenu indétectable, notamment par la négativité vérifiée des anticorps antinucléaires. Ce traitement réduit le nombre de poussées et a très peu d'effets secondaires. La recommandation actuelle est de faire un examen ophtalmologique avant de commencer le Plaquenil®. Les cinq années suivantes, les examens ne sont pas nécessaires mais, après cinq ans, il faut aller voir l'ophtalmologue annuellement, pour s'assurer que le médicament n'est pas toxique pour la rétine.

### **c. L'Imuran®**

Est venu ensuite l'Imuran®, dont le

principal intérêt est qu'il permet de prendre moins de cortisone. On pourrait dire que la cortisone est un sprinter (elle agit très rapidement), alors que l'Imuran est un marathonien : il n'agit pas tout de suite, mais on peut l'utiliser sans problème pendant longtemps. Autre intérêt : il peut être utilisé pendant la grossesse. En effet, l'erreur à ne pas commettre durant la grossesse, c'est d'arrêter les médicaments par crainte que le bébé ne soit intoxiqué. Au contraire, à ce moment-là, il faut maintenir le traitement, bien sûr en respectant certaines contre-indications. Mais en ce qui concerne l'Imuran, il peut être utilisé durant la grossesse.

#### d. L'Endoxan®

Après l'Imuran®, l'Endoxan® : il est utilisé dans les formes graves de la maladie (neurologiques, par exemple). Il est très utile mais, malheureusement, il provoque la stérilité à fortes doses. C'est pourquoi il faut donner de petites doses d'Endoxan® (des perfusions de 500 mg), qui ont la même efficacité que les grosses doses données auparavant, mais qui sont moins toxiques pour les ovaires. Ce protocole a été développé aux Cliniques universitaires Saint-Luc et est appelé « Euro-lupus » ; il est de plus en plus utilisé partout dans le monde.

#### d. Le Cellcept®

Le Cellcept® est un médicament formidable dans la néphrite lupique. Mais malheureusement, pour des raisons compliquées, les études ne sont jamais parvenues à montrer son efficacité. Ce médicament n'était donc pas remboursé en Belgique pour le lupus. Il a fallu que les méde-

cins et les associations de patients aillent ensemble voir les cabinets ministériels pour qu'au bout de plusieurs années, son remboursement soit accepté. Sans les patients, ce médicament n'aurait jamais été remboursé parce que, sur le plan scientifique, on ne pouvait soi-disant pas démontrer son efficacité. Cela prouve bien l'importance des associations de patients.

#### e. Le Benlysta®

C'est le premier biomédicament du lupus : il a été efficace dans trois essais cliniques, deux par intraveineuse et un par voie sous-cutanée. On peut espérer qu'il sera également efficace pour le

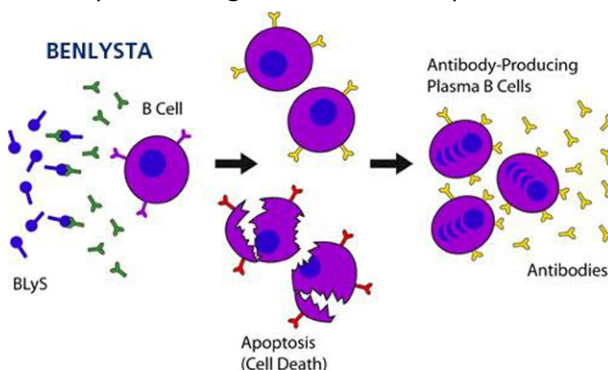


Photo tirée de la [Lupus Encyclopedia](#)

rein. En Belgique, son accessibilité est limitée, parce que ce n'est pas la panacée : tout le monde ne répond pas à ce médicament. En effet, une maladie aussi complexe, aussi variée que le lupus ne peut pas être guérie par un seul médicament. Mais il est très utile pour certains malades.

Même si les traitements du lupus ne sont pas aussi avancés que ceux d'autres maladies rhumatismales inflammatoires, il existe désormais un large choix de molécules pour le traiter. Le paradoxe, c'est



que le choix devient parfois difficile ! Les médecins doivent donc discuter, avec les patients, des avantages et inconvénients des traitements et ensemble, déterminer le traitement à choisir. L'approche actuelle est en effet une approche « par essais et erreurs » : tous les patients ne répondent pas à un traitement donné et on ne peut pas prédire à priori qui va répondre ou qui ne va pas répondre au traitement.

### 3. Le chemin parcouru dans le choix de la cible

Dans toutes les pathologies inflammatoires se dégage une tendance très à la mode, mais très pertinente qui consiste à définir la cible. On appelle cela « Treat-to-target », et cela veut dire « traiter pour atteindre la cible qu'on se fixe à priori ». C'est très facile dans le cas du diabète (il faut avoir moins de 7% d'hémoglobine glyquée) ou de l'hypertension artérielle (la cible est 13/8).

C'est déjà un peu plus compliqué pour l'arthrite rhumatoïde, mais en ce qui concerne le lupus, c'est un casse-tête : comment mettre dans une seule équation et dans un seul index la complexité d'une maladie aussi polymorphe ! Il faut donc s'occuper d'une seule « forme de lupus » à la fois. Concernant la néphrite lupique, il existe néanmoins des données de laboratoire (créatinine, protéinurie), qui sont plus faciles à analyser.

On peut choisir les cibles en fonction des anticorps, des signatures moléculaires et des organes atteints.

#### a. Choix en fonction des anticorps

Les malades qui sont porteurs d'anticorps anti-ADN par exemple, sont souvent atteints aux reins : on va donc leur donner un traitement qui cible le rein. Par contre, d'autres patients ont des anticorps dirigés contre des molécules un peu complexes (les phospholipides) qui sont à la surface notamment des cellules des vaisseaux et des plaquettes. Ces anticorps peuvent provoquer des caillots sanguins. Ces patients vont recevoir un traitement différent : de l'aspirine ou des anti-coagulants. Aujourd'hui, on cible donc notamment le traitement en fonction des anticorps qui sont présents dans le sérum des patients lupiques.

#### b. Choix en fonction des signatures moléculaires

Demain, on pourra aller plus loin et traiter le lupus en fonction de ce qu'on appelle les signatures moléculaires. En effet, par rapport au sang de tout un chacun, le sang de la plupart des patients atteints de lupus contient un nombre plus important de gènes qui dépendent d'une molécule particulière, l'interféron, molécule qui joue un rôle important dans le lupus. Il est donc logique de développer des traitements qui ciblent l'interféron. Néanmoins, 30% des patients qui ont un lupus avéré, tout à fait



semblable cliniquement aux autres, n'ont pas la « signature interféron ». Il ne servira donc à rien de leur donner un médicament qui va bloquer l'interféron. Voilà ce qu'on appelle la médecine précise (les anglais parlent de « personalized medicine ») : on donne le bon traitement au bon patient en fonction des anticorps ou en fonction de la signature moléculaire.

Par ailleurs, de nombreuses hormones du système immunitaire, qu'on appelle cytokines, sont impliquées dans le lupus. Si donc on peut déterminer la « signature moléculaire » d'un patient, on peut sélectionner son traitement en fonction de cette signature, au lieu de traiter « par essais et erreurs » comme c'est encore le cas actuellement.

Un exemple : on peut injecter de l'interféron un peu modifié à des patients. Leur système immunitaire réagit et produit ses propres anticorps contre cet interféron qui (pour rappel) est impliqué dans le lupus. Or, les malades qui font le plus d'anticorps, sont précisément ceux qui ont le plus d'interféron ! C'est donc vraiment de la médecine personnalisée puisqu'on va donner un traitement qui sera efficace chez les patients qui en ont le plus besoin.

Autre exemple : on a développé un traitement par anticorps monoclonal, qui bloque les récepteurs des interférons et qui empêche leur action. Ce médicament, non encore commercialisé, sera sans doute la prochaine molécule labellisée dans le lupus. Elle a montré son efficacité dans les essais cliniques et, ce qui est intéressant, c'est que si on sépare les patients qui ont cette signature interféron de ceux qui n'en ont pas, le

nombre de patients qui réagit au traitement passe de 13 % à 35 %.

### **c. Choix en fonction de l'organe atteint**

La cible dépend aussi de l'organe atteint. Dans la néphrite lupique, la valeur de la protéinurie après la première année du traitement permet de prédire si, au bout de dix ans, les patients auront une fonction rénale sauvegardée ou non. Les patients dont la protéinurie diminue très rapidement au cours de la première année de traitement, ont beaucoup moins de risques d'avoir une légère insuffisance rénale au bout de dix ans. Plus précisément, les patients qui ont une protéinurie de 0,7 à 0,8 grammes par 24 heures au bout d'un an, ont 94% de chances d'avoir une fonction rénale normale au bout de sept ans. Et les patients qui n'ont pas atteint cette cible vont peut-être devoir passer à un autre traitement.

## **4. Les raisons d'espérer**

### **a. Le repositionnement des molécules existantes**

Le rituximab, commercialisé sous le nom de MabThera®, est une molécule extrêmement intéressante dans le lupus. Tout montre que cette molécule doit fonctionner, et pourtant, jusqu'à présent, son efficacité n'a pas été prouvée, peut-être parce qu'on n'a pas bien étudié la molécule. Il est donc intéressant de repositionner cette molécule dans un nouvel essai clinique et c'est ce que le Professeur Houssiau coordonne au niveau européen dans un essai clinique appelé RING. Cet essai s'adresse



aux patients réfractaires qui ont déjà reçu du Cellcept®, de l'Imuran®, de l'Endoxan®, de la cortisone et dont la maladie reste quand même active. Le rituximab n'est peut-être pas nécessaire pour tous les patients, mais RING va déterminer s'il est utile pour les patients réfractaires au traitement standard.

#### **b. La combinaison des traitements existants**

Combiner les traitements doit se faire de façon très prudente, parce que si on augmente l'efficacité du traitement, on risque aussi d'en augmenter la toxicité. Mais c'est parfois intéressant de le faire, comme par exemple, dans la néphrite lupique : une étude clinique a montré que si on donne un traitement standard, en l'occurrence de l'Endoxan®, seuls 25% des malades répondent au traitement. Par contre, si on ajoute à l'Endoxan®, du Tacrolimus®, un traitement peu utilisé dans le lupus, mais employé depuis très longtemps dans la transplantation, on passe de 25 % à 45 % de réponse. Cette étude doit encore être confirmée et il y a un certain prix à payer pour cela, mais une des voies d'avenir serait peut-être de combiner les traitements.

#### **c. Les biothérapies**

De nombreuses nouvelles molécules sont testées aujourd'hui dans le lupus. Demain, les médecins auront probablement à leur disposition une dizaine de molécules, comme c'est le cas pour la polyarthrite. Le seul médicament commercialisé aujourd'hui est le Benlysta®, le prochain sera sans doute le médicament qui bloque le récepteur des interférons. Mais d'autres médicaments arri-

vent, de la même famille ou dans d'autres classes thérapeutiques.

#### **d. Les traitements qui viennent d'autres disciplines de la médecine**

La lumière peut venir d'ailleurs et les progrès en médecine rebondissent souvent d'une manière ou d'une autre sur le patient lupique. Parfois, c'est un traitement utilisé dans d'autres maladies, auquel on ne songe pas d'emblée, qui s'avère finalement utile pour le lupus.

Par exemple, il a été démontré que la metformine (Glucophage®), qui est utilisée dans le diabète, a un intérêt pour les souris qui ont un gène un peu particulier qui leur fait développer un lupus. Les lymphocytes sont des cellules qui travaillent beaucoup, aussi ont-ils besoin de beaucoup d'énergie et de glucose. Comme la metformine agit en inhibant la production d'énergie, lorsqu'on donne cette molécule à des souris, on peut bloquer le lupus. Attention, cela ne veut pas dire qu'il faut prendre du Glucophage® pour traiter le lupus, mais cela illustre que la lumière peut venir d'ailleurs.

Autre exemple, l'arsenic. On en parlait déjà en 2006, mais il revient à la mode. L'arsenic est un grand poison, mais aussi un traitement miraculeux pour une forme particulière de leucémie. Le trioxyde d'arsenic est utile dans une forme particulière de leucémie où deux gènes s'associent et forment une nouvelle molécule, ce qui provoque l'emballlement des lymphocytes et la



leucémie. Or, le trioxyde d'arsenic fait en sorte que cette protéine soit éliminée de l'organisme, ce qui induit la guérison. Certains chercheurs ont alors pensé que cette molécule avait peut-être un effet sur le système immunitaire, puisque ce qui se passe en hématologie ou en oncologie, est souvent aussi d'application au niveau des maladies auto-immunes. Ils ont donc injecté de l'arsenic à des souris lupiques et les souris ont guéri. Une petite société française a d'ailleurs commencé un essai clinique avec le trioxyde d'arsenic, sur une vingtaine de patients.

#### e. Traiter la fibrose<sup>3</sup>

On peut désormais très bien soigner l'inflammation, mais pas encore la fibrose, les cicatrices. Quand on a une cicatrice, il est très difficile de l'enlever. Néanmoins, on a aujourd'hui des molécules, des anticorps monoclonaux à injecter, qui bloquent une cytokine, une hormone du système immunitaire, très importante dans la fibrose. Cette molécule est testée dans les maladies rénales, mais pourrait également être utilisée dans bien d'autres domaines.

#### f. Attaquer le lupus là où il se trouve

Même s'il semble avoir disparu, le lupus reste présent dans le corps. En fait, il se « cache » dans la moelle osseuse, dans les « plasma cells. » Ce sont des lymphocytes B, très importants pour la mémoire du système immunitaire. Par exemple, après vaccination contre le tétanos, quelques lymphocytes B garderont en mémoire le fait qu'ils ont reconnu un antigène du tétanos, avant d'aller se cacher dans des niches très particulières de la moelle. En cas de contamination par le tétanos, ces cellules se réveillent

et sortent des niches pour attaquer le tétanos.

Il se passe exactement la même chose avec le lupus : celui-ci « se cache » également dans des niches très particulières. C'est important de le savoir parce qu'aujourd'hui, les traitements peuvent bombarder très efficacement toutes les cellules immunitaires avant qu'elles n'arrivent dans ces niches, mais une fois qu'elles sont protégées dans ces niches, on n'a pas vraiment de moyens efficaces pour les bombarder. Dans le cas du vaccin, ce système est très utile puisqu'il faut garder la mémoire du système immunitaire. Par contre, si le lymphocyte en question fait des auto-anticorps qui sont responsables d'une maladie auto-immune, cela explique les récurrences de la maladie, parfois même dix à quinze ans après. On cherche donc des médicaments qui vont cibler ces cellules particulières « cachées » dans la moelle osseuse.

#### 5. Le chemin parcouru dans les relations avec les patients

Tenir compte des patients est très important. On entend souvent dire : « Mon docteur dit que je vais parfaitement bien, mais moi, je me sens tellement mal ! » Souvent, le médecin a une



<sup>3</sup> La fibrose ou sclérose, survient à la suite d'une destruction importante de tissus ou après une inflammation, à un endroit où les tissus ne se régénèrent pas.





oreille très sélective quand il entend cela parce que cette situation heurte sa compréhension de la maladie. Or, on ne soigne pas des malades pour qu'ils aient des résultats sanguins normaux, mais pour qu'ils se sentent bien.

#### a. La fatigue

La fatigue reste un problème dans le lupus, sans qu'on puisse l'expliquer. Il faut bien sûr éliminer une éventuelle carence en fer, un problème de thyroïde, une carence en magnésium, en vitamines... mais souvent on n'a pas d'explication à la fatigue, bien que les personnes continuent à s'en plaindre. On dit parfois que la fatigue est psychologique ou qu'elle provient du « simple » fait d'avoir une maladie chronique.

Quelle que soit son origine, une chose est certaine : la bonne solution contre la fatigue qui ne disparaît pas quand la maladie est inactive, c'est l'exercice physique. L'association Lupus a d'ailleurs sponsorisé une personne qui a conçu et proposé un programme d'exercices pour les patients atteints de lupus. Cela peut paraître paradoxal de dire à un patient qu'il doit faire de l'exercice physique, alors qu'il est fatigué toute la journée et qu'il ne sait même pas gérer ses activités de base ! Or, si un marathonien peut courir 42 kilomètres, c'est parce qu'il libère des endorphines, ce qui fait qu'après un entraînement régulier, il parvient à faire ce qu'il n'aurait jamais pu faire sans entraînement. C'est la même chose pour le lupus : avec un entraînement régulier, les patients parviennent à récupérer largement leur forme physique.

Aux Cliniques Saint-Luc, on a réalisé une étude « lupus et fatigue » où on a divisé les patients qui se sentaient fatigués en

trois groupes : un groupe qui ne voulait pas faire d'exercices, un autre qui suivait un programme d'exercices à la maison et un troisième qui faisait des exercices supervisés par une kiné des Cliniques. Au bout de quelques semaines, on a constaté que ceux qui n'avaient pas fait d'exercices étaient toujours aussi fatigués, tandis que les deux autres groupes, peu importe qu'ils fassent leurs exercices en clinique ou chez eux, étaient moins fatigués. Bien sûr, certaines personnes sont handicapées sur le plan locomoteur, mais pour les autres, l'exercice physique permet réellement de mieux gérer la fatigue.

#### b. L'adhérence au traitement

Ce qui préoccupe également les patients, c'est qu'ils prennent un grand nombre de médicaments et qu'ils ont peur des effets secondaires. Une jeune femme de vingt ans qui a une néphrite lupique va prendre sans doute entre quinze et vingt pilules par jour et risque d'être tentée de les arrêter prématurément. Il est donc important de dire aux patients que la première cause, la deuxième cause et la troisième cause de non-réponse aux traitements, c'est le fait de ne pas prendre les médicaments prescrits.

Ce n'est d'ailleurs pas propre au lupus. Seuls 50 % des malades hypertendus prennent leur traitement et la même proportion prend son traitement pour l'ostéoporose. Au début du traitement, il est donc important d'établir un plan thérapeutique avec le patient et de le prévenir qu'au bout d'un mois, les doses ou le nombre de



gélules va diminuer et qu'il ne prendra pas toute sa vie le même nombre de médicaments. Si on ne fait pas cela, le patient risque d'abandonner les traitements.

#### **b. L'occupation professionnelle**

Dans toutes les maladies chroniques, un certain nombre de personnes perdent leur travail à cause de la maladie et des traitements qu'ils ont subis. Aux Cliniques Saint-Luc, une enquête a montré qu'environ 40 % des personnes atteintes de lupus n'avaient pas d'occupation professionnelle. Ces patients sont un peu plus malades que les autres, ils sont un peu plus âgés, ils ont plus de dommage chronique et ont été plus souvent hospitalisés dans les cinq dernières années.

Ce qui est très intéressant, c'est que, d'après l'étude, les patients ont plus de chances d'avoir du travail malgré la maladie lupique s'ils ont fait des études post-secondaires (un baccalauréat, une haute école...). Cette étude prouve donc que lorsqu'on a une maladie chronique en

général et un lupus en particulier, c'est parfois par les études qu'on peut s'en sortir, parce que ça donne une plus grande chance d'avoir accès au travail.

#### **Conclusion**

Il y a vingt-cinq ans, on n'aurait pas eu l'idée de s'intéresser à la qualité de vie des patients, à leur fatigue, à leur accès au travail, parce que bien des personnes mourraient encore de la maladie et qu'on s'occupait avant tout de leur survie. Aujourd'hui que certaines choses sont résolues, on se préoccupe de ces questions et c'est extrêmement important.

Pour terminer, une citation de Voltaire : « la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit ». Cela ne s'applique plus aujourd'hui au lupus.



De gauche à droite : les Professeurs Houssiau et Goldman, le Docteur André



***Y a-t-il eu des avancées dans le lupus? (Ce texte a été rédigé par le Docteur Pascale Cortvriendt d'après le rapport du Pr Hachulla du CHRU de Lille pour [rhumato.net](http://rhumato.net))***

## **Nouvelles encore chaudes de l'EULAR 2016**

Le congrès de l'EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 s'est déroulé du 8 au 11 juin à Londres. Réunissant, entre autres, tous les spécialistes européens du lupus, ce congrès se tient chaque année dans une ville européenne différente.

Au niveau des avancées dans le lupus, cette année ne fut pas un grand cru. Il y a eu peu de communications importantes et pertinentes. On retiendra cependant 3 points :

- 1) L'importance du suivi gynécologique de la patiente lupique.
- 2) La compréhension de l'activation des macrophages dans un certain pourcentage de lupus.
- 3) Le passage d'une nouvelle biothérapie, l'anifrolumab, de la phase II en phase III d'essai clinique.

### **1) L'importance du suivi gynécologique chez la patiente lupique**

Les résultats d'une étude suédoise faite sur 4550 patientes lupiques, comparées à 28.000 femmes non atteintes de lupus, ont montré que le risque de dysplasie (voir ci-dessous) et de cancer du col était nettement augmenté chez la femme lupique (de 1,52 lorsqu'elle est sous plaquenil, et de 2,72, lorsqu'elle est sous immunosuppresseurs) d'où l'importance de faire un frottis cervical utérin avec recherche de papillomavirus tous les ans chez les femmes lupiques en âge de procréer.

### **a. Définition**

La dysplasie du col utérin est une transformation des cellules du col de l'utérus. Sa définition est une définition histologique (étude des cellules au microscope), se basant sur l'analyse d'un fragment de biopsie du col utérin (Système Bethesda 2001).

Le col de l'utérus correspond au segment le plus bas de l'utérus. Sa partie superficielle se trouve au fond du vagin. Au niveau du col de l'utérus, deux tissus différents se rejoignent. Le tissu qui recouvre la partie externe constitue l'épithélium malpighien exocervical. Le tissu qui recouvre la partie interne constitue l'épithélium glandulaire endocervical. La « zone de jonction » ou « zone de transformation » constitue la frontière entre ces deux épithéliums.

C'est dans cette zone que les cellules du col utérin peuvent se transformer et constituer une dysplasie.

La dysplasie du col utérin peut être également nommée « lésion malpighienne intra épithéliale » ou « néoplasie cervicale intra épithéliale » (CIN).

### **b. Fréquence**

On retrouve une dysplasie du col utérin chez 1 à 5 % des femmes dans la population générale. Elle concerne essentiellement les femmes jeunes, âgées de 25 à 35 ans.

On estime que chaque année apparaissent environ 69 000 nouveaux cas de dysplasie de bas grade (voir plus loin) et 15 000 cas de dysplasie de haut grade en France.

### c. Dépistage

Une dysplasie ne présente aucun symptôme. La dysplasie du col utérin n'est pas visible à l'œil nu. Elle n'est visible qu'au microscope. Le dépistage se fait par la réalisation annuelle d'un frottis cervico-vaginal par le médecin traitant ou par un gynécologue.

5 % des frottis réalisés dans la population générale, s'avèrent « anormaux », évocateurs d'une dysplasie de bas grade, d'une dysplasie de haut grade, ou plus rarement, d'autres types de lésions. La patiente est alors convoquée pour un examen plus approfondi du col utérin, appelé « colposcopie » : cet examen consiste en l'examen du col utérin à l'aide d'une loupe grossissante et en la réalisation d'une biopsie.

Le prélèvement est ensuite acheminé au laboratoire pour être analysé au microscope par le médecin anatomopathologiste.

Il peut s'avérer normal ou confirmer la présence d'une dysplasie.



Le résultat est obtenu en 1 à 2 semaines. Il est transmis à la patiente par

courrier et oralement, lors d'une consultation gynécologique.

### d. Facteurs favorisants

Plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue d'une dysplasie du col utérin :

- une infection génitale par un virus appelé Human Papilloma Virus (HPV),

passée souvent inaperçue ;

- des microtraumatismes du col utérin favorisés par de nombreux accouchements ;
- le tabagisme ;
- une infection génitale par l'herpès virus.

### e. Description

Le médecin anatomopathologiste qui interprète le frottis au microscope, évoque une dysplasie lorsqu'il constate :

- une désorganisation de l'architecture des cellules recouvrant le col de l'utérus ;
- une multiplication accélérée de ces cellules prenant un aspect « atypique » ;
- un aspect « atypique » des noyaux cellulaires.

En fonction de la profondeur de la transformation des tissus recouvrant le col de l'utérus, on parle de dysplasie de « bas grade », la plus superficielle, ou de dysplasie de « haut grade », la plus profonde. Cette dernière correspond à un état précancéreux du col de l'utérus. En l'absence de traitement adéquat, ces lésions peuvent évoluer après plusieurs années vers un cancer. Le dépistage et le traitement de ces lésions a permis de réduire le nombre de cancers du col de l'utérus.

### f. Evolution

Une dysplasie de bas grade régresse spontanément sans traitement, dans 50 à 60 % des cas, dans un délai de 1 à 2 ans. Dans 35 % des cas, elle évolue vers la persistance et, plus rarement (2 à 12 % des cas), elle évolue vers une dysplasie de haut grade ou vers un cancer invasif (0,1 à 0,2 % des cas).



Les dysplasies de haut grade évoluent dans environ 60 % des cas vers un cancer du col de l'utérus en l'absence de traitement, et cela dans un délai moyen de 10 ans.

#### **g. Faut-il examiner le partenaire ?**

L'examen du partenaire est la plupart du temps inutile. Les lésions chez l'homme sont beaucoup plus rares. Elles se manifestent par des excroissances sur le gland, le prépuce ou sur la verge. En cas de lésions visibles, ou si simplement le couple le souhaite, un examen par un urologue ou un gynécologue est proposé.

#### **h. Faut-il avoir des rapports sexuels protégés par préservatifs ?**

Bien que cette affection soit sexuellement transmissible, la protection contre la transmission du virus HPV par préservatifs n'est pas spécialement recommandée en cas de dysplasie :

- Le partenaire masculin peut être déjà porteur du virus ;
- Le préservatif n'empêche pas la transmission du virus car il peut être transmis par contact en dehors des zones de frottement ;
- La protection par préservatifs ne diminue pas le taux de récurrence des dysplasies ;
- Notons que la protection par préservatifs est tout de même fortement recommandée afin de réduire le risque de transmission du virus du SIDA ou d'autres infections sexuellement transmissibles.

#### **i. Dysplasie et grossesse**

Le frottis cervico-vaginal fait partie des examens systématiques de début de grossesse, lorsque celui-ci n'a pas été réalisé dans les deux précédentes années. Sa réalisation peut donc aboutir à la découverte d'une dysplasie pendant la grossesse. Les dysplasies n'ont aucun retentissement sur l'évolution de la grossesse et sur la santé du nouveau-né. En l'absence de signes évocateurs de cancer, un traitement pendant la grossesse n'est pas justifié.

Une colposcopie et une biopsie peuvent être pratiquées pendant la grossesse. La découverte d'une dysplasie de bas grade ou de haut grade en début de grossesse implique la réalisation d'un frottis et d'une colposcopie complémentaires à 6 mois de grossesse afin d'évaluer l'évolution des lésions. L'accouchement par les voies naturelles est possible.

Un autre contrôle est effectué 3 mois après l'accouchement afin de décider de la nécessité d'un traitement.

La plupart des lésions de bas grade disparaissent spontanément après l'accouchement. La plupart des lésions de haut grade persistent et nécessitent alors un traitement adapté.

#### **j. Traitement**

##### **Dysplasie de bas grade :**

Le traitement d'une dysplasie de bas grade dépend tout d'abord de la concordance entre les 3 examens pratiqués : frottis, colposcopie et biopsie. Lorsque les



trois examens sont concordants et en faveur d'une lésion de bas grade, dont la surface est limitée et avec une « zone de jonction » parfaitement bien visible, le CNGOF (décembre 2007) recommande de traiter par vaporisation laser si les lésions persistent pendant au moins 18 mois. Le traitement par laser est totalement indolore. Il se fait habituellement sans anesthésie.

Lorsque toutes les conditions initiales ne sont pas remplies, un traitement par une « conisation » s'impose.

#### **Dysplasie de haut grade :**

Les dysplasies de haut grade nécessitent toujours un traitement. Elles nécessitent une intervention chirurgicale. L'intervention consiste à enlever une petite zone du col de l'utérus (conisation). Elle s'effectue souvent sous anesthésie générale.

Différentes techniques de conisation existent. Le choix de la technique dépend de l'étendue de la lésion, de son aspect colposcopique et des habitudes du chirurgien.

#### **k. Surveillance**

Après l'opération, la surveillance est fondamentale. Il existe 10 % de récurrences au bout de 10 ans. Une récurrence peut également évoluer vers le cancer du col utérin.

Les facteurs qui favorisent la survenue d'une récurrence sont les suivants :

- Statut des marges de résection (passage « in sano » ou « non in sano ») ;
- Age de la patiente ;
- Post-ménopause ;

- Caractéristiques de la lésion traitée (sévérité, siège endocervical, étendue) ;
- Persistance d'une infection à HPV.

Des contrôles rapprochés sont indispensables la première année (à 3 mois, à 6 mois puis à 1 an). Ces contrôles reposent sur l'association frottis-cervico-vaginal, colposcopie et typage viral.

Si tous ces examens sont normaux, la patiente reprend un rythme de suivi annuel par frottis. (cfr : [www.docteur-benchimol.com](http://www.docteur-benchimol.com))

#### **2) L'activation de la voie des macrophages dans certains lupus.**

Le macrophage (globule blanc) est une cellule immunitaire de grande taille que l'on trouve dans les régions du corps susceptibles d'être plus fréquemment en contact avec des agents pathogènes (poumons, foie) ou des débris cellulaires. Il a la propriété d'absorber et de détruire de grosses particules, comme une cellule abîmée, ou âgée, mais aussi des éléments étrangers (bactéries, virus, champignons, etc.) par un procédé appelé phagocytose. Il favorise aussi la sécrétion de certaines cytokines et stimule l'activité d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes.

Ce syndrome d'activation des macrophages est inaugural dans 44% des cas de lupus. Il est aussi, dans un cas sur deux, précédé d'un épisode infectieux (la procalcitonine dans le sang est élevée dans 85% des cas).

<sup>13</sup> voir article scientifique, page 14



Les symptômes sont dans 100% une fièvre élevée ainsi qu'une augmentation de la rate (splénomégalie) dans 50 % des cas.

La prise de sang est caractérisée par un syndrome inflammatoire dissocié, avec une CRP élevée concomitante, avec une baisse du fibrinogène, on trouve aussi une thrombopénie (baisse des plaquettes) dans 90 % des cas, une neutropénie dans 65% des cas et une anémie dans 45 % des cas.

Les complications de ce syndrome sont les atteintes viscérales (cœur, poumon, pancréas et système nerveux central). Ce syndrome peut amener une défaillance viscérale multiple avec un sur-risque de mortalité.

Le traitement est donc une urgence thérapeutique. Elle consiste en une base de corticoïdes (par perfusion) qui doit être associée avec de la cyclophosphamide (Endoxan®), du MMF, de l'Etoposide ou du rituximab selon la gravité et le type d'atteinte. Les corticoïdes seuls ne sont en effet pas suffisants.

***Et nous terminons par une note plus optimiste en mentionnant un nouveau traitement qui semble très prometteur.***

### 3) L'Anifrolumab

Elle fait partie des biothérapies, nouvelles thérapeutiques amorcées depuis une dizaine d'années. Cette molécule est actuellement en phase II d'essai

clinique. Elle va bloquer les récepteurs des interférons de type I ce qui semble plus efficace que le blocage des différents type d'interférons. Cette approche dans le lupus n'est pas nouvelle, c'est le fait de bloquer le récepteur qui est novateur.

Les résultats ont été affinés par rapport à ceux présentés à l'ACR (American College of Rheumatology) l'année passée. Ils confirment l'efficacité de la molécule, qui est très bien tolérée surtout à la dose plus faible qui a été essayée (300 mg par rapport à 1000 mg). D'autre part, le risque infectieux ne semble pas trop important par rapport à ce que l'on pouvait craindre. Il y a néanmoins un peu plus de poussées d'herpès et une fréquence de 2 à 3 fois plus élevée de développer une grippe, d'où l'importance encore plus grande des vaccins dans la prévention. Vu les bons résultats, ce médicament va passer en phase III d'essai clinique et sera peut-être assez rapidement sur le marché.



**Les pages qui suivent sont inspirés de courts articles rédigés par le Docteur Donald Thomas, l'auteur de « The Lupus encyclopedia : a Comprehensive Guide for Patients and Families (A Johns Hopkins Press Health Book)**

## Pour enrichir votre « boîte à outils anti-lupus »

### 1) Alimentation et lupus

Il n'y a pas un seul régime parfait pour les personnes atteintes de lupus et aucune étude d'envergure n'a pu prouver qu'un régime était meilleur qu'un autre. Néanmoins, on peut tirer quelques indications de petites études réalisées sur des humains, ou d'études conduites sur des animaux.

- Les acides gras Oméga3 réduisent l'inflammation et quelques études ont montré des résultats positifs chez les humains, ainsi que chez les rats atteints de lupus.
- Une étude a montré des effets bénéfiques de la consommation journalière d'une cuillère à soupe et demie d'huile d'olive (qui est une source saine de matières grasses)
- Il est important de consommer de la nourriture riche en vitamine D, souvent bien nécessaire aux personnes atteintes de lupus (saumon, maquereau, yaourts, œufs). L'huile de foie de morue en a la plus grande quantité, mais n'est pas agréable à ingérer.

Malheureusement, trop de personnes se contentent de prendre des médicaments et ignorent les conseils sur la nourriture et l'exercice physique... Ce sont certainement les composantes du traitement les plus difficiles à respecter bien qu'elles soient extrêmement importantes, surtout si on a été traité par stéroïdes...

### 2) Compléments alimentaires et lupus

Les patients se posent bien des questions sur les compléments alimentaires. Aucun d'entre eux n'a été étudié de manière adéquate dans le lupus. On n'a pas pu prouver qu'ils avaient un bénéfice quelconque... mais on n'a pas pu prouver qu'ils n'en avaient pas. Il faut néanmoins prendre garde au battage médiatique autour de ces produits : les producteurs proclament souvent que leur produit est extrêmement efficace, bien qu'il n'y ait aucune preuve médicale qu'il aide quelque type d'arthrite que ce soit.

Plutôt que d'acheter ces suppléments, il est donc bien préférable de dépenser votre argent pour de la nourriture saine et équilibrée, qui contienne notamment des acides gras Omega3 (noix, poisson, tofu, graines de lin) ou de vous offrir un abonnement à un club de sport et de vous y rendre cinq fois par semaine, ou de mettre suffisamment de crème solaire, ou de prendre de la vitamine D et vos médicaments... N'achetez ces suppléments que si vous avez beaucoup trop d'argent !





Même si les acides gras Omega 3 présents dans la nourriture sont bénéfiques, de nombreuses études ont montré que les compléments alimentaires à base d'oméga 3 (capsules ou à boire) n'apportent aucun bénéfice. Une nourriture saine offre bien mieux que ce que des compléments alimentaires peuvent offrir.

Jusqu'à présent, les seuls compléments qui ont montré une réelle efficacité dans le lupus, c'est la vitamine D et les suppléments de calcium, en prévention des fractures dues à l'ostéoporose.

### 3) Alcool et lupus

Première chose à rappeler : si votre médecin vous a conseillé de ne pas boire d'alcool, il faut évidemment suivre son conseil. Cet article présente les recommandations générales concernant le lupus et l'alcool, mais l'avis de votre docteur prime sur toute considération générale !

Tout d'abord il vaut mieux modérer fortement ou éviter l'alcool si, outre votre lupus, vous êtes dans une des situations suivantes :

- Vous prenez des médicaments qui peuvent provoquer des interactions avec l'alcool, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du méthotrexate, des antidouleurs, des antidépresseurs,
- Vous avez une pathologie qui peut être aggravée par l'alcool : maladie hépatique (du foie), ulcère de l'estomac, reflux gastro-œsophagien, insomnie, dépression, troubles anxieux ou bipolaires,

- Vous avez un risque familial de cancer du sein,
- Vous avez un risque accru de dépendance à l'alcool.

Ceci dit, peut-on boire de l'alcool quand on est atteint de lupus ?

Il est étonnant de constater le nombre impressionnant d'études réalisées sur les liens entre alcool et santé. L'alcool semble être bénéfique pour la santé à petites doses et nocif à doses élevée.

A petites doses, il diminue le cholestérol total, augmente le « bon » cholestérol, diminue les événements cardiovasculaires comme les crises cardiaques (première cause de décès chez les patients lupiques) et diminue même les taux de cancer. On constate moins d'ostéoporose parmi ceux qui boivent de petites quantités d'alcool, comparés à ceux qui n'en boivent pas. Tous les types d'alcool sont reliés à un risque moindre au niveau cardiovasculaire ou d'ostéoporose. Le vin rouge semble être le meilleur pour ses propriétés anti-inflammatoires et « anti-cancer ».

A hautes doses, l'alcool provoque bien sûr une dépendance, mais aussi des fractures osseuses dues à l'ostéoporose, des lésions au foie, au cœur, au cerveau, au système nerveux...

Parmi les nombreuses études réalisées sur lupus et alcool, aucune ne montre un risque



accru de développer un lupus ou de faire une poussée de lupus à cause de l'alcool. Quelques études ont montré soit un risque moins élevé de développer un lupus, soit un risque équivalent. La question n'est donc pas encore tranchée.

Ceci dit, que veut-on dire par petites doses d'alcool ? Pour une femme ou un homme âgé de plus de 65 ans, ceci équivaut à 15 centilitres de vin (attention, on sous-estime souvent la quantité de vin contenue dans un verre) ou 35 centilitres de bière ou 10 centilitres de porto, sherry ou autres ou encore 4 centilitres de liqueur.

Les hommes âgés de moins de 65 ans peuvent doubler les quantités.

Enfin, vous ne pouvez pas compenser les jours où vous buvez trop par des jours d'abstinence. 30 centilitres de vin en une soirée, c'est trop. Par contre, 15 centilitres le samedi soir et la même quantité le dimanche, soir, c'est parfait.

#### □ 4) Exercice physique et lupus

L'exercice physique est essentiel. C'est un facteur clé pour vivre bien et longtemps, qu'on ait un lupus ou qu'on n'en ait pas.

On a pu démontrer à de multiples reprises que le simple fait de pratiquer une activité physique influence positivement certains

des problèmes qui empoisonnent le plus la vie des personnes atteintes de lupus, notamment les problèmes de mémoire, la dépression, la mortalité prématurée à cause des crises cardiaques et des attaques cérébrales, ainsi que la prise de poids.

Nous savons par exemple que les crises cardiaques et les attaques cérébrales sont la première cause de mortalité chez les personnes atteintes de lupus. Vous pouvez penser : « Et alors ? C'est la première cause de décès pour tout le monde ! ». La triste réalité, c'est que ces problèmes arrivent en moyenne dix ans plus tôt chez les personnes atteintes de lupus que dans la population générale. Or, un facteur de risque important pour ces problèmes, c'est le « mauvais » cholestérol et jusqu'à présent, la meilleure manière d'aider à combattre ces problèmes cardiaques causés par le cholestérol chez les patients atteints de lupus, c'est de pratiquer régulièrement une activité physique.

Mais ce n'est pas tout : on a pu également démontrer d'autres effets bénéfiques de l'activité physique chez les personnes atteintes de lupus : diminution de la pression artérielle, amélioration des taux de sucre dans le sang, amélioration de la qualité du sommeil, amélioration du niveau d'énergie, diminution de l'anxiété, augmentation de l'estime de soi, du sentiment de bien-être... et par-dessus tout : amélioration de la qualité de vie.

Tout le monde peut pratiquer une activité physique. Même une personne presque paralysée par une attaque cérébrale et clouée au lit peut le faire. Bien sûr, les



exercices que fera cette personne seront complètement différents de ceux faits dans une salle de sport. Cependant, comme l'activité physique représente tout mouvement du corps destiné à augmenter la force musculaire, la forme cardiovasculaire, la mobilité et le fonctionnement corporel... chacun peut s'exercer, d'une certaine manière !

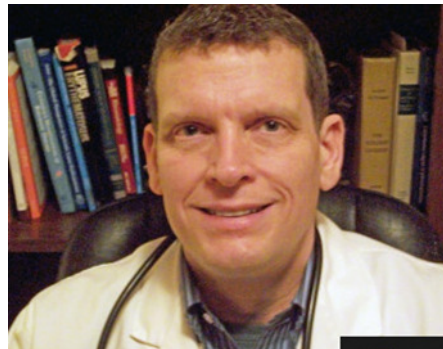
Si vous avez un handicap physique important et que vous pensez que vous ne pouvez pas avoir d'activité physique, arrêtez de penser cela ! Vous pouvez et devez avoir une activité physique régulière. Demandez à votre médecin de vous conseiller un kinésithérapeute (appelé aussi physiothérapeute en Suisse). Ensemble, vous élaborerez un programme sûr et efficace, adapté à votre situation particulière.

Le premier élément-clé et certainement le plus difficile, c'est la motivation (je souhaiterais qu'une firme pharmaceutique puisse produire une pilule de motivation violette !). Passer outre le blocage psychique et se forcer réellement pour prendre concrètement des mesures pour pratiquer régulièrement une activité physique est le plus dur.

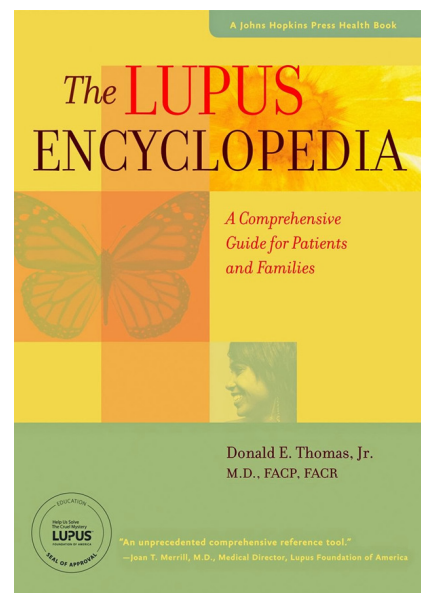
Tous ceux qui font ou ont fait régulièrement de l'exercice physique peuvent faci-

lement le confirmer : c'était dur de s'y mettre... mais quand on s'exerce régulièrement, on se sent mieux et c'est facile de maintenir le rythme. Par contre, si un événement de la vie interrompt ce rythme, c'est parfois difficile de s'y remettre. Alors, restez ou mettez-vous en mouvement...

J'espère que tous ceux qui liront ceci et qui actuellement n'ont pas d'activité physique, considéreront que ce jour est le premier du reste de leur vie, et s'y mettront !



Daniel E. Thomas



## « Courez » avec Andreas

Andreas Pantelli est un jeune Chypriote de 28 ans, atteint d'un lupus diagnostiqué il y a 8 ans. Il est actif dans son organisation nationale et a récemment déménagé vers l'Afrique du Sud pour son travail. Convaincu que le sport pouvait l'aider à vivre mieux avec son lupus, il a mis cette approche en pratique avec courage et énergie. Petit à petit, il a augmenté les distances de son jogging jusqu'à courir 20 kilomètres, et cette année, il s'est lancé un nouveau défi : courir le marathon de New York !

Mais Andreas ne voit pas cette course comme un évènement solitaire. Il a décidé de dédier sa course et sa préparation à tous ceux qui, comme lui, sont touchés par le lupus en Europe. Chaque semaine, il dédie son entraînement à un pays particulier, et du 4 au 11 juillet, ce sera le tour de la Belgique. Il court pour nous, demande nos encouragements, et nous invite à « courir » avec lui.

Bien sûr, nous ne pouvons pas courir à ses côtés, et nous ne sommes pas aussi bien entraînés que lui, mais nous pouvons montrer notre soutien à Andreas en faisant nous aussi, chacun à notre rythme et selon nos possibilités, un « bout de marathon », où nous cherchons vraiment à dépasser nos limites habituelles. Pour l'un, ce sera peut-être de marcher dix minutes, pour un autre, un jogging de 20 kms, peu importe... chacun se fixe son objectif, réaliste mais ambitieux, pour « courir avec Andreas »...

Pour le soutenir, envoyez-lui un mail d'encouragement ([an.pantelli@gmail.com](mailto:an.pantelli@gmail.com)) en lui annonçant la distance que vous avez décidé de couvrir (vous pouvez nous envoyer les messages si vous ne parlez pas anglais et nous les traduirons). Pour en savoir plus, tapez « run with Andreas » et « LUPUS EUROPE » dans votre moteur de recherche. A noter : il est possible que ce trimestriel vous arrive après le 11 juillet, mais il est toujours possible d'encourager Andreas.

