



*Association Française du Lupus et
autres Maladies Auto-Immunes*
Deuxième Semestre 2023-N°126



Agrément National N2008AG0066 Ministère de la Santé

Reconnue Mission d'Utilité Publique par le TA de Strasbourg par arrêté préfectoral n°2012-DCTAJ-54 du 31/10/2012

Reproduction et Utilisation Interdites Marque Déposée le 08 Août 2011 à l'INPI n° 11 3 851 984

Association enregistrée à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL) garantissant le droit à la vie privée et l'accès aux données informatiques

Déclaration faite le 27 décembre 1994 et enregistrée sous le N° 362551

ISSN 2428-5161

Directrice de Publication : Marianne RIVIERE –

Attachée de Recherche Clinique : Naimah ZEIN

Imprimé par nos soins, matériel de notre partenaire Ambitions Business

Ne pas jeter sur la voie publique

Sommaire

Nos partenaires	1
Pour nous contacter	2
Mot de la Présidente Mme Rivière Marianne	3
Mot de l'Attachée de Recherche Clinique Dr.Naimah Zein	4
Maladies auto-immunes : pourquoi notre immunité se retourne-t-elle contre nous ?	5
Evolution : en 4500 ans, l'humain s'est renforcé contre les infections, en échange d'une sensibilité accrue aux maladies auto-immunes	7
SARS-COV-2 : comment l'histoire des populations influence leur réponse immunitaire ...	10
Newsletter n°3 de l'AFL+, Aout 2023	14
Mot du Collaborateur Hometrix-Health M. Antonin Folliasson	21
Mot du Chef de projets M. Jean-François Kleimann	25
Papillomavirus humain et Lupus érythémateux systémique	28
Ecole du Lupus Systémique	39
Les congrès et déplacements de l'AFL+	40
Une étude identifie une nouvelle approche pour le traitement du lupus	50
SAPHNELO (anifrolumab) - Lupus érythémateux systémique	52
« Pénurie de médicaments : "En France, il n'y a pas de pilote dans l'avion" »	55
« Le désarroi des patients face aux pénuries de médicaments : "On n'arrête pas de faire chou blanc, c'est la galère" »	57
Conseil d'administration/ Bureau de l'AFL+	58
Nos correspondants en Régions	60
Bulletin d'adhésion	61

Nos partenaires



La cathédrale de Metz

Pour nous contacter

Adresse administrative : 4 rue Lafayette – 57000 METZ



06 28 67 08 19



www.lupusplus.com



Marianne RIVIERE



**Association Francaise du lupus
et autres maladies auto-immune
AFL+**



**@MarianneRivier
e**



**L'application AITIO est désormais disponible
gratuitement en téléchargement pour vous
accompagner !**



Pour en savoir plus, visitez les sites d'AITIO et de l'AFL+

Le week-end et en cas d'urgence il vous est possible de nous contacter :

E-Mail : lupusplus@gmail.com

riviere.marianne@wanadoo.fr

Mot de la Présidente



Chers adhérents, chers amis,

Nous voici déjà presque à la fin du second semestre 2023, dans un contexte général extrêmement tendu. L'AFL+ poursuit sa route et les taches qui sont les siennes en vous informant le fidèlement possible comme à l'accoutumée.

Je ne serai par contre pas en mesure de poursuivre la suite de ma présentation de votre association comme promis dans cette publication et je le regrette, mais n'ayez aucune inquiétude je le ferai lors de la prochaine.

L'actualité étant très riche je suis obligée de prioriser les informations.

Par contre, je souhaite vous préciser que l'AFL+ a vu son agrément ministériel renouvelé pour 5 ans. J'en profite à ce sujet de lancer un appel aux personnes qui seraient intéressées pour représenter l'AFL+ dans les instances au sein de leur région. Dans ce cas, elles peuvent me contacter directement.

IMPORTANT : Notre Assemblée Générale 2023 se tiendra en décembre par visioconférence et par courrier (Date à confirmer en raison de notre agenda très chargé).

L'AFL+ reste à votre disposition et vous souhaite de belles de fin d'année

N'oublions pas les plus faibles !



A bientôt, Marianne RIVIERE
Présidente Nationale
et toute l'équipe AFL+

Mot de l'Attachée de Recherche Clinique



Naimah Zein, PhD

Chers adhérents, chers amis,

Au cours des années, l'évolution des progrès scientifiques et techniques nous facilitent énormément les missions.

En médecine surtout, nous introduisons les nouveaux outils dans le but d'améliorer la qualité de soins et d'aider les patients dans le but de surmonter leur maladie et par là même améliorer la qualité de vie.

Les missions dédiées continuent au sein de l'AFL+ en tant qu'attachée de recherche clinique (ARC) avec beaucoup d'enthousiasme et de perfectionnisme. Ce qui nous permet de lancer de nouvelles études et projets.

Actuellement, les enquêtes variées représentent des projets garantissant la qualité des données recueillies et le respect de la réglementation auprès des investigateurs.

Les nouveaux projets au sein de l'AFL+ mettront à disposition des patients atteints de lupus des outils de l'intelligence artificielle dans le but de les aider à suivre leur maladie.

Le travail à l'AFL+ est caractérisé par une équipe très soudée, bienveillante, active et réactive. Cette équipe exceptionnelle est présidée par Mme Rivière Marianne, qui regroupe dans son âme l'esprit de l'humanité, l'honnêteté et l'exigence en même temps. Le plus important est qu'elle est toujours à l'écoute et présente là où il faut au moment où il faut qu'elle le soit !

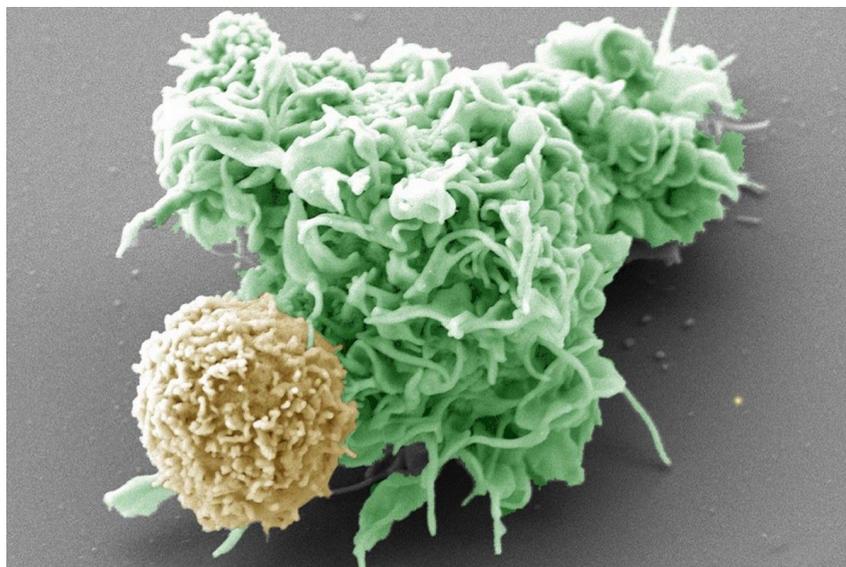
L'importante de notre équipe est qu'elle collabore avec les centres de référence et de compétence ce qui me permet une belle implication qui continue toujours en recherche clinique sur tout le territoire national et les territoires Ultra-marins auxquels notre présidente est particulièrement attachée.

Je termine toujours par remercier toute notre équipe, notamment : Jean-François Kleinmann, le chef de projet, Antonin Folliasson, le Docteur en pharmacie avec beaucoup de compétences techniques et scientifiques, les investigateurs, les ingénieurs informatiques, les bénévoles, les développeurs et toutes les bonnes volontés qui œuvrent dans l'ombre car sans eux nous ne pourrions travailler.

Je reste à votre disposition à tout moment.

Naimah Zein, PhD
Attachée de Recherche Clinique
AFL+

MALADIES AUTO-IMMUNES : POURQUOI NOTRE IMMUNITÉ SE RETOURNE-T-ELLE CONTRE NOUS ?



Interaction entre un lymphocyte (en jaune) et une cellule dendritique (en vert). Crédits : Institut Pasteur

Maladies tropicales :

Diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, vitiligo, maladie de Crohn, syndrome de Guillain-Barré... Ces maladies apparemment bien différentes ont un point commun : elles sont dues à un dérèglement du système immunitaire, qui se met à « attaquer » l'organisme qu'il doit normalement protéger.

Question science - médecine, issue de *La lettre de l'Institut Pasteur*, n° 120 à paraître en mai 2023

Notre système immunitaire est naturellement capable de reconnaître et d'agir sur les composantes de notre organisme. Cette autoréactivité permet aux lymphocytes B (producteurs d'anticorps) et aux lymphocytes T (tueurs de cellules et médiateurs de l'inflammation) de cibler les cellules infectées ou les cancers. Heureusement, l'organisme développe une tolérance immunitaire aux constituants du soi. Pour éviter les attaques contre les tissus sains, les lymphocytes les plus autoréactifs sont ainsi contre-sélectionnés lors de leur développement dans la moelle osseuse ou le thymus, et éliminés. Parallèlement, des mécanismes inhibiteurs de l'inflammation existent pour limiter sa durée et son étendue.

Les trois facteurs majeurs de l'auto-immunité

De nombreux facteurs peuvent venir dérégler ces mécanismes, et diminuer la tolérance du système immunitaire à son propre organisme. Parmi eux, **les hormones sexuelles** : 8 personnes sur 10 touchées par une maladie auto-immune sont des femmes. **Le terrain génétique** est également important, d'où le caractère souvent familial de certaines de ces maladies comme le diabète de type 1. Enfin **l'environnement** (exposition aux microbes, à certaines substances chimiques, aux U.V., au tabagisme...) joue également un rôle majeur.

Les maladies dites « auto-immunes » touchent environ 5 millions de personnes en France et constituent le **troisième groupe de maladies en termes de morbidité et de mortalité** dans les pays industrialisés, après les cancers et les maladies cardiovasculaires. Elles ne sont pas guérissables, bien que des traitements comme les immunothérapies permettent de freiner leur évolution, voire d'en supprimer les symptômes. Chaque maladie auto-immune répond à une prise en charge spécifique.

Evolution : en 4500 ans, l'humain s'est renforcé contre les infections, en échange d'une sensibilité accrue aux maladies auto-immunes

Par Camille Gaubert le 13.01.2023 à 17h00 – Lecture : 4 min.

Poussé par des conditions favorisant les infections, notre système immunitaire a dû s'adapter ces 4500 dernières années en Europe. Devenu plus résistant aux infections, il a en contrepartie favorisé la survenue de maladies auto-immunes, conclut une étude française de paléogénomique.



Un système immunitaire plus réactif protège mieux contre les infections, mais rend plus sensible aux maladies auto-immunes.

CHRISTOPH BURGSTEDT / SCIENCE PHOT / CBR / SCIENCE PHOTO LIBRARY VIA AFP

Le beurre et l'argent du beurre, en immunité non plus ce n'est apparemment pas possible, conclut une étude française dans la revue *Cell Genomics*. Sur la base de l'analyse de 10.000 ans d'évolution du génome humain en Europe, elle conclut à la sélection de gènes particulièrement protecteurs face aux maladies infectieuses. Revers de la médaille, ces mêmes gènes sont impliqués dans l'augmentation du risque de maladies auto-immunes et inflammatoires.

89 gènes porteurs de mutations avantageuses face aux infections

"Il y a eu un prix à payer" pour acquérir des mutations protectrices des maladies infectieuses, affirme le généticien Lluís Quintana-Murci, professeur à l'Institut Pasteur et au Collège de France et qui a dirigé ces nouveaux travaux. Sur 2879 génomes européens datant d'il y a 10.000 ans jusqu'à nos jours, les chercheurs ont repéré 89 gènes porteurs de mutations avantageuses. Ils ont pour cela utilisé un modèle démographique développé pour l'étude et tenant compte de tous les flux migratoires connus en Europe. *"Ce modèle nous a permis de dater à la fois l'apparition de la mutation et l'événement de sélection qui l'a conduit à se répandre"*, précise Lluís Quintana-Murci. Il cite pour exemple un gène qui augmente le risque de développer la tuberculose et présent depuis 30.000 ans dans la population européenne. Mais ce n'est qu'il y a 2000 ans, au moment de l'apparition de la maladie, qu'il s'est raréfié en causant plus de morts chez ses porteurs, explique le généticien. *"Cette mutation trainait parce qu'il n'y avait pas ou peu de tuberculose, jusqu'à ce que la maladie devienne un vrai fardeau."*

Des gènes qui renforcent l'immunité innée face aux infections

Les 89 gènes porteurs de mutations avantageuses identifiés par les chercheurs sont impliqués dans l'immunité, rapporte Lluís Quintana-Murci, surpris par ce résultat. Et plus précisément dans l'immunité innée, la première ligne de défense de l'organisme. *"On a trouvé des gènes comme les OAS, impliqués dans notre capacité à déclencher une réponse antivirale – et qui ont d'ailleurs été associés au Covid-19 -, mais aussi les groupes sanguins ABO."* Les marqueurs de groupes sanguins présents sur nos cellules peuvent en effet servir de porte d'entrée à de nombreux virus, comme l'expliquait [l'anthropologue et généticienne Laure Ségurel en 2021](#). Il a été démontré que les groupes A et B confèrent une protection limitée contre les infections de l'oreille chez l'enfant, ainsi qu'une légère sensibilité au paludisme et au Covid-19, précisent d'ailleurs les chercheurs dans *Cell Genomics*. Et en effet, ces nouveaux travaux démontrent que les groupes A et B ont beaucoup plus augmenté en fréquence en Europe que ne le voudrait le hasard, pointe Lluís Quintana-Murci.

Une évolution qui a pris place dans les 4.500 dernières années

Deuxième surprise de l'équipe : la date de sélection de ces mutations avantageuses, qui a eu lieu pour 80% d'entre elles dans les 4500 dernières années (l'âge de Bronze). *"Ces derniers 4500 ans ont donc été particulièrement importants pour notre survie face aux maladies infectieuses"*, déduit le généticien. Pour lui, l'explication tient probablement aux grandes migrations de populations. Il y a 50.000 ans, les premiers chasseurs-cueilleurs d'Afrique arrivaient en Europe. 40.000 ans plus tard, c'est au tour des fermiers d'Anatolie (actuelle Turquie) de migrer sur le vieux continent. Enfin, il y a 4500 ans, c'est au tour des peuples des steppes de l'Asie centrale, les [Yamna](#). *"Nous pensons que c'est*

cette dernière migration qui a contribué à l'explosion démographique des populations et a donc augmenté la propagation des maladies, dont la peste", interprète Lluís Quintana-Murci.

Moins d'infections mais plus de maladies auto-immunes

Exposés à ces nouvelles épidémies, nos ancêtres européens ont donc été sélectionnés jusqu'à ce que ces mutations protectrices soient aujourd'hui répandues dans la population. Malheureusement, sélectionner les mutations qui rendent le système immunitaire plus réactif face aux infections a également des conséquences délétères. Maladie de Crohn, lupus ou polyarthrite rhumatoïde sont des maladies auto-immunes, conséquences d'un système immunitaire trop réactif, au point qu'il se retourne contre son propriétaire. Autant de maladies dont la fréquence s'accroît avec le temps, en raison de l'augmentation de l'espérance de vie... Mais aussi de cette évolution de notre système immunitaire. Au fil des siècles, il a été sélectionné pour la survie immédiate face à un pathogène au détriment de maladies handicapantes mais qui ne tuent pas, ou pas aussi rapidement.

Les dizaines de mutations liées à des maladies infectieuses et auto-immunes et listées dans ces travaux montrent l'utilité concrète de la paléogénétique. *"Elle n'est pas seulement utile pour comprendre nos origines, mais aussi pour contribuer à résoudre des questions majeures en médecine",* conclut Lluís Quintana-Murci.

SARS-COV-2 : COMMENT L'HISTOIRE DES POPULATIONS INFLUENCE LEUR RÉPONSE IMMUNITAIRE



© Anne Burette-Parendel / Institut Pasteur (images AdobeStock)

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Pendant la pandémie de Covid-19, des variations cliniques ont été observées parmi les personnes infectées par le SARS-CoV-2, allant de cas asymptomatiques jusqu'à des cas mortels. Les chercheuses et chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS et du Collège de France, en collaboration avec des chercheurs à travers le monde¹, se sont intéressés aux facteurs à l'origine de la diversité des réponses immunitaires face au SARS-CoV-2, parmi les populations d'Afrique centrale, d'Europe de l'Ouest et d'Asie de l'Est. **Ils montrent que l'infection préalable au cytomégalovirus, et la diversité génétique humaine induite par la sélection naturelle influencent la réponse immunitaire au SARS-CoV-2, ainsi que la sévérité de la Covid-19.** Comprendre les causes de ces différentes réponses pourrait avoir des applications dans la prise en charge des patients lors de futures épidémies. Ces résultats sont publiés le 9 août 2023 dans la revue *Nature*.

L'unité de Génétique évolutive humaine² à l'Institut Pasteur, dirigée par Lluís Quintana-Murci, s'intéresse aux différences entre populations face aux infections. Ces différences peuvent être dues à l'environnement ou à des histoires distinctes qui ont façonné la diversité génétique des populations, notamment par le biais de la sélection naturelle. Dans cette étude publiée dans la revue *Nature*, les scientifiques ont cherché les causes de la pluralité des réponses au virus SARS-CoV-2 en fonction de l'origine géographique, ethnique, et génétique des populations.

Lors de la pandémie de Covid-19, le virus SARS-CoV-2 a été responsable de symptômes variés, allant de l'absence de manifestation jusqu'à la mort. Bien que l'âge avancé reste un facteur de risque principal, le sexe masculin, les comorbidités et divers facteurs génétiques et immunologiques humains contribuent également à la sévérité de la maladie. Pour étudier les variations des réponses immunitaires au SARS-CoV-2 dans différentes populations, les scientifiques ont exposé au virus des cellules sanguines immunitaires obtenues à partir de 222 donneurs sains d'Afrique centrale, d'Europe de l'Ouest et d'Asie de l'Est.

Grâce au séquençage de l'ARN de cellules uniques, les réponses au SARS-CoV-2 de 22 types de cellules sanguines ont été analysées. Ces données ont été intégrées aux informations sérologiques et génétiques recueillies auprès des mêmes individus. Cette approche a permis d'évaluer l'étendue des disparités selon les populations quant à leurs réponses immunitaires au SARS-CoV-2 et d'identifier les facteurs contributifs.

Les scientifiques ont identifié environ 900 gènes dont l'expression en réponse au SARS-CoV-2 diffère entre les populations. Grâce à des analyses de génétique statistique, ils montrent que ces variations sont principalement dues à la composition cellulaire du sang : les proportions entre les types cellulaires sont différentes selon les populations. Et on sait que ces proportions sont influencées par des facteurs environnementaux tels que l'exposition au cytomégalovirus (une infection humaine de la famille des herpès, la plupart du temps inoffensive). En effet, 99 % de la population d'Afrique centrale est séropositive pour le cytomégalovirus, alors que seuls 50 % de la population d'Asie de l'Est et 32 % des Européens le sont. Ainsi, l'équipe de recherche a pu constater que l'environnement d'un individu et son infection latente par le cytomégalovirus vont influencer la réponse des cellules immunitaires au SARS-CoV-2.

En outre, les scientifiques ont identifié environ 1200 gènes humains dont l'expression en réponse au SARS-CoV-2 est contrôlée par la génétique des individus. Pour une partie de ces gènes, la fréquence des allèles³ qui les régulent varie entre les populations étudiées. Par des approches de génétique des populations, les scientifiques ont pu mettre en évidence des événements de sélection récurrents sur les gènes impliqués dans la régulation des réponses antivirales. « *On sait que les agents infectieux ont eu un fort impact sur la survie humaine, et ont exercé des pressions de sélection qui ont façonné la variabilité génétique des populations. Nous avons ainsi pu constater que la sélection naturelle a influencé les réponses immunitaires actuelles au SARS-CoV-2, en particulier chez les personnes d'origine est-asiatique, où les coronavirus ont engendré de fortes pressions de sélection il y a environ 25 000 ans* », explique Maxime Rotival, chercheur au sein de l'unité de Génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur, auteur co-principal de l'étude.

Entre 1,5 et 2 % des gènes des Européens et des Asiatiques sont issus de Néandertal. Il existe de plus en plus de preuves établissant un lien entre cet héritage génétique et l'immunité des populations actuelles. Grâce à la comparaison entre les 1200 gènes identifiés et le génome issu de Néandertal, les scientifiques ont découvert des dizaines de gènes qui altèrent des mécanismes antiviraux résultant d'anciens croisements entre les Néandertaliens et les humains modernes (Homo sapiens). « *De précédentes études ont montré le lien entre certains des gènes identifiés dans notre étude et la gravité de la Covid-19. Cette étude inclusive et diverse met ainsi en évidence l'impact direct des variants génétiques influençant les réponses immunitaires au SARS-CoV-2 sur la sévérité de la maladie à coronavirus Covid-19. Elle établit également des liens entre des événements évolutifs passés, tels que la sélection naturelle ou le métissage néandertalien, et les disparités démographiques actuelles en matière de réponses immunitaires et de risque de maladie* », explique Lluís Quintana-Murci, responsable de l'unité de Génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur et professeur au Collège de France, auteur co-principal de l'étude.

« *En identifiant les voies cellulaires et moléculaires exactes des variants génétiques associés à la gravité de la Covid-19, cette étude fournit des indices pour des stratégies de médecine de précision qui permettraient soit d'identifier les individus à risque, soit de mettre au point de nouveaux traitements* », complète Darragh Duffy, responsable de l'unité Immunologie translationnelle à l'Institut Pasteur.

Ces travaux ont été financés par les instituts mentionnés plus haut, ainsi que par l'ANR (COVID-19-POPCELL, POPCELL-REG, COVIFERON), le programme européen Horizon Health 2021 (UNDINE), la Fondation pour la Recherche Médicale, la Fondation Allianz-Institut de France et la Fondation de France.

¹ Institut Imagine (France), université de Gand (Belgique), université de Rome (Italie), université de Détroit (USA), université Rockefeller (USA), C2I de Hong Kong (Chine), université de Melbourne (Australie).

² Au CNRS, cette unité a pour dénomination « Génomique évolutive, modélisation et santé » (CNRS/Institut Pasteur).

³ Un allèle est une version d'un gène, résultant d'une mutation. Un gène possède plusieurs allèles assurant la même fonction que le gène initial mais selon ses modalités propres.

Source

Dissecting human population variation in single-cell responses to SARSCoV-2, [Nature](#), 9 août 2023

Yann Aquino^{1,2,27}, Aurelie Bisiaux^{1,27}, Zhi Li^{1,27}, Mary O'Neill^{1,27}, Javier Mendoza-Revilla¹, Sarah Helene Merklings³, Gaspard Kerner¹, Milena Hasan⁴, Valentina Libri⁴, Vincent Bondet⁵, Nikaia Smith⁵, Camille de Cevins^{6,7}, Mickael Menager^{6,7}, Francesca Luca^{8,9,10}, Roger Pique-Regi^{8,9}, Giovanna Barba-Spaeth¹¹, Stefano Pietropaoli¹¹, Olivier Schwartz¹², Geert Leroux-Roels¹³, Cheuk-Kwong Lee¹⁴, Kathy Leung^{15,16}, Joseph T.K. Wu^{15,16}, Malik Peiris^{17,18,19}, Roberto Bruzzone^{18,19}, Laurent Abel^{20,21,22}, Jean-Laurent Casanova^{20,21,22,23,24}, Sophie A. Valkenburg^{18,25}, Darragh Duffy^{5,19}, Etienne Patin¹, Maxime Rotival^{1,28*} & Lluís Quintana-Murci^{1,26,28*}

1. Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR2000, Human Evolutionary Genetics Unit, Paris, France.
2. Sorbonne Université, Collège Doctoral, Paris, France.
3. Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR2000, Insect-Virus Interactions Unit, Paris, France.
4. Institut Pasteur, Université Paris Cité, Cytometry and Biomarkers UTEchS, Paris, France.
5. Institut Pasteur, Université Paris Cité, Translational Immunology Unit, Paris, France.
6. Université Paris Cité, Imagine Institute, Laboratory of Inflammatory Responses and Transcriptomic Networks in Diseases, Atip-Avenir Team, INSERM UMR1163, Paris, France
7. Labtech Single-Cell@Imagine, Imagine Institute, INSERM UMR1163, Paris, France
8. Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University, Detroit, MI, USA.
9. Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University, Detroit, MI, USA.
10. Department of Biology, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy
11. Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR3569, Structural Virology Unit, Paris, France.
12. Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR3569, Virus and Immunity Unit, Paris, France.
13. Ghent University and University Hospital, Ghent, Belgium.
14. Hong Kong Red Cross Blood Transfusion Service, Hospital Authority, Hong Kong SAR, China.
15. WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Epidemiology and Control, School of Public Health, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China.
16. Laboratory of Data Discovery for Health (D24H), Hong Kong Science Park, Hong Kong SAR, China
17. Division of Public Health Laboratory Sciences, School of Public Health, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China.
18. HKU-Pasteur Research Pole, School of Public Health, The University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China.
19. Centre for Immunology and Infection, Hong Kong Science Park, Hong Kong SAR, China
20. St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, The Rockefeller University, New York, NY, USA.
21. Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, INSERM UMR1163, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France.
22. Imagine Institute, Paris Cité University, Paris, France.
23. Department of Pediatrics, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France.
24. Howard Hughes Medical Institute, New York, NY, USA.
25. Department of Microbiology and Immunology, Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, University of Melbourne, Melbourne, Australia
26. Chair Human Genomics and Evolution, Collège de France, Paris, France.
27. These authors contributed equally.
28. These authors jointly supervised this work.

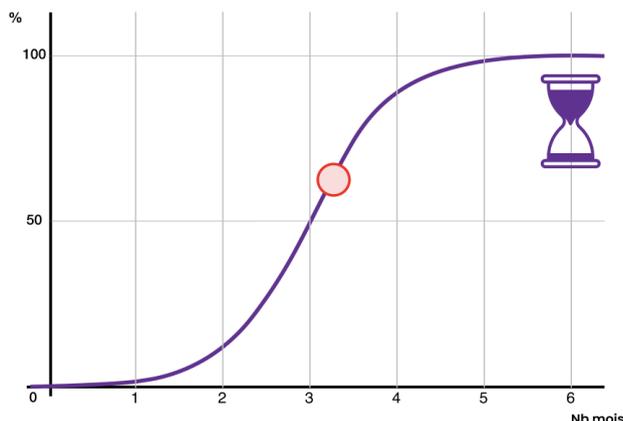
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06422-9>



Les centres ouverts



Pourcentage d'inclusion (objectif du protocole : 500 patients)



Message Important

La période d'inclusion est étendue jusqu'au 31 décembre au plus tard pour l'étude OPTIMISE. Le CEE a été sollicité afin de donner son accord, ce qui a été accepté.

Nous avons à ce jour dépassé les 50% de dossiers nécessaires pour l'étude. A présent 31 centres sont en mesure d'inclure.



Objectif principal d'OPTIMISE

Il s'agit de la validation de l'auto-questionnaire appelé « SLEDAI-P » ou « LUPIN ». Ce projet vise à développer ce nouvel outil qui s'associe à un faisceau d'éléments ancillaires (éducation thérapeutique, surveillance médicale régulière) contribuant à élever la compréhension de la maladie et à amener à de bons réflexes vis à vis de l'attitude à adopter, en autonomie, face à des poussées de la maladie



Actualités

L'étude **OPTIMISE** a été sélectionnée pour un poster présenté au congrès de la **SNFMI de La Rochelle, - 5-7 juillet 2023**.

Vous pouvez avoir directement accès au poster en suivant ce lien : <https://www.snfmlarochelle2023.com/wp-content/uploads/2023/07/CA218.pdf>

L'AFL+ a pu présenter sur son stand les nombreux projets en cours et à venir.



L'AFL+, en partenariat avec Hometrix Health, met l'application AITIO Lupus à disposition des patients atteints de Lupus (apple store et playstore).

AITIO Lupus offre trois principaux services à vos patients:

- Le suivi (le questionnaire SLEDAI-P / LUPIN ® y est rendu accessible, il n'est pas relié à l'étude OPTIMISE)
- L'accès à un réseau social sécurisé, modéré
- L'accès à des outils dits à impact émotionnel positif (concrètement la possibilité pour les patients



Ressources

Publication étude EPICURE (open access) : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35206945/>

Poster OPTIMISE - 221 à CORA à Turin, mars 2023 : <https://cora.kenes.com/wp-content/uploads/sites/21/2023/03/CORA-2023-Abstracts-Selected-for-E-Poster-Discussion-Presentation.pdf>

Poster OPTIMISE, SNFMI La Rochelle, Juillet 2023 :

<https://www.snfmlarochelle2023.com/wp-content/uploads/2023/07/CA218.pdf>



Investigateurs

Investigateur Coordonnateur

Dr Marc Sherlinger

Investigateur Associé

Pr Jean Sibia

Investigateur Associé

Pr Zahir Amoura

Investigateur Associé

Marianne Rivière

Investigateur Associé

Antonin Folliasson

Investigateur Associé / Chef de projet

Jean-François Kleinmann

ARC / Chargée de projet

Naimah Zein



Nous espérons que cette newsletter vous a été utile et intéressante. Si vous ne souhaitez plus recevoir nos prochaines publications OPTIMISE, il vous suffit de nous en informer en répondant à ce mail. Nous prendrons alors immédiatement en compte votre demande.

OPTIMISE-NL2-2308



SUJET FOCUS : Les ePRO, pourquoi les questionnaires électroniques vont-ils devenir beaucoup plus présents ?



Jean-François KLEINMANN

Chef de Projets Centre National de Référence des Maladies AutoImmunes Systémiques Rares Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

jean-francois.kleinmann@chru-strasbourg.fr

Définition, application et exemples

Les ePRO (electronic Patient Reported Outcomes) sont des outils permettant à des individus de rapporter certaines données quotidiennes (daily-log) relatives à leur expérience telle que vécue, via leur téléphone, tablette ou ordinateur, en remplacement d'auto-questionnaires ou formulaires papier.

Dans le domaine de la santé, un PRO peut être défini comme "tout rapport sur l'état de santé d'un patient qui provient directement du patient, sans interprétation de la réponse du patient par un médecin ou toute autre personne" (1). Un ePRO est un PRO recueilli par voie électronique.

- Dans les études cliniques, ce terme fait référence à tous les résultats enregistrés électroniquement rapportés par les patients/aidants (les participants), de leur point de vue. Ces participants saisissent leurs résultats directement dans un format numérique, selon les caractéristiques du questionnaire ePRO définies par les investigateurs ou chercheurs (2).
- Les essais cliniques décentralisés (3) (études dans lesquelles la nécessité pour les patients d'accéder physiquement à des sites hospitaliers est réduite ou éliminée) reposent essentiellement sur l'utilisation d'outils numériques tels que le consentement électronique, les applications, les dispositifs portables et les ePRO.
- Dans les essais cliniques de médicaments, les autorités réglementaires accordent désormais une plus grande attention aux données PRO lorsqu'elles prennent des décisions concernant l'approbation des médicaments (4-6).

Les avantages de l'utilisation des ePRO sont nombreux, tant pour les participants que pour investigateurs, car ce processus de collecte de données sans papier a non seulement le potentiel de recueillir des données précieuses sur l'expérience globale des participants, mais permettent aussi d'abaisser considérablement le coût des études cliniques (pas de frais d'impression ou postaux, pas de saisie manuelle par le personnel médical, accélération générale du processus, vérification automatique des données introduites et détection des données manquantes ou des erreurs de saisies selon le paramétrage du système) (7).

La sécurité des données personnelles des patients participants, une préoccupation majeure du secteur de la recherche clinique, est assurée par voie légale grâce à l'application du RGPD (Règlement Européen pour la Protection des Données), afin de garantir que seules les personnes autorisées au sein de l'étude ont accès aux données les concernant, une fonctionnalité qu'il est presque impossible de tracer/contrôler avec des questionnaires papier.

La recherche participative (activité de recherche associant des usagers à la conception ou à l'expérimentation de produits ou de services innovants, « living lab » en anglais) en santé sur des données produites par les patients est en plein essor* et permet de recueillir massivement des données de vie réelle faisant sens par-rapport aux besoins des patients. De tels projets, couplés à la puissance de l'analyse et de la modélisation par l'intelligence artificielle, peuvent permettre d'obtenir de nouvelles informations ayant un fort impact sociétal.

*exemples : la cohorte COMPARE (Communauté de Patients pour la Recherche), la plate-forme « Devenez acteur de la santé de demain », PRESAGE (Dispositif Médical basé sur l'intelligence artificielle qui prédit les passages en urgence et renforce les relations aidants-aidé) et le suivi des patients post-cancer (8, 9)

Le lupus et son activité

Le lupus systémique est une maladie inflammatoire chronique aux manifestations multiples. Son évolution est variable, avec des périodes de poussées et de rémissions, bien que certains patients présentent une maladie active persistante (10).

Il est démontré qu'une forte activité de la maladie, mais aussi les effets secondaires des traitements, contribuent à des lésions d'organes importantes au fil du temps (11). Dans l'objectif de prévenir ces lésions, des scores d'activité standardisés, basés sur des questionnaires plus ou moins longs remplis par les médecins, sont utilisés pour surveiller l'activité de la maladie et évaluer l'efficacité du traitement, aussi bien dans la pratique générale que dans les essais cliniques.

Malgré tout, la mesure de l'activité du lupus reste complexe et multifactorielle (sensibilité au changement, reproductibilité, convivialité/simplicité d'utilisation, intégration des préoccupations des patients) et il n'existe actuellement aucun consensus sur quel score d'activité standardisé (SLEDAI, BILAG, SLAM, SRI, CLASI, LFA-REAL...) reflète le mieux l'activité de la maladie, d'autant plus que les connaissances sont limitées en ce qui concerne le rôle des PRO dans l'évaluation de l'activité par le patient (12-14).

L'approche de l'AFL+ dans le lupus

Dans son étude « OPTIMISE », en cours en France et dans les DOM-TOM, l'AFL+ propose un auto-questionnaire de type ePRO/PRO, développé par et pour des patients, pour auto-évaluer l'activité de leur lupus.

Cet auto-questionnaire (appelé SLEDAI-P ou LUPIN) est disponible actuellement sous format papier ou électronique, uniquement dans les consultations des centres de références et de compétences participants (CHU, CH), car il nécessite pour sa validation de comparer -au même moment- le score rempli par le patient de son point de vue (le SLEDAI-P ou LUPIN) à un autre score (le SLEDAI) rempli par le médecin.

Pour l'instant cette auto-évaluation de l'activité du lupus est transversale (pour un patient, une seule mesure est réalisée à un moment donné) et anonyme, ce qui limite potentiellement la sensibilité de la détection de l'activité de la maladie qui évolue au cours du temps. C'est pour cette raison que

l'AFL+, en collaboration avec les équipes des Centres Nationaux de Référence de Strasbourg, de la Pitié-Salpêtrière et de la société HOMETRIX HEALTH, étudie d'ores et déjà une stratégie longitudinale pour suivre de façon prospective l'évolution temporelle des paramètres de l'auto-questionnaire SLEDAI-P/LUPIN.

-> Le développement de tels outils est nécessaire à l'heure actuelle car l'expérience de la crise de la COVID a montré le besoin d'autonomiser les patients atteints de lupus pour leur permettre un meilleur contrôle quotidien de leur maladie (15).

Biographie

1. Health USDo, Human Services FDACfDE, Research, Health USDo, Human Services FDACfBE, Research, et al. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:79.
2. Kyte D, Bishop J, Brettell E, Calvert M, Cockwell P, Dutton M, et al. Use of an electronic patient-reported outcome measure in the management of patients with advanced chronic kidney disease: the RePROM pilot trial protocol. *BMJ Open*. 2018;8(10):e026080.
3. Petrini C, Mannelli C, Riva L, Gainotti S, Gussoni G. Decentralized clinical trials (DCTs): A few ethical considerations. *Front Public Health*. 2022;10:1081150.
4. Basch E, Geoghegan C, Coons SJ, Gnanasakthy A, Slagle AF, Papadopoulos EJ, et al. Patient-Reported Outcomes in Cancer Drug Development and US Regulatory Review: Perspectives From Industry, the Food and Drug Administration, and the Patient. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):375-9.
5. FDA. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Food and Drug Administration; 2012.
6. EMA. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man—The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2016 EMA/CHMP/292464/2014.EMA. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man—The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2016 EMA/CHMP/292464/2014.
7. Aiyegbusi OL. Key methodological considerations for usability testing of electronic patient-reported outcome (ePRO) systems. *Qual Life Res*. 2020;29(2):325-33.
8. Lehmann J, Rothmund M, Riedl D, Rumpold G, Grote V, Fischer MJ, et al. Clinical Outcome Assessment in Cancer Rehabilitation and the Central Role of Patient-Reported Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1).
9. van den Hurk CJG, Mols F, Eicher M, Chan RJ, Becker A, Geleijnse G, et al. A Narrative Review on the Collection and Use of Electronic Patient-Reported Outcomes in Cancer Survivorship Care with Emphasis on Symptom Monitoring. *Curr Oncol*. 2022;29(6):4370-85.
10. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2682-8.
11. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Fortin PR, Bae SC, Gordon C, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(1):132-7.
12. Heijke R, Bjork M, Frodlund M, McDonald L, Alemao E, Sjowall C. Relationship between remission, disease activity and patient-reported outcome measures in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(6):625-30.
13. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus

erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):183.

14. Svenungsson E, Gunnarsson I, Illescas-Backelin V, Trysberg E, Jonsen A, Leonard D, et al. Quick Systemic Lupus Activity Questionnaire (Q-SLAQ): a simplified version of SLAQ for patient-reported disease activity. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1).
15. Scherlinger M, Zein N, Gottenberg JE, Riviere M, Kleinmann JF, Sibilía J, et al. Difficulties and Psychological Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Patient Association Study. *Healthcare (Basel).* 2022;10(2).



Par Antonin Folliasson, Dr en Pharmacie, CEO Hometrix Health. Passionné de technologie au service des patients et convaincu que l'accès au meilleur de la santé est possible pour tous.

Depuis ses débuts, l'intelligence artificielle (IA) est synonyme d'innovation et de progrès. Et dans le domaine médical, son intégration ouvre une nouvelle ère de possibilités de découvertes de ruptures.

Grâce à sa capacité exceptionnelle à digérer et analyser des quantités phénoménales de données en un clin d'œil, l'IA offre une dimension nouvelle à la prédiction des rechutes de pathologies. Ces percées technologiques génèrent à la fois espoir et optimisme pour les patients, et représentent un instrument précieux pour les professionnels de la santé.

1. Les avancées de l'IA

L'application de l'IA dans le domaine de l'oncologie est particulièrement prometteuse. Par exemple, un outil développé sur la base de cette technologie a révolutionné l'anticipation des risques de réapparition du mélanome chez les patients. La plupart des décès dus au mélanome, la forme la plus mortelle de cancer de la peau, surviennent chez des patients initialement diagnostiqués à un stade précoce du mélanome qui connaissent ensuite une récurrence. Cette récurrence est souvent non détectée jusqu'à ce qu'elle se soit propagée ou métastasée.

Ainsi l'équipe à l'origine de l'outil et dirigée par des chercheurs du Massachusetts General Hospital a développé une méthode basée sur l'IA pour prédire quels patients sont les plus susceptibles de connaître une récurrence et qui, par conséquent, pourraient bénéficier d'un traitement adapté. Ainsi l'IA offre une précision sans précédent avec de plus la capacité à examiner minutieusement des lames histologiques qui renforce la détection des signes précurseurs d'une éventuelle rechute.

2. L'ère de la prévention digitale et l'apport de l'IA

L'Institut Montaigne, dans son étude perspicace, souligne l'importance croissante des outils numériques pour l'auto-gestion de la santé des individus, comme des outils d'aide au sevrage tabagique ou de suivi du cycle menstruel. Il consacre aussi son intérêt à l'IA, dans la prévention primaire des maladies. A titre d'exemple, la plateforme Recosanté se distingue en proposant des indicateurs environnementaux couplés à des recommandations comportementales, le tout finement ajusté au profil unique de chaque utilisateur.

Le lupus, comme maladie auto-immune aux symptômes variables, présente des rechutes souvent imprévisibles qui perturbent grandement la vie des patients. En relation avec les prédictions de rechutes, une étude a visé à prédire les hospitalisations de patients atteints de lupus en utilisant des données des dossiers médicaux électroniques d'hospitalisation et de routine (que l'on appelle : EHR).

Ainsi grâce à l'utilisation de l'IA sur ces données, il serait possible d'obtenir des prévisions jusqu'à 12 mois d'identification de risque accru d'hospitalisation.

<https://www.nature.com/articles/s41598-022-20845-w>.

3. **L'étude OPTIMISE : un autre exemple possible vers l'avenir de la médecine prédictive**

L'étude OPTIMISE, dans sa quête d'amélioration du suivi, ambitionne de valider un outil électronique capable de mesurer l'activité du lupus systémique érythémateux. Cette initiative pourrait grandement aider à anticiper ses fluctuations, permettant ainsi une meilleure prise en charge.

Il est envisagé aussi la création d'une étude longitudinale, qui, en plus de suivre les patients sur le long terme, collectera des données para-cliniques. Ces données para-cliniques se réfèrent aux résultats obtenus à partir d'examen médicaux complémentaires qui ne sont pas basés sur l'examen physique direct du patient.

Dans le contexte du lupus, cette combinaison de suivi à long terme et de données para-cliniques renforcera la qualité et la précision des prédictions. L'objectif ultime serait de disposer d'un outil à la fois extrêmement facile à utiliser par un patient et qui serait capable d'évaluer, avec une grande fiabilité, le risque de rechute ou de crise de lupus, tout en offrant aux médecins une vision globale et détaillée de l'évolution de la maladie.

Ainsi l'IA, couplée aux technologies numériques, est sur le point de bouleverser notre compréhension et notre approche de la santé prédictive. Pour les professionnels de la santé, c'est l'occasion de renforcer les outils diagnostiques et préventifs. Pour les patients, c'est une opportunité sans précédent de mieux se connaître, de mieux anticiper les risques, et, ultimement, d'améliorer leur qualité de vie.

Est il possible d'utiliser l'auto-questionnaire de suivi d'activité du Lupus (appelé LUPIN) ?

4. **Vous pouvez dès maintenant accéder à l'auto-questionnaire de suivi d'activité LUPIN en téléchargeant l'application AITIO Lupus, disponible sur l'Apple Store (iPhone) ou le Play Store pour les utilisateurs Android.**

Cette application, certifiée HDS (Hébergement de Données de Santé), garantit la sécurité de vos données tout en respectant l'anonymat. Une fois inscrit, l'auto-questionnaire est à votre disposition, et peut être complété à votre guise. Vous bénéficierez d'un historique des réponses, et pourrez suivre l'évolution de certains paramètres spécifiques comme la fatigue. Ceci vous permettra d'apprendre à mieux vous connaître et à suivre l'évolution de votre lupus, ce qui contribue à vous aider à minimiser les risques d'exposition aux facteurs déclenchant les crises de lupus.

À long terme, cet auto-questionnaire ambitionne de vous fournir des informations prédictives sur les variations de l'activité de votre lupus, vous permettant ainsi d'anticiper et de mieux gérer votre état de santé.

Aussi, **AITIO Lupus offre une plateforme communautaire** où vous pouvez découvrir et échanger avec d'autres personnes atteintes de lupus dans un cadre modéré et bienveillant, favorisant ainsi le partage d'expériences et de conseils.

Vous pourrez également trouver des outils élaborés en partenariat avec les équipes de la Pitié Salpêtrière et du CHU de Strasbourg qui sont intégrés dans l'application. Ces outils, centrés sur le renforcement positif de votre état émotionnel, vous encouragent à établir des objectifs personnels,

que vous pouvez définir vous même tels que marcher/courir trois fois par semaine pendant plusieurs mois, contribuant ainsi à améliorer votre bien-être général.

5. **Nous vous encourageons vivement à télécharger l'application AITIO Lupus et à découvrir l'ensemble des fonctionnalités proposées, et ce gratuitement.**

<https://aitio.co/aitio-lupus>



6. **Pour accéder à l'auto-questionnaire LUPIN**



Une fois enregistré(e), vous avez accès à l'auto-questionnaire en cliquant sur cette icône

Saisissez autant de fois que vous le souhaitez l'auto-questionnaire LUPIN pour mieux apprendre à vous connaître.



Pour consulter votre historique :

Allez sur votre profil



Descendez jusqu'à la rubrique 'historique' et accédez à "Mes Questionnaires"



Explorez votre historique et les paramètres clefs



FOCUS

Autoimmunité et Cancer : Comprendre la Relation Complexe

L'autoimmunité et le cancer sont deux domaines médicaux distincts, mais ils partagent des liens complexes. Cette synthèse vise à expliquer comment l'autoimmunité peut influencer le développement du cancer, et comment le cancer peut parfois déclencher des réponses auto-immunes. Comprendre cette relation peut aider les patients à mieux appréhender leur propre santé et les traitements associés.

Définitions	<ul style="list-style-type: none">• L'autoimmunité est une condition dans laquelle le système immunitaire du corps attaque ses propres cellules, tissus et organes par erreur. Normalement, le système immunitaire est chargé de protéger le corps contre les envahisseurs étrangers, comme les bactéries et les virus. Cependant, en cas d'autoimmunité, il devient hypersensible et attaque des parties du corps qu'il devrait normalement « tolérer ».
	<ul style="list-style-type: none">• Le cancer est une maladie qui se produit lorsque les cellules du corps commencent à se développer de manière incontrôlée. Normalement, nos cellules se divisent et se renouvellent de manière ordonnée, mais en cas de cancer, ce processus devient dérégulé. Les cellules cancéreuses peuvent former une masse appelée tumeur, qui peut endommager les tissus environnants et se propager à d'autres parties du corps. Il existe de nombreux types de cancer, chacun ayant ses propres caractéristiques.

Des relations complexes et bilatérales ont été observées entre les maladies auto-immunes et le cancer :

- Certaines maladies auto-immunes (*dermatomyosite, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren et sclérodermie systémique*) sont associées à un risque plus élevé de cancer (1, 2). Les raisons de ce risque majoré ne sont pas bien définies, mais il est probable qu'elles impliquent à la fois l'inflammation chronique qui déclenche une tumeur maligne et inversement, une autoimmunité survenant comme « *effet secondaire* » des réponses immunitaires antitumorales naturelles (3).
- De façon réciproque, les maladies auto-immunes peuvent, dans certains cas, être provoquées par une maladie cancéreuse ou bien par des traitements utilisés pour soigner le cancer. D'une part, les cellules cancéreuses produisent des antigènes, des substances qui peuvent stimuler le système immunitaire. Cela peut provoquer des réactions auto-immunes, où le système immunitaire attaque le cancer mais peut également endommager les tissus sains. D'autre part, l'immunothérapie, un traitement du cancer qui vise à stimuler ou « *accélérer* » le système immunitaire pour détruire les cellules cancéreuses, peut également entraîner des réponses auto-immunes indésirables.

Ce domaine autoimmunité & cancer étant très vaste (*du fait des relations complexes, dynamiques et bidirectionnelles de causes à effets entre maladie auto-immune, cancer et immunothérapie*), nous avons choisi de nous concentrer dans ce focus sur le **risque de cancer en cas de maladie auto-immune telle que le lupus érythémateux systémique**.

Lupus & cancer

Les patients atteints de lupus systémique sont déjà confrontés à des défis de santé importants liés à leur maladie auto-immune qui est à la fois complexe, chronique et systémique (*c'est-à-dire pouvant affecter plusieurs organes*) et touchant 9 femmes pour 1 homme. En réalité, l'activité du lupus est caractérisée par des phases de poussées intermittentes et imprévisibles qui peuvent endommager des organes de façon irréversible (*comorbidités*), avec une conséquence directe sur la qualité de vie des patients ; or ces comorbidités incluent certains types de cancers.

Une **méta-analyse** (*méthode de recherche qui rassemble et analyse les résultats de nombreuses études scientifiques similaires sur un sujet spécifique*) publiée en 2021 (4) a **évalué le risque lié au lupus pour 40 types de cancers**.

- De façon globale, les patients atteints de lupus ont **18%** de risque supplémentaire par-rapport à la population générale, de développer un cancer. Les auteurs indiquent une **augmentation** du risque associé au lupus pour 24 types de cancers (*appareil génital féminin, cellules sanguines, foie, rate, appareil respiratoire, digestif, vessie, thyroïde, cerveau et système nerveux*) et une **diminution** du risque associé au lupus pour les cancers du sein, de l'utérus, de la prostate et les mélanomes.
- L'**augmentation** du risque observé chez les patients atteints de lupus peut être attribuée à **plusieurs facteurs** incluant l'inflammation chronique liée à l'activité du lupus, des infections virales oncogéniques (*Epstein-Barr, hépatite virale, virus du papillome humain*), le stress oxydatif (*processus qui se produit dans notre corps lorsque des substances appelées radicaux libres endommagent nos cellules*) ou d'autres facteurs individuels (*outre le lupus, d'autres facteurs de risque de cancer, tels que l'âge, le tabagisme, l'hérédité et les antécédents familiaux de cancer, peuvent également jouer un rôle dans l'augmentation du risque de cancer*). En outre, certains traitements immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide pourraient augmenter le risque de cancer via leur mode d'action (*il « freinent » le système immunitaire qui est moins efficace pour attaquer les cellules cancéreuses ou combattre l'infection par certains virus oncogènes*). Enfin, certains auto-anticorps, les anti-phospholipides (*qui peuvent être présents ou non lors d'un lupus*) sont associés à un risque plus élevé de cancer hématologique (*cellules sanguines*).
- La **diminution** du risque observé chez les patients atteints de lupus peut s'expliquer par le **suivi régulier en milieu hospitalier** des patients atteints de lupus, qui permet un meilleur **dépistage précoce** des cancers du sein et de la prostate. Concernant le mélanome (*tumeur cutanée essentiellement causée par le rayonnement UV*), la diminution du risque s'explique par une **exposition solaire moindre** des patients atteints de lupus, le soleil étant connu pour provoquer des poussées de lupus.

En **conclusion**, il est important de noter que le risque de cancer chez les patients atteints de lupus peut varier en fonction de plusieurs facteurs, comprenant l'activité du lupus, la durée de la maladie et d'autres facteurs de risque individuels. La gestion de l'autoimmunité et du cancer peut être complexe et nécessite une approche personnalisée. Voici quelques points clés à retenir :

1. **Suivi médical régulier** : Si vous souffrez d'une maladie auto-immune, il est essentiel de maintenir un suivi médical régulier pour surveiller tout risque accru de cancer. Certains risques sont évitables car il existe, par exemple, des vaccins contre des virus oncogéniques (*voir encadré ci-après*).
2. **Communication** : Informez votre équipe médicale de tout symptôme nouveau ou inhabituel, car cela pourrait être lié à une réaction auto-immune ou à une complication du cancer.
3. **Traitement adapté** : Les traitements pour l'autoimmunité et le cancer doivent être soigneusement adaptés à votre situation. La communication avec votre médecin est essentielle en leur signalant tous les traitements que vous prenez et les effets secondaires que vous ressentez.

N'oubliez pas que chaque cas est unique, et le suivi médical régulier peut contribuer à réduire les risques associés au lupus systémique et au cancer. Cela peut inclure des mesures telles que des examens de dépistage appropriés, des consultations avec d'autres services ou spécialités médicales. En France, le **réseau national de centres de références et de compétences « maladies autoimmunes systémiques rares »** (www.fai2r.org/les-centres-fai2r/centres-de-reference-fai2r/) est constitué de sites hospitaliers reconnus pour leur expertise et qui rassemblent tout le panel de spécialités médicales et paramédicales nécessaires à un suivi optimal.

Importance de la vaccination HPV dans les maladies autoimmunes

La vaccination contre le virus du papillome humain (HPV) est importante pour les personnes atteintes de maladies autoimmunes, mais elle doit être abordée de manière individualisée en fonction de la situation de chaque patient. Voici quelques points clés à considérer concernant l'importance de la vaccination HPV chez les personnes atteintes de maladies autoimmunes :

- **Risque accru de cancer** : Les personnes atteintes de maladies autoimmunes, en particulier celles qui sont traitées par des médicaments immunosuppresseurs pour contrôler leur maladie, peuvent avoir un risque accru de développer certains types de cancer, y compris le cancer du col de l'utérus, qui est étroitement lié à l'infection par le HPV.
- **Importance de la prévention** : Étant donné le risque accru de cancer, il est crucial de mettre en place des mesures de prévention pour les personnes atteintes de maladies autoimmunes. La vaccination HPV est une mesure préventive efficace pour réduire le risque de cancer du col de l'utérus.
- **Consultation médicale** : Avant de recevoir la vaccination HPV, les patients atteints de maladies autoimmunes devraient consulter leur médecin spécialiste en rhumatologie ou immunologie. Ils pourront évaluer l'état de la maladie autoimmune, les médicaments utilisés et le risque individuel de cancer du col de l'utérus.
- **Choix de la vaccination** : Le type de vaccination HPV peut dépendre de l'âge du patient, de son statut vaccinal antérieur et de la recommandation médicale. Le vaccin peut être administré à des âges différents, généralement à partir de l'adolescence, et il existe différentes formulations de vaccins disponibles.
- **Surveillance régulière** : Après la vaccination, il est important que les patients atteints de maladies autoimmunes continuent de bénéficier d'un suivi médical régulier. Cela permettra de surveiller l'évolution de leur maladie autoimmune, ainsi que tout effet indésirable potentiellement lié à la vaccination.
- **Effets secondaires et interactions médicamenteuses** : Les personnes atteintes de maladies autoimmunes qui reçoivent des médicaments immunosuppresseurs devraient discuter des possibles interactions médicamenteuses et effets secondaires avec leur médecin avant de recevoir le vaccin.

En résumé, la vaccination HPV est importante pour la prévention du cancer du col de l'utérus, en particulier chez les personnes atteintes de maladies autoimmunes. Cependant, la décision de se faire vacciner doit être prise de manière individualisée en consultation avec un professionnel de la santé pour tenir compte de la situation médicale spécifique de chaque patient.

Références bibliographiques

1. D. Hardenbergh *et al.*, Factors mediating cancer risk in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **31**, 1285- 1295 (2022).
2. A. A. Shah, L. Casciola-Rosen, A. Rosen, Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol* **67**, 317-326 (2015).
3. G. Egiziano, S. Bernatsky, A. A. Shah, Cancer and autoimmunity: Harnessing longitudinal cohorts to probe the link. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **30**, 53-62 (2016).
4. A. E. Clarke *et al.*, Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* **51**, 1230-1241 (2021).

Jean-François Kleinmann
Chef de projets

Centre de Référence des maladies autoimmunes systémiques rares des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

MISE AU POINT

Papillomavirus humain et Lupus érythémateux systémique

Human papillomavirus and systemic lupus erythematosus

E.David¹, A.Belot², J-C Lega¹, I.Durieu³, C. Rousset-Jablonski

⁴ *Coordonnées :*

¹ Service de médecine interne et pathologie vasculaire., Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

² Service de rhumatologie, néphrologie et dermatologie pédiatrique. Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

³ Médecine Interne et pathologie vasculaire. Groupement Hospitalier Sud. Hospices Civils de Lyon. EA 7425 HESPER. Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

⁴ *Service de médecine interne, Service de Gynécologie-Oncologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices civils de Lyon. Centre Léon Bérard, Lyon. EA 7425 HESPER , Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France. Email : christine.rousset-jablonski@chu-lyon.fr*

Résumé

L'infection au papillomavirus humain (HPV) représente une des infections sexuellement transmissibles les plus répandues dans le monde et le principal agent causal dans le développement du cancer du col de l'utérus. Certains facteurs de risque, notamment l'immunosuppression favorisent la persistance et la progression des lésions cervicales vers des lésions intra-épithéliales agressives. Les patientes souffrant de pathologies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique seraient plus vulnérables aux infections à HPV et à un risque accru de progression vers une dysplasie cervicale. Les facteurs de risque de développer une infection persistante à HPV puis une dysplasie ne sont pour autant pas identifiés dans le lupus. L'existence d'un sur-risque de cancer du col par rapport à la population générale reste débattu. Ainsi, le vaccin est recommandé chez les jeunes patients lupiques au même titre que dans la population générale. La couverture vaccinale contre l'HPV chez les lupiques n'est pas précisément connue. Il semble que la couverture vaccinale générale des malades chroniques est insuffisante compte tenu de leur fragilité vis-à-vis du risque infectieux. Des stratégies sont à mettre en place pour lever les barrières à la vaccination.

Abstract

Infection with human papillomavirus (HPV) is one of the most widespread sexually transmitted diseases and the main risk factor for cervical cancer. Underlying conditions, like immunosuppression, favour the persistence and the progression of cervical lesions to an aggressive form. Patients with auto-immune diseases, and particularly systemic lupus erythematosus (SLE), may be prone to HPV infection and cervical dysplasia. However, the risk factors for developing persistent HPV related infection, dysplasia and cancer are not identified for SLE. The existence of an excess risk of cervical cancer compared to the general population remains debated. Thus, HPV vaccine is recommended for SLE patients as well as for the general population. Vaccine coverage of SLE patients is not yet known for this category of the population in France. Adolescents with chronic health condition seem to be insufficiently vaccinated regarding their vulnerability to infectious diseases. Strategies are required to be reach HPV vaccination barriers.

Mots clés : Lupus érythémateux systémique, vaccination, papillomavirus humain, dysplasie cervicale, cancer du col de l'utérus

Keywords: systemic lupus erythematosus, vaccination, human papillomavirus, cervical dysplasia, cervical cancer

Introduction

L'infection au papillomavirus humain (HPV) représente l'une des infections sexuellement transmissibles les plus répandues dans le monde et le principal agent causal dans le développement du cancer du col de l'utérus [1]. Quatre-vingt-dix pour cent des infections à HPV sont transitoires et guérissent spontanément en moins de deux ans. Certains facteurs de risque, notamment l'immunodépression, favorisent la persistance et la progression vers des lésions intra-épithéliales agressives. Ainsi certaines patientes souffrant de pathologies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (LES) seraient plus vulnérables aux infections à HPV et à un risque accru de progression vers une dysplasie cervicale [2–4]. Cela serait possiblement lié à la dérégulation du système immunitaire, et à la maladie elle-même [5,6]. En population générale, le vaccin contre l'HPV est démontré comme étant sûr [7]. Peu de données sont disponibles chez les patients immunodéprimés, mais celles-ci sont rassurantes concernant la sécurité du vaccin. Une moins bonne efficacité chez les personnes immunodéprimées a néanmoins été rapportée [8–10].

Il existe des recommandations de vaccination pour le HPV chez les patients atteints de maladie auto-immune [11] ou de LES [12]. La couverture vaccinale en France est faible et les freins à cette vaccination sont nombreux.

Nous décrivons dans cette mise au point, les connaissances actuelles sur le risque associé au papillomavirus dans le LES et les données de sécurité et d'efficacité du vaccin. Nous aborderons les freins à la vaccination évoqués dans la littérature. Généralités sur l'HPV

L'HPV est un virus de la famille des *Papillomaviridae* ayant un tropisme pour la peau et les muqueuses. Il existe plus de 120 génotypes, classés selon leur séquence ADN et leur pouvoir oncogène. Quarante d'entre eux peuvent toucher le tractus ano-génital. Selon le sous-type, le virus peut induire des dysplasies de haut grade ou des cancers du col de l'utérus tout comme des lésions bénignes du tractus génital. Les sous-types 16 et 18 sont responsables de 70% des cas de cancer du col et de 50 % des lésions de haut grade [13]. La tranche d'âge la plus touchée par cette infection est celle des 16-24 ans. Le développement des lésions cancéreuses liées à l'HPV est un processus lent, avec un pic d'incidence des lésions précancéreuses vers l'âge de 30 ans. Le pic de cancers invasifs survient 10 à 30 ans après l'infection [14]. Alors qu'en France le cancer du col représente la 12^e cause de cancer chez la femme, celui-ci est la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde. 83% des nouveaux cas de cancers touchent les pays en voie de développement [15].

Les HPV oncogènes persistant provoquent d'abord des lésions précancéreuses appelées lésions intra-épithéliales de bas grade, regroupant les condylomes et les dysplasies légères ou néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de degré 1. Ces lésions de bas grade peuvent régresser, persister, ou évoluer en lésions intra-épithéliales de haut grade regroupant les dysplasies modérées (CIN de degré 2) et sévères (CIN de degré 3), puis en carcinome invasif selon la classification de l'OMS de 2014 [16].

Recommandations vaccinales

En France, la vaccination contre l'HPV est recommandée en population générale chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans [17]. La vaccination est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par le HPV. Dans le cadre d'un rattrapage vaccinal, la vaccination est applicable jusqu'à 19 ans révolus. Cette recommandation a été élargie pour les garçons, avec la même cible d'âge, dans le calendrier vaccinal en 2020 (application à partir du 1^{er} janvier 2021).

Trois vaccins prophylactiques recombinants inactivés dirigés contre certains génotypes du HPV sont disponibles en France : un vaccin recombinant quadrivalent (GARDASIL couvrant les génotypes 6, 11, 16 et 18), un vaccin recombinant bivalent (CERVARIX couvrant les génotypes 16 et 18), et un vaccin nonavalent (GARDASIL9 couvrant les génotypes 6, 11, 16,

18, 31, 33, 45, 52 et 58). Le schéma vaccinal recommande deux doses (ou trois si stratégie de rattrapage). Toute initiation de vaccination doit préférentiellement être débutée par GARDASIL 9. La vaccination est remboursée à hauteur de 65% par la Sécurité Sociale jusqu'à 19 ans révolus selon les mesures du calendrier vaccinal en vigueur.

Grâce à la vaccination, ont été rapportées des réductions de 90 % des infections, de 85% des anomalies histologiques cervicales de haut grade, de 45 % des lésions de bas grade et de 90 % des condylomes génitaux [18]. Le vaccin de deuxième génération (Gardasil 9) devrait permettre une réduction supplémentaire des risques d'infection à HPV, des risques de lésions cervicales de haut grade (génotypes couverts expliquant 80-90% des CIN2 ou plus), ainsi que d'autres lésions ano-génitales [19].

Des simulations montrent que l'augmentation de la couverture vaccinale à 70 % permettrait d'éviter annuellement en France plus de 1000 cancers du col de l'utérus, 15 cancers du vagin, 20 cancers de la vulve, 415 cancers de l'anus et 660 décès [20].

Les recommandations concernant les personnes immunodéprimées traitées par immunosuppresseurs, corticothérapie et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique doivent être vaccinées selon les recommandations en population générale. En cas de projet d'initiation de traitement immunosuppresseur avant 11 ans, la vaccination peut être proposée dès 9 ans [21]. Certains experts préconisent d'étendre la vaccination au-delà de 19 ans pour les jeunes filles lupiques n'ayant pas eu de rapport sexuel [12] voire jusqu'à 25 ans [11]. Les consensus d'experts préconisent de maintenir un schéma vaccinal à trois doses pour les patientes lupiques étant donné une moins bonne immunogénicité du vaccin dans cette population [12].

Stratégies de dépistage

Le dépistage des lésions liées à l'HPV est proposé en France chez toutes les femmes de 25 à 65 ans par un frottis cervico-utérin (FCU), dans le cadre d'un programme national de dépistage organisé depuis 2018. Jusqu'en 2020, ce dépistage consistait en un FCU réalisé tous les 3 ans, après deux frottis réalisés à un an d'intervalle. La répétition des FCU permet de compenser le manque de sensibilité d'un seul FCU (environ 50 %) et de rendre ce dépistage efficace compte tenu de l'histoire naturelle lente de cette pathologie.

Le dépistage par la recherche d'HPV de haut risque sans FCU est entré en application en 2020. Il s'agit d'une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque. Son application n'est pas recommandée chez les femmes de moins de 30 ans : la prévalence des infections à HPV transitoires est élevée et il existe un risque de sur-diagnostic et sur-traitement. La HAS propose ainsi de maintenir le dépistage par FCU à partir de 25 ans, puis à partir de 30 ans, que le test HPV remplace l'examen cytologique en dépistage primaire du cancer du col de l'utérus. Le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Infection à HPV chez les femmes atteintes de LES

Le pronostic des rhumatismes inflammatoires s'est constamment amélioré depuis les dernières années, grâce aux avancées thérapeutiques, et des stratégies de prise en charge plus efficaces. Cependant, la morbi-mortalité, outre les maladies cardio-vasculaires, reste toujours marquée par les infections et les cancers. Ainsi, certaines études montrent une détection plus importante d'HPV par recherche de l'ADN en *polymerase chain action* (PCR) et plus de persistance du virus chez les femmes atteintes de LES. La prévalence de la présence d'HPV est variable selon les études. Dans cette étude, la présence d'HPV était de 20,2% chez les patientes lupiques (moyenne d'âge 39,7 ans)

versus 7,3% dans la population générale (moyenne d'âge 37,3 ans) [5]. D'autres auteurs rapportaient la présence d'HPV chez 80,7% des patientes lupiques étudiées contre seulement 35,7% en population générale [6].

L'infection à HPV seule n'est pas suffisante pour développer des anomalies cervicales. Dans 90% des cas, l'infection est asymptomatique et se résout spontanément dans les deux ans grâce aux mécanismes de clairance virale. La présence d'une infection à HPV multiples, les sous-types d'HPV de haut risque et la persistance de l'infection sont associées au risque de développement de lésions intra-épithéliales [4].

Dans une autre étude, le LES en soi, était un facteur indépendant prédictif d'infection à HPV. Par contre, l'âge de la première relation sexuelle, le nombre de partenaires sexuels, l'âge au diagnostic ou les traitements immunosuppresseurs n'étaient pas associés au risque d'infection à HPV [5].

Dysplasie cervicale

L'incidence de lésions dysplasiques liées à l'HPV chez les patientes lupiques est notablement accrue [6,22,23]. Certains auteurs mesurent jusqu'à 3,5% de lésions de haut grade sur frottis dans un groupe de 85 patientes lupiques contre 0,5% chez les témoins sains [4]. La prévalence de dysplasie de haut grade atteint jusqu'à 8,66 fois celle de la population générale dans une méta-analyse (OR 8,66 - IC 95% 3,75 à 20,00) [24]. Les patientes incluses dans les sept études de la méta-analyse sont dans la même tranche d'âge, c'est-à-dire entre 35 et 45 ans. Dans une revue de la littérature, une fréquence plus importante de dysplasies cervicales est observée de manière significative sur 15 des 18 études évaluées [3]. De même, Dreyer et al. comptent plus de carcinome in situ (CIN3) avec un ratio standardisé d'incidence à 1,8 (IC 95% 1,2-2,7) chez 576 patientes lupiques [25].

Cancer du col

En comparaison à la population générale, un risque augmenté de cancer dans le LES est rapporté notamment de cancer du foie, des poumons, de lymphome non hodgkinien mais aussi de la vulve ou du vagin [26]. Toutefois, certaines études ne notifient pas de sur risque de cancer du col lié à l'HPV chez les femmes lupiques [24]. Dans une étude rétrospective multicentrique, seulement 14 cas de cancer du col chez 9 547 femmes lupiques étaient diagnostiqués ; cette proportion ne différait pas de celle de la population générale [26]. Dans une revue de la littérature, le nombre de cancer du col de l'utérus était comparable entre les patientes lupiques et les témoins dans 14 études sur 15 [3]. L'incidence de cancer étant faible, l'absence d'association retrouvée peut être liée à un manque de puissance. Une autre étude ne retrouvait pas d'augmentation du nombre de cancer invasif du col malgré plus de lésions intra-épithéliales de haut grade [25].

L'absence d'augmentation du nombre de cancer du col chez les femmes lupiques est peut-être liée à un dépistage accru ou un traitement plus précoce au stade CIN1-3 des lésions. De plus, on ne peut exclure une sur-estimation du risque par un biais de publication ou un *small study effect*.

Ceci est controversé par des études plus récentes. Dey et al. mettent en évidence un ratio standardisé d'incidence à 4,0 de cancer du col (IC 95% 3,50–4,50) parmi une population de 595 patientes lupiques [27]. Dans une revue rétrospective chez 395 lupiques, une augmentation de l'incidence de cancer du col par rapport à la population générale ($p < 0,0001$) et une association avec la durée de la maladie ($p = 0,006$) sont rapportées [28].

Autres lésions liées à l'HPV

Parmi une cohorte de 289 patients lupiques pédiatriques, 4 cas de condylomes anaux liés à des HPV de haut risque étaient observés. Les lésions anales étaient diagnostiquées aux âges de 14, 17, 19 et 14 ans. Parmi ces patients, les frottis identifiaient des lésions intra-épithéliales de bas grade. Les biopsies constataient des cervicites chroniques et des lésions intra-épithéliales néoplasiques vulvaires,

vaginales, anales et du col [29]. Une autre étude a rapporté une prévalence de condylomes vulvaires et vaginaux chez des patients lupiques significativement plus importante que dans la population témoin [30]. Un risque augmenté de cancer anal ainsi que de la vulve et du vagin parmi des patients lupiques présentant des lésions dysplasiques liées à l'HPV est noté dans certaines séries [25].

Rôle des traitements immunosuppresseurs

Le rôle des traitements immunosuppresseurs comme facteur de risque d'infection à HPV, de dysplasie ou de cancer cervical chez les patientes lupiques est débattu (tableau 1).

Concernant le risque d'infection à HPV, bien que le nombre de frottis anormaux chez les patientes atteintes de LES est significativement plus élevé dans plusieurs études par rapport à des groupes témoins, l'exposition à un traitement immunosuppresseur n'est pas considérée comme facteur de risque de frottis anormal ou d'infection à HPV [4,5,31]. Par contre, d'autres auteurs observent une association entre la présence d'HPV et l'exposition à un traitement immunosuppresseur [32,33]. Le risque semble plus élevé en particulier pour les fortes doses cumulées de corticothérapie [6,32] ou de cyclophosphamide [6]. Concernant l'influence des immunosuppresseurs sur les lésions cervicales de haut grade et de cancer du col, certaines études ont montré un sur-risque lié aux doses cumulées d'azathioprine [34] ou de cyclophosphamide [35]. D'autres études ont observé une augmentation des dysplasies de haut grade ou de cancer du col lié au contexte lupique, sans que le traitement immunosuppresseur ne soit un facteur explicatif [36,37].

Vaccin HPV et lupus

Efficacité du vaccin

Mok et al. se sont intéressés à l'efficacité du vaccin en cas de LES [8,10]. L'étude incluait 50 patientes lupiques et 50 patientes témoins, âgées de 18 à 35 ans. Les taux de séroconversion à 12 mois pour les sous types 6, 11, 16 et 18 chez les patientes lupiques étaient de 82%, 89%, 95% et 76% versus 98%, 98%, 98% et 80% pour les témoins, respectivement. Il n'y avait pas de lien entre la réponse vaccinale et l'âge à la vaccination. En revanche, il existait un taux plus faible chez les patientes sous immunosuppresseurs associant mycophénolate mofétil (MMF) et prednisolone. Parmi les patientes avec une séroconversion à 12 mois, les anticorps étaient toujours présents à 5 ans entre 84 et 96% chez les patients lupiques contre 96 à 100% chez les témoins. Le taux d'IgG pour les sérotypes 6 et 16 étaient significativement plus faible dans le groupe LES. Sept patients lupiques (21%) ont présenté une séro-réversion pour au moins un anticorps anti-HPV.

Dans une autre étude chez 27 patientes lupiques, à un mois des 3 doses de vaccin, les taux de sérovaccination étaient compris entre 94 et 100% pour les 4 sérotypes (6, 11, 16, 18) de façon comparable aux témoins sains [38]. Un seul patient montrait de faibles réponses vaccinales après un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), molécule connue pour diminuer la réponse vaccinale [39,40].

Une autre étude comparait la réponse immune du vaccin bivalent contre l'HPV chez 6 patientes lupiques et 49 témoins. Tous les sujets étaient séropositifs pour l'HPV 16 et 18 après 3 doses de vaccin mais avec des taux plus bas que les patientes témoins [9].

A titre de comparaison, la réponse vaccinale pour le vaccin quadrivalent HPV chez les patients immunodéprimés semble satisfaisante. MacIntyre et al. ont étudié la réponse vaccinale chez des enfants immunodéprimés de cause variées (arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn, transplanté d'organes solides ou de moelle osseuse...) [41,42]. La réponse vaccinale apparaît bonne à 7 mois, avec des taux de séroconversion entre 89 et 100% pour les sérotypes 6, 11, 16 et 18. Le maintien de la réponse à 5 ans était de 87 à 92%.

Sécurité du vaccin

En population générale, le vaccin prophylactique HPV a fait la preuve de sa sécurité d'utilisation [43,44].

Chez les patients lupiques, il n'est pas rapporté plus de poussées de la maladie après immunisation [8]. Dans une étude de 50 patientes lupiques, le score SLEDAI (SLEDisease Activity), n'augmentait pas après administration vaccinale. Il n'y avait pas non plus de modification des marqueurs d'activité de la maladie (complément, CRP, anti-DNA natifs) après la vaccination [8]. Cependant, à 5 ans de la vaccination, les patientes ayant présenté une séro-réversion ont présenté significativement plus de poussées de lupus notamment rénales. Elles recevaient plus de traitement immunosuppresseur (prednisolone, MMF, tacrolimus) que celles présentant une immunité prolongée [10].

D'autres études par la suite ont confirmé la sécurité et l'efficacité du vaccin [45]. Le principal effet secondaire rencontré dans une étude prospective chez 37 patients lupiques était la réaction modérée au site d'injection (62%). Aucune poussée de lupus ni de thrombose veineuse n'a été observée.

Alors que plusieurs études évoquaient une relation de cause à effet entre la vaccination HPV et la survenue de maladies auto-immunes [46], plusieurs études observationnelles n'ont pas observé de lien avec la vaccination [47,48]. A noter qu'une large étude de cohorte française mettait en évidence une association entre la vaccination HPV et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré [49], mais ce risque n'était pas confirmé ailleurs [43].

Couverture vaccinale

En population générale, la couverture vaccinale contre l'HPV reste faible depuis son instauration. D'après les données de l'InVS le schéma complet de vaccination ne dépassait pas 13% de la population en 2015. On note cependant une progression de la couverture vaccinale depuis, avec un schéma complet à 16 ans à 24% en 2018 [50,51].

La couverture vaccinale chez les patients atteints de maladies inflammatoires comme le LES est mal connue.

Feldman et al. émettaient comme hypothèse un taux de vaccination plus élevé chez les patients suivis pour une maladie auto-immune du fait du risque majoré de persistance de l'HPV [52]. Dans cette cohorte américaine regroupant 5642 patientes avec une maladie inflammatoire chronique, seulement 21% avait reçu au moins une dose de vaccin, contre 23% dans la population générale sans différence significative.

Dans une autre cohorte de 1349 femmes atteintes de LES, sur 238 patientes éligibles à la vaccination HPV, seules 4,6% étaient vaccinées [53].

Dans une étude rétrospective américaine, des taux plus importants étaient constatés mais moindres par rapport aux témoins. 81% des enfants suivis pour une maladie chronique avaient initié une vaccination contre l'HPV contre 85% dans la population témoin [54]. Finalement, 74% dans les deux groupes avaient un schéma complet de vaccination contre l'HPV.

En Allemagne, une étude sur la couverture vaccinale parmi 579 patients lupiques a été menée [55]. Les résultats des questionnaires ont montré que la mise à jour des vaccinations n'était pas vérifiée pour 25% des patients. La couverture vaccinale était faible pour toutes les vaccinations étudiées (diphtérie-tétanos-poliomyélite (DTP) 66%, grippe 45%, pneumocoque 32% et méningocoque 6%). La couverture vaccinale contre l'HPV n'était pas étudiée. Il apparaît néanmoins dans cette étude que la couverture vaccinale est insuffisante dans une population fragile vis-à-vis du risque infectieux.

Chez des patients suivis pour une maladie chronique en France (diabète, mucoviscidose, anorexie mentale), le calendrier vaccinal (DTP, rougeole, oreillons, rubéole, hépatite B, méningocoque C) était complètement à jour dans 10% des cas contre 14% ($p = 0,28$) dans la population générale [56]. En

revanche, la couverture vaccinale contre l'HPV était plus importante dans le groupe des malades comparativement aux témoins (29% versus 16% ; $p = 0,04$). Sur 200 enfants suivis au Canada pour une arthrite juvénile idiopathique, le calendrier vaccinal était complet pour seulement 52% des enfants âgés de 2,5 ans et 68% à 10,5 ans [57].

Freins à la vaccination

Bien connus en population générale, les freins à la vaccination contre l'HPV sont moins bien décrits dans les populations spécifiques suivies pour des maladies chroniques ou à risque comme le lupus.

Les professionnels de santé en charge de patients atteints de maladie auto-immune sont insuffisamment informés du risque de dysplasie cervicale. Dans cette étude, les auteurs évoquent comme motif le manque de pédiatres spécialisés en rhumatologie aux Etats-Unis, ce qui limite le temps de consultation par patient [58]. L'examen se concentre davantage sur la prise en charge médicale que sur les soins primaires comme la vaccination.

Quatre cent dix-huit pédiatres américains ont été interrogés par questionnaire informatique à propos de leurs pratiques vis-à-vis de la vaccination HPV [54]. Seulement 50% recommandaient parfois ou toujours la vaccination HPV à leurs patients suivis pour des maladies chroniques. Les principales barrières évoquées pour les praticiens étaient des connaissances insuffisantes (prévalence des infections HPV, risque, recommandations vaccinales...) à propos de la vaccination HPV (41% des répondants). Des barrières parentales étaient également évoquées (difficulté d'aborder les discussions à propos des relations sexuelles, craintes des effets secondaires, méfiance vis-à-vis du vaccin ...). La plupart des répondants (84%) pensaient que la vaccination HPV relevait du médecin généraliste mais 59% étaient d'accord pour dire qu'il s'agissait d'une mission conjointe entre médecin généraliste/spécialiste. Le dernier thème évoqué était des freins liés au système de santé (visites épisodiques, coût, contraintes de temps...).

Les motifs de non vaccination évoqués par les parents sont variés : manque de recommandation de la part des professionnels [59], communication difficile autour du vaccin. La crainte des maladies auto-immunes induites par les vaccins et leurs adjuvants, et le syndrome ASIA (*adjuvant related autoimmune syndrome*) est un frein souvent relevé par les familles [60]. Les politiques de vaccination et l'organisation du système de santé expliquent parfois les différences géographiques des taux de couverture vaccinale en population générale. Certains pays comme l'Australie ou le Canada où les modalités de vaccination sont plus massives avec des programmes de vaccination scolaire, ont permis d'obtenir des taux de vaccination meilleurs (60 à 85%) qu'en Europe.

Conclusion

Cette mise au point sur les liens entre LES et HPV permet de retenir quelques messages clés. Il existe un risque augmenté d'infection à HPV et de dysplasie de haut grade chez les patientes atteintes de LES. Le rôle des traitements immunosuppresseurs reste débattu. Le risque de cancer du col de l'utérus n'est pour autant pas formellement établi comme étant majoré par rapport à la population générale. La vaccination est recommandée et sûre dans cette population selon les mêmes recommandations qu'en population générale, voire, plus précocement et après 19 ans. Les freins à la vaccination sont nombreux et incitent à mieux informer les praticiens, les parents et les adolescents quant aux bénéfices de la vaccination.

Références

- [1] Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human Papillomavirus: What Every Provider Should Know. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 208 : 169–75
- [2] Kim sC, Feldman S, Moscicki AB. Risk of human papillomavirus infection in women with rheumatic disease: cervical cancer screening and prevention. *Rheumatol Oxf Engl* 2018 ; 57: v26–33
- [3] Santana IU, Gomes A do N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: asystematic review. *Clin Rheumatol* 2011 ; 30 : 665–72
- [4] Tam L-S, Chan AYK, Chan PKS, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3619–25
- [5] Lyrio LDC, Grassi MFR, Santana IU, Olavarria VG, Gomes A do N, CostaPinto L, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013 ; 33 : 335–40
- [6] Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, Araujo M, Jacone L, Gayer CR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010 ; 19 : 1485–91
- [7] Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018
- [8] Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 659–64
- [9] Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Wulffraat NM, Van Der Klis FRM. Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2013 ; 40 : 1626–7
- [10] Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2018 ; 36 : 3301–7
- [11] van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 414–22
- [12] Mathian A, Arnaud L, Adoue D, Agard C, Bader-Meunier B, Baudouin V, et al. [Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne* 2016 ; 37 : 307–20
- [13] Grein IHR, Groot N, Lacerda MI, Wulffraat N, Pileggi G. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatr Rheumatol* 2016 ; 14.
- [14] Infections à papillomavirus – Santé publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus> (Accès au site le 14 avril 2020).
- [15] Cancer du col de l'utérus – Santé publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus> (Accès au site le 7 novembre 2020)
- [16] Lésions précancéreuses - Cancer du col de l'utérus. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Lesions-precancereuses> (Accès au site le 18 novembre 2020)
- [17] DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M., Le calendrier vaccinal. Ministère Solidar Santé 2019. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> (Accès au site le 4 mai 2019)
- [18] Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016 ; 63 : 519–27
- [19] Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen O-E, Kjaer SK, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol* 2019 ; 154 : 110–77
- [20] Uhart M, Dahlab A, Bresse X, Largeron N. Loss Of Opportunity Linked With The Suboptimal Coverage Rate Of Hpv Vaccination In France. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2015 ; 18 : A462
- [21] HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Paris : Haut Conseil de la Santé Publique; 2014
- [22] Klumb EM, Araújo ML, Jesus GR, Santos DB, Oliveira AV, Albuquerque EMN, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2010 ; 16 : 153–7
- [23] Dhar JP, Essenmacher L, Ager J, Sokol RJ. Ominous cervical cytopathology in women with lupus. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2005 ; 89 : 295–6
- [24] Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 730–5
- [25] Dreyer L, Faurshou M, Mogensen M, Jacobsen S. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: a long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 3032–7

- [26] Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1481–90
- [27] Dey D, Kenu E, Isenberg DA. Cancer complicating systemic lupus erythematosus--a dichotomy emerging from a nested case-control study. *Lupus* 2013 ; 22 : 919–27
- [28] Skare TL, da Rocha BV. [Breast and cervical cancer in patients with systemic lupus erythematosus]. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet* 2014 ; 36 : 367–71
- [29] Lube GE, Aikawa NE, Tacla M, Leal MM, Lourenço B, Silva LEV, et al. Condyloma acuminatum by human papilloma virus infection in childhood-systemic lupus erythematosus patients. *Acta Reumatol Port* 2014 ; 39 : 182–7
- [30] CostaPinto L, Olavarria VG, Grassi MFR, Lyrio LDC, Oliveira RPC, Santana IU, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis endocervical infection in systemic lupus erythematosus patients and evaluation of the risk for HPV-induced lesions. *Rheumatol Int* 2013 ; 33 : 631–6
- [31] Lee Y-H, Choe J-Y, Park S-H, Park Y-W, Lee S-S, Kang Y-M, et al. Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2010 ; 25 : 1431–7
- [32] Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, Taboada-Cole A, Muñoz-Guarneros M, Solis-Poblano JC, et al. The impact of glucocorticoids and anti-cd20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics* 2013 ; 68 : 1475–80
- [33] Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Joseph L, Boivin J-F, Rajan R, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004 ; 43 : 1386–9
- [34] Dugué P-A, Rebolj M, Hallas J, Garred P, Lyng E. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer* 2015 ; 136 : E711-719
- [35] Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 1763–7
- [36] Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1360–7
- [37] Feldman CH, Liu J, Feldman S, Solomon DH, Kim SC. Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Women with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Drugs. *Lupus* 2017 ; 26 : 682–9
- [38] Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013 ; 11 : 29
- [39] Van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 75–81
- [40] Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2014 ; 66 : 1016–26
- [41] MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Barnes M, et al. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* 2016 ; 34 : 4343–50
- [42] MacIntyre CR, Shaw PJ, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Seale H, et al. Long term follow up of persistence of immunity following quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* 2019 ; 37 : 5630-5636
- [43] Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf* 2018 ; 41 : 329–46.
- [44] M A, L X. Efficacy and Safety of Prophylactic HPV Vaccines. A Cochrane Review of Randomized Trials. *Expert Rev Vaccines* 2018 ; 17
- [45] Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2017 ; 35 : 2642–6
- [46] Soldevilla HF, Briones SFR, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus* 2012 ; 21 : 158–61
- [47] Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012 ; 271 : 193–203.
- [48] Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *The BMJ* 2013 ; 347
- [49] Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017 ; 35 : 4761–8
- [50] Gaudelus J, Cohen R, Martinot A, Stahl J-P, Lery T, Le Danvic M, et al. [HPV vaccination is still difficult to

implement]. *Med Mal Infect* 2014 ; 44 : 289–91

[51] Héquet D, Rouzier R. [Regression of vaccine coverage HPV: A French exception]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017 ; 45 : 443–4.

[52] Feldman CH, Hiraki LT, Lii H, Seeger JD, Kim SC. Human Papillomavirus Vaccine Uptake among Individuals with Systemic Inflammatory Diseases. *PLOS ONE* 2015 ; 10 : e0117620

[53] Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Ragina N, Sokol RJ. Lack of Uptake of Prophylactic Human Papilloma Virus Vaccine Among Women With Systemic Lupus Erythematosus Seen at a Regional Medical Center. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2018 ; 8 : 348-350

[54] Hofstetter AM, Lappetito L, Stockwell MS, Rosenthal SL. Human Papillomavirus Vaccination of Adolescents with Chronic Medical Conditions: A National Survey of Pediatric Subspecialists. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017 ; 30 : 88–95

[55] Chehab G, Richter JG, Brinks R, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Schneider M. Vaccination coverage in systemic lupus erythematosus—a cross-sectional analysis of the German long-term study (LuLa cohort). *Rheumatology* 2018 ; 57 : 1439–47

[56] Gras-Le Guen C, Legrand A, Caquard M, Micaelli X, Picherot G, Lacroix S, et al. Chronically ill adolescents are also incompletely vaccinated: A cross-sectional study in France. *Vaccine* 2017 ; 35 : 4707–12

[57] Morin M-P, Quach C, Fortin É, Chédeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology* 2012 ; 51 : 2046–50

[58] Feldman CH, Kim SC. Should we target patients with autoimmune diseases for HPV vaccine uptake? *Expert Rev Vaccines* 2014 ; 13 : 931–4

[59] Hua C, Morel J, Ardouin E, Ricard E, Foret J, Mathieu S, et al. Reasons for non-vaccination in French rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology* 2015 ; 54 : 748–50

[60] Garg M, Mufti N, Palmore TN, Hasni SA. Recommendations and barriers to vaccination in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2018 ; 17 : 990–1001

Conflits d'intérêt : aucun



Ecole du Lupus Systémique

Organisé par le CRMR Lupus, SAPL et autres maladies auto-immunes
systémiques rares Service de médecine interne 2, Institut E3M, Groupe
Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Série de cours en webinaire destinée aux patients atteints de Lupus Systémique pour comprendre la maladie et se former sur la maladie

1 heure de cours suivie par 1 heure de réponses aux questions des patients

Cours gratuits mais inscriptions obligatoires par courriel à karine.gisselbrecht-ext@aphp.fr

De 17h à 19h

Lundi 15 mai 2023	Le lupus systémique ; présentation de la maladie	Pr Zahir AMOURA
Lundi 12 juin 2023	Les principes des traitements, les essais cliniques	Dr Micheline PHA
Lundi 10 juillet 2023	Contraception et grossesse	Pr Fleur COHEN-AUBART
Lundi 11 septembre 2023	Prise en charge globale de la maladie	Dr Alexis MATHIAN
Lundi 16 octobre 2023	Comprendre les modalités de la surveillance et les examens biologiques du lupus	Dr Alexis MATHIAN
Lundi 13 novembre 2023	Le lupus et ses implications psychologiques	Sabine MALIVOIR
Lundi 11 décembre 2023	Atteintes cutanées du lupus, photoprotection Traitements, topiques, tatouages, laser,	Dr François CHASSET

Enseignement organisé avec le soutien institutionnel de



Congrès Lupus Cora du 16 au 18 mars 2023 à Turin en Italie



L'AFL+ a été admise pour une présentation affichée en Poster pour le projet OPTIMISE



ERN ReConnet du 20 au 22 avril à Bruxelles



Brussels
20-22 April 2023

L'AFL+ a été admise pour une présentation affichée en Poster pour le projet OPTIMISE

Les congrès de Rhumatologie courant mars – avril 2023 aux Antilles

- Présence de Marianne Rivière au Congrès de Rhumatologie en Martinique
- L'intervention de l'AFL+ au Congrès de Rhumatologie en Guadeloupe
- Intervention du 21 avril pour les 8èmes journées de Médecine Interne de l'Océan Indien à l'Ile de la Réunion

Journée mondiale du Lupus le 10 mai 2023



La maladie aux mille visages
Vaincre le handicap invisible

Congrès l'EULAR du 31 mai au 2 juin 2023 à Milan



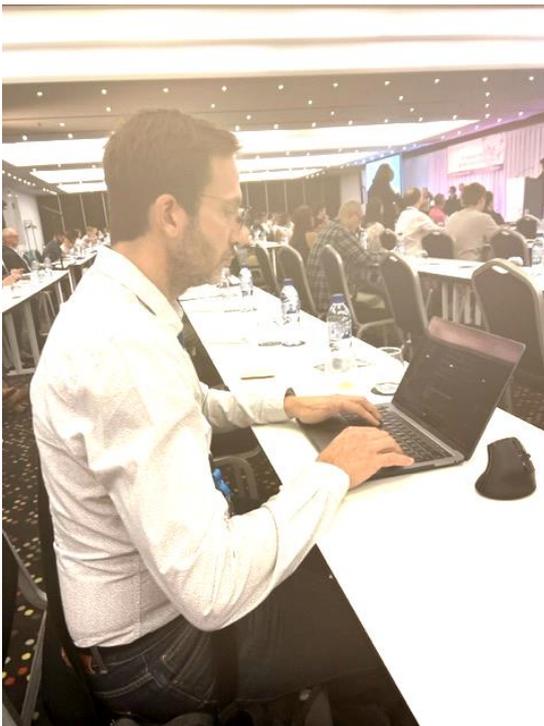
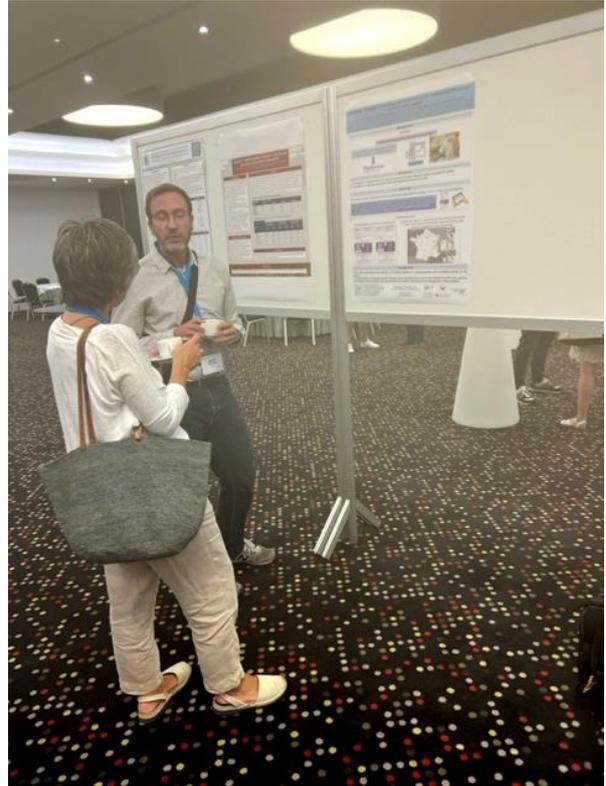
Congrès SNFMI du 5 au 7 juillet 2023 à la Rochelle

L'AFL+ a été admise pour une présentation affichée en Poster pour le projet OPTIMISE

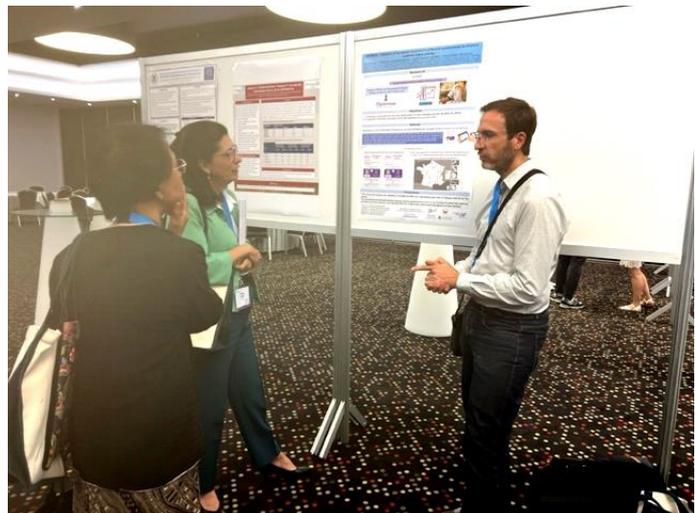
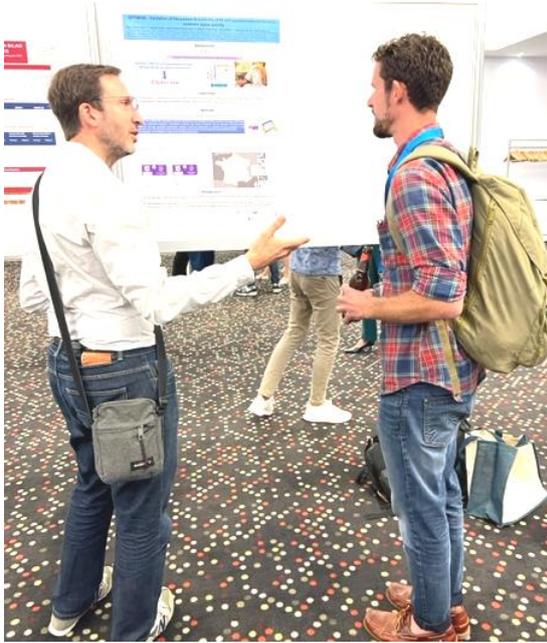


Lupus Academy du 8 au 10 septembre 2023 à Barcelone

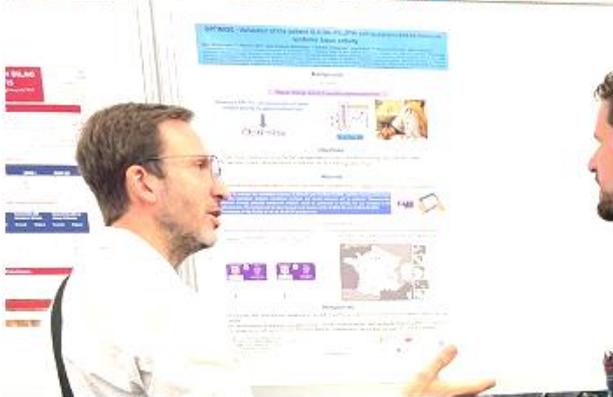
L'intervention de l'AFL+ par une présentation affichée en Poster



L'intervention de l'AFL+ par une présentation affichée en Poster



L'intervention de l'AFL+ par une présentation affichée en Poster



Lupus Day le 18 septembre 2023 à Strasbourg

Participation de l'AFL+

 **European Reference Network**
for rare or low prevalence complex diseases

 **RESO**
Centre de Référence des maladies rares (Reumatisme) et de l'Éducation

 **Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG**

Journée scientifique du CRMR RESO
Strasbourg le 19/09/2023
Forum de la faculté de Médecine

Free registration by mail: karine.fonck@chru-strasbourg.fr

09:45 : **Welcoming words** Thierry MARTIN Jean SIBILIA

Chair Thierry MARTIN et Laurent ARNAUD

10:00-10:30 : **Martin KRIEGLER** (Münster, Germany) : role of microbiome in SLE
10:30-11:00 : **Christophe RICHEZ** (Bordeaux) : recherche translationnelle sur le lupus au RESO Bordeaux
11:30-12:00 : **Ulrich WALKER** (Basel, Switzerland) : Free mtDNA in plasma – a novel disease activity marker in SLE and ANCA vasculitis
12:00-12:30 : **Raphael CARAPITO** (Strasbourg): A multi-omics approach to autoimmune/inflammatory diseases
12:30-13:00 : **Maire Elise TRUCHETET** (Bordeaux) : actualités thérapeutiques dans la sclérodémie.

13:00-14:00 : **Lunch & SLE Networking**

Chair Anne Sophie Korganow Jacques Eric GOTTENBERG

14:00-14:30 : **Aurélien GUFFROY** (Strasbourg) : Génétique des anomalies de l'immunité : quand auto-immunité et déficit immunitaire se rencontrent)
14:30-15:00 : **Matthias SCHNEIDER** (Düsseldorf) : The Lupus BEST Trial - T2T in SLE
15:00-15:30 : **Anne-Sophie KORGANOW** (Strasbourg) : Genetic and cellular approaches in APL syndrome
15:30-16:00 : **Christelle SORDET** (Strasbourg) : Actualités en ETP des maladies auto-immunes rares
16:00-16:30 : **Alain MEYER** (Strasbourg) : Epidémiologie des myopathies inflammatoires
16:30-17:00 : **Mariane RIVIÈRE** (AFL+) : étude Optimize
17:00-17:30 : **Joanna Lutz, Emmanuel CHATELUS** (Strasbourg) : Actualités dans les nouvelles techniques d'imagerie au cours des sclérodermies
17:30-18:00 : **Jacques-Eric GOTTENBERG** (Strasbourg) Traitements ciblés des maladies auto-immunes rares



Lupus Day le 18 septembre 2023 à Strasbourg

Participation de l'AFL+





PROGRAMME

RENCONTRES en IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

Jeudi 5 et Vendredi 6 octobre 2023

UIC-P - Espaces Congrès
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

live! Secretariat d'organisation
Live! by GL events
59, quai Rimbaud - CS 80059
69285 Lyon cedex 02 - France
www.livebygl.com / RCS 780 153 862

Sous l'égide de :




COMITÉ D'ORGANISATION

Alexandre BELOT, Pédiatrie, Lyon
Olivier BOYER, Immunologie, Rouen
Élie COGAN, Médecine interne, Bruxelles
Laurent PEYRIN-BIROULET, Gastroentérologie, Nancy
Marie-Aleth RICHARD, Dermatologie, Marseille
Jean SIBILIA, Rhumatologie, Strasbourg
Benjamin TERRIER, Médecine interne, Paris

COMITÉ SCIENTIFIQUE

FRANCE

Hafid AIT-OUFELLA, Cardiologie, Paris
Zahir AMOURA, Médecine interne, Paris
Alexandre BELOT, Pédiatrie, Lyon
Olivier BENVENISTE, Médecine interne, Paris
Olivier BOYER, Immunologie, Rouen
Jacques CADRANEL, Pneumologie, Paris
Nadège CORDEL, Dermatologie et Immunologie clinique, Guadeloupe
Bruno FAUTREL, Rhumatologie, Paris
Éric HACHULLA, Médecine interne, Lille
Olivier HERMINE, Hématologie, Paris
Denis JULLIEN, Dermatologie, Lyon
Isabelle KONÉ-PAUT, Pédiatrie, Paris
Xavier MARIETTE, Rhumatologie, Paris
Thierry MARTIN, Immunologie, Strasbourg
Mauricette MICHALLET, Hématologie, Lyon
Thibault MOREAU, Neurologie, Dijon
Jacques MOREL, Rhumatologie, Montpellier
Christophe RICHEZ, Rhumatologie, Bordeaux
Jérémy SELLAM, Rhumatologie, Paris
Jean SIBILIA, Rhumatologie, Strasbourg
Hans YSSEL, Immunologie, Paris

BELGIQUE

Élie COGAN, Médecine interne, Bruxelles
Jean-Christophe GOFFARD, Médecine interne, Bruxelles
Florence ROUFOSSE, Médecine interne, Bruxelles



Ces rencontres sont parrainées par le Prix Nobel de Médecine 2011 : P Jules Hoffmann

www.riip.fr



PROGRAMME

RIIP 2023

JEUDI 5 OCTOBRE

9h00	Accueil	
9h45-10h00	Introduction : Jean SIBILIA (Strasbourg) au nom du Comité Scientifique	
10h00-12h30	Conférences inaugurales	
10h00-10h45	Un siècle d'Immunologie	Jules HOFFMANN (Paris)
10h45-12h15	Immunologie et immunothérapie 2023 : la parole aux IHU	
10h45-11h15	IMMUN4CURE, un IHU centré sur le développement d'immunothérapies cellulaires dans les maladies auto-immunes	Christian JORGENSEN (Montpellier)
11h15-11h45	Éradiquer les maladies inflammatoires chroniques en partant du modèle MICI	Laurent PEYRIN-BIROULET (Nancy)
11h45-12h15	Table ronde	Xavier MARIETTE (Paris) et Jean SIBILIA (Strasbourg)
12h15-12h30	Présentation des CPMS (Clinical Patient Management System) de l'ERN Reconnet	Thierry MARTIN (Strasbourg) et Jean SIBILIA (Strasbourg)
12h30-13h00	Pause (distribution des paniers-repas)	
13h00-14h00	SYMPOSIUM AstraZeneca avec paniers-repas	
	La voie de l'Interféron comme cible thérapeutique dans le lupus : Actualités	
	Introduction	Jean SIBILIA (Strasbourg)
	Rôle de l'Interféron dans les atteintes d'organes du lupus systémique	Alexis MATHIAN (Paris)
	Cibler la voie de l'Interféron dans le LS : quel intérêt thérapeutique ?	Marc SCHERLINGER (Strasbourg)
	Questions & Réponses	
14h00-14h30	Pause	
14h30-15h30	1^{re} série d'ateliers interactifs sponsorisés par 	
	Comment je diagnostique ? Comment je traite ?	
	1. Comment et quand demander une étude génomique ? SALLE LIST	Isabelle KONÉ-PAUT (Paris) et Alexandre BELOT (Lyon)
	2. Quand suspecter une maladie auto-inflammatoire ? SALLE STEPHENSON	Sophie GEORCIN-LAVALLE (Paris)
	3. Comment je traite un vitiligo ? SALLE 303	Khaled EZZEDINE (Créteil)
	4. Comment je traite une pneumopathie interstitielle non spécifique ? SALLE 205	Jacques CADRANEL (Paris)



JEUDI 5 OCTOBRE

15h40-16h40	2^e série d'ateliers interactifs Comment je diagnostique ? Comment je traite ?	
	1. Comment je diagnostique une hépatite auto-immune ? <small>SALLE LIST</small>	Nicole FABIEN (Lyon)
	2. Comment je traite grossesse et biothérapie ? <small>SALLE STEPHENSON</small>	Élisabeth ELEFANT (Paris)
	3. Comment je traite une maladie de Takayasu ? <small>SALLE 203</small>	Anne-Claire DESBOIS (Paris)
	4. Les traitements immunomodulateurs du cancer <small>SALLE 303</small>	Judith MICHELS (Paris)
16h40-17h00	Pause	
17h00-18h00	3^e série d'ateliers interactifs Comment je diagnostique ? Comment je traite ?	
	1. Comment je diagnostique et je traite un Hyper-IgG4 syndrome ? <small>SALLE 203</small>	Nicolas SCHLEINITZ (Marseille)
	2. Comment je traite une maladie de Verneuil ? <small>SALLE 203</small>	Axel VILLANI (Lyon)
	3. Les CAR-T cells dans les maladies inflammatoires <small>SALLE STEPHENSON</small>	Jérôme AVOUAC (Paris)
	4. Comment je diagnostique une myopathie inflammatoire ? <small>SALLE LIST</small>	Alain MEYER (Strasbourg)
20h00-20h30	SYMPOSIUM Actualité en rhumatologie adulte et pédiatrique Les rhumatismes inflammatoires chroniques chez l'adulte : quelles nouveautés en 2023 ? Les rhumatismes inflammatoires chroniques chez l'enfant : défi et perspectives	Jean SIBILIA (Strasbourg) Isabelle KONÉ-PAUT (Paris)
20h30-22h30 : SOIRÉE LES MALADIES SYSTÉMIQUES (31^e) Co-animée par J. Sibilia, B. Fautrel, I. Koné-Paut et É. Hachulla Présentation et discussion des observations cliniques de maladies systémiques sélectionnées		



3



VENDREDI 6 OCTOBRE

8h30	Accueil	
9h00-10h00	Comment je traite une maladie auto-immune complexe ? <i>Discussion à partir de cas cliniques avec vote en salle</i>	
9h00-9h30	Une sclérodémie avec une atteinte pulmonaire interstitielle Modérateurs : Jacques CADRANEL, Éric HACHULLA	Benjamin CHAIGNE (Paris)
9h30-10h00	Syndrome de Gougerot-Sjögren avec une cryoglobuline et/ou une atteinte neurologique Modérateurs : Élie COGAN, Xavier MARIETTE	Gaétane NOCTURNE (Paris)
10h00-10h30	Pause	
10h30-12h00	Sessions scientifiques du CRI sous l'égide de la SFI Les ARN thérapies Modérateurs : Olivier BOYER (Rouen), Jean SIBILIA (Strasbourg)	
10h30-11h00	Les enjeux de l'ARN biologique	Pascale BOUILLÉ (Paris)
11h00-11h30	Les ARN thérapeutiques	Steve PASCOLO (Zürich)
11h30-12h00	Le futur des ARN en thérapie	Chantal PICHON (Orléans)
12h00-12h15	Pause	
12h15-13h00	SYMPOSIUM NOVARTIS avec paniers-repas Lupus érythémateux systémique : discutons-en ! Quels objectifs se fixer et comment les atteindre ? Table ronde sur la prise en charge du lupus érythémateux systémique	Laurent ARNAUD (Strasbourg) et Laurent CHICHE (Marseille)
13h00-13h30	Pause	
13h30-15h00	Débats et controverses Modérateur : Élie COGAN (Bruxelles)	
13h30-14h10	Maladie de Still : quelle stratégie thérapeutique ?	Bruno FAUTREL (Paris)
14h10-14h50	Syndrome d'activation mastocytaire : mythe ou réalité ?	Julien ROSSIGNOL et Laura POLVKA (Paris)
14h50-15h00	Conclusion - Les messages clés	



4



PARTENAIRES

RIIP 2023

Rendez-vous sur le site : www.riip.fr

Platinum

AstraZeneca

Silver

quinten
trusted AI for good

NOVARTIS

Pfizer

Partenaires

Bristol Myers Squibb™

CHUGAI

Galapagos
Pioneering for patients

Lilly

Exposant

abbvie

Conférence ACR du 9 au 15 novembre 2023 à San Diego

Déplacement AFL+

ACR
AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY



Journées dermatologiques
du 5 au 9 décembre 2023 à
Paris

Congrès SNFMI du 6 au 8 décembre 2023 à Paris



Société Française de de
Rhumatologie du 10 au 12
décembre 2023 à Paris

Une étude identifie une nouvelle approche pour le traitement du lupus

Les chercheurs ont constaté que le blocage d'un récepteur favorise l'activité des lymphocytes T régulateurs anti-inflammatoires.

Publié le 17 janv. 2023 par Johanna Amselem



En France métropolitaine, on estime que 41 personnes sur 100 000 souffrent d'un **lupus érythémateux disséminé**. Il s'agit d'une **maladie chronique auto-immune** qui atteint plusieurs organes. "[Le lupus](#) se traduit par des manifestations cliniques variables, diversement associées d'une personne à l'autre, et par des anomalies biologiques avec, en particulier, présence d'anticorps antinucléaires (anticorps dirigés contre certains constituants du noyau des cellules, en particulier contre l'ADN natif)", détaille Ameli Santé. Actuellement, il n'existe pas de traitement pour une guérison définitive du lupus. Mais, une récente découverte pourrait bien changer les choses.

Une équipe multidisciplinaire de chercheurs du Vanderbilt University Medical Center a découvert que **le blocage d'un récepteur d'absorption du fer** réduit la maladie et favorise l'activité des lymphocytes T régulateurs anti-inflammatoires. Ces résultats ont été publiés le 13 janvier dans la revue *Science Immunology*. "Cela a été un véritable défi de trouver de nouvelles thérapies pour le lupus", a déclaré Jeffrey Rathmell, professeur de pathologie, microbiologie et immunologie et titulaire de la chaire Cornelius Vanderbilt en immunobiologie.

Des effets différents

Kelsey Voss a commencé à étudier le **métabolisme des lymphocytes T dans le lupus**, elle a été épatée des résultats : "C'était vraiment surprenant et excitant de trouver différents effets du récepteur de la transferrine dans différents types de lymphocytes T. Si vous essayez de cibler une maladie auto-immune en affectant la fonction des lymphocytes T, vous voulez inhiber les lymphocytes T inflammatoires mais pas nuire aux lymphocytes T régulateurs. C'est exactement ce que le ciblage du **récepteur de la transferrine a fait**".

Actuellement, les traitements visent à traiter les poussées du lupus et les éventuelles complications, prévenir les rechutes et préserver la qualité de vie.

Sources :

["Elevated transferrin receptor impairs T cell metabolism and function in systemic lupus erythematosus"](#),
Science immunology, 13 janvier 2023.

SAPHNELO (anifrolumab) - Lupus érythémateux systémique

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 16 déc. 2022

L'essentiel

Avis favorable au remboursement en addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard à l'**exclusion de la néphrite lupique active sévère et du lupus actif sévère du système nerveux central.**

Avis défavorable au remboursement dans les formes spécifiques de néphrite lupique active sévère et de lupus actif sévère du système nerveux central.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique chez les patients inéligibles au belimumab (formes modérées du LES, contre-indication au belimumab) ou en cas d'échec du belimumab, et ayant une atteinte cutanée.

Pas de progrès dans la prise en charge chez les patients éligibles au belimumab ou sans atteinte cutanée.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les traitements disponibles ne permettent pas d'envisager la guérison des patients mais ont pour objectif de préserver la qualité de vie des patients, leurs fonctions vitales lors des poussées graves, de réduire l'inflammation, de prévenir les complications et de limiter les effets délétères des médicaments à long terme.

Si l'évolution du LES s'est considérablement améliorée grâce au traitement précoce, la maladie peut rester très sévère, et éventuellement menacer le pronostic vital, le plus souvent en raison de l'atteinte rénale ou cardiaque. Par ailleurs, en raison de sa nature systémique et des atteintes rhumatismale et cutanées fréquentes, le LES est responsable d'une altération de la qualité de vie des patients dans ses différentes dimensions.

Le traitement de fond de première intention repose sur les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine ou chloroquine) pouvant être associés aux corticoïdes à faibles doses. Des agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs [notamment le thalidomide (RTU) et le méthotrexate (hors AMM)] sont utilisés dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes à faibles doses, ou dans des formes nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes. Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité.

Un traitement par belimumab I.V. est préconisé pour les formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas). Il doit être utilisé en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. En l'absence de données dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'est pas recommandé de prescrire le belimumab dans ces formes de lupus.

D'autres médicaments sont utilisés hors AMM dans les formes réfractaires tels que le rituximab, le tacrolimus systémique, la ciclosporine, la dapsone, les rétinoïdes, le thalidomide ou le lénalidomide.

Place de SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- d'une efficacité modeste versus placebo, démontrée :
 - sur des critères composites (réponse SRI-4 dans l'étude de phase IIb MUSE, non confirmée dans l'étude de phase III TULIP-1, et réponse BICLA dans l'étude de phase III TULIP-2), en addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central,
 - et sur la réduction durable des corticoïdes,
- d'une efficacité démontrée plus spécifiquement sur la sévérité de l'atteinte cutanée, mais pas sur l'atteinte articulaire, atteintes prépondérantes chez les patients inclus dans les études,
- de l'absence de démonstration d'un effet sur la fréquence des poussées, la fatigue et la qualité de vie,
- d'une tolérance à court terme marquée principalement par un risque infectieux (infections des voies aériennes supérieures, zona), des réactions au site d'injection et des réactions liées à la perfusion en début de traitement,

SAPHNELO (anifrolumab) est un traitement de 2^e ligne, en addition au traitement standard (antipaludéens de synthèse, corticoïdes, et en cas d'échec, immunosuppresseurs/immunomodulateurs dont le thalidomide, le lénalidomide et le méthotrexate), chez les adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard bien conduit. Dans les formes cutanées en échec du traitement standard, SAPHNELO (anifrolumab) représente une alternative à privilégier par rapport au thalidomide et au lénalidomide qui sont moins bien tolérés.

On ne dispose pas de données permettant de situer la place de SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique par rapport à BENLYSTA (belimumab), toutefois, selon avis d'expert, SAPHNELO (anifrolumab), pourrait également avoir un intérêt en 3^e ligne de traitement après échec du belimumab (BENLYSTA).

SAPHNELO (anifrolumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant une néphrite lupique active sévère ou un lupus actif sévère du système nerveux central malgré le traitement standard en l'absence de données chez ces patients.

Service Médical Rendu (SMR)

Important Le service médical rendu par SAPHNELO (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion, en addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central, est important dans les formes cutanées du LES.

Modéré Le service médical rendu par SAPHNELO (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion, en addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central, est modéré dans les formes non cutanées du LES.

Insuffisant Le service médical rendu est insuffisant en cas de néphrite lupique active sévère ou de lupus actif sévère du système nerveux central pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

IV (mineur) SAPHNELO 300 mg (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion, en addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique et sans lupus actif sévère du système nerveux central apporte une amélioration du service médicale rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique dans les formes cutanées chez les patients inéligibles au belimumab ou en cas d'échec du belimumab.

V (absence) SAPHNELO 300 mg (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion, en addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique et sans lupus actif sévère du système nerveux central n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique chez les patients éligibles au belimumab ou sans atteinte cutanée.



« Pénurie de médicaments : "En France, il n'y a pas de pilote dans l'avion" »

Date de publication : 7 juillet 2023

Le Monde

Nathalie Raulin note en effet dans Libération : « *Communication politique «brouillonne», décisions de l'exécutif «ambiguës» voire «contradictoires» sur les relocalisations de production pharmaceutique, contrôles insuffisants des laboratoires, aides publiques distribuées aux industriels «sans contreparties»* ». La journaliste explique qu'« *après 5 mois de travaux, 119 auditions dont 8 ministres et une descente à Bercy, la commission d'enquête sénatoriale sur les pénuries de médicaments fait (...) un bilan pour le moins «mitigé» des politiques publiques engagées pour sécuriser l'approvisionnement des médicaments* ».

La présidente de la commission, Sonia de La Provôté, et sa rapporteuse, Laurence Cohen, remarquent ainsi : « *On a le sentiment qu'il n'y a pas de pilote dans l'avion* ».

Nathalie Raulin évoque « *un constat alarmant alors que les pénuries de médicaments atteignent des niveaux inédits. En 2022, plus de 3700 ruptures et risques de ruptures ont été signalés sur le territoire national, contre 700 à l'été 2018. Toutes les classes thérapeutiques sans exception sont touchées, laissant entrevoir un risque croissant de préjudices pour les patients* ».

Elle ajoute que « *le pire est sans doute à venir. (...) Ce sont près de 700 médicaments, dont certains estampillés «d'intérêt thérapeutique majeur», que les industriels français envisagent d'abandonner «dans les mois et années qui viennent». Les plus menacés sont les médicaments les moins onéreux et donc les moins lucratifs pour les laboratoires* ».

Le rapport souligne que « *la forte rentabilité des produits innovants se construit au détriment des produits matures. L'éviction [de ces derniers] est déjà une réalité : jusqu'à 70% des déclarations de ruptures concernent des médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée il y a plus de 10 ans* ».

La journaliste relève en outre que « *la réponse des pouvoirs publics reste timide. (...) La faute aux moyens «très insuffisants» dont dispose l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)* ». Nathalie Raulin ajoute que « *si l'ANSM dispose d'un pouvoir de sanction, elle l'utilise peu : seulement 8 sanctions financières ont été prononcées entre 2018 et 2022 et «aucune pour le motif d'une violation des obligations d'élaboration d'un plan de gestion des pénuries ou de constitution d'un stock de sécurité»* ». La journaliste explique notamment que « *les sénateurs pressent l'Etat de renforcer sa capacité d'intervention, seul moyen d'éviter une catastrophe en cas de «tensions graves sur des médicaments*

indispensables» ».

« Seule une coordination européenne renforcée, sur le plan des relocalisations ou de la gestion des stocks, pourra limiter les pénuries à venir. Néanmoins, la santé restant une compétence des Etats, c'est sur la nécessité d'améliorer la gouvernance française qu'insiste la commission d'enquête », continue Nathalie Raulin.

Zeliha Chaffin constate également dans Le Monde : « Absence d'une vision d'ensemble », « pilotage aléatoire », « contrôles lacunaires », « manque d'anticipation »... Le constat dressé par la sénatrice Sonia de La Provôté (...) est pour le moins critique ». La sénatrice Laurence Cohen a ajouté : « Il y a une faillite de la politique du médicament ».

La journaliste explique que « parmi les 36 recommandations formulées par les sénateurs figure notamment un renforcement des contrôles concernant les obligations auxquelles sont soumis les industriels. Les fabricants qui commercialisent des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sont tenus d'établir des plans de gestion des pénuries et de conserver des stocks de sécurité de 2 mois pour pallier les ruptures d'approvisionnement ».

Le rapport souligne que « ces obligations sont toutefois inégalement appliquées et insuffisamment contrôlées », et « plaide (...) pour un renforcement des moyens de l'ANSM, dont les pouvoirs de sanction sont « trop peu utilisés » », indique Zeliha Chaffin.

Elle poursuit : « Rappelant les pénuries d'amoxicilline et de paracétamol qui ont touché le pays à l'hiver 2022-2023, les sénateurs recommandent également de « contrôler davantage » les prévisions des industriels en amont des pics épidémiques saisonniers ».

La journaliste relève que « soulignant le manque de coordination entre les différentes agences gouvernementales, les sénateurs conseillent, par ailleurs, de créer un secrétariat général du médicament, placé sous l'autorité de Matignon, afin d'améliorer le pilotage de l'action politique ».

Le Monde

« Le désarroi des patients face aux pénuries de médicaments : "On n'arrête pas de faire chou blanc, c'est la galère" »

Date de publication: 11 septembre 2023

Camille Stromboni constate dans Le Monde : « Anxiété, migraine, troubles cardiaques, vertiges, ostéoporose... les maux pour lesquels les traitements viennent à manquer ces dernières semaines sont de toutes sortes, avec les tensions et les ruptures de stock sur les médicaments qui se multiplient depuis la sortie de la crise sanitaire ».

« Si les patients [...] parlent d'abord de leur «angoisse», ils racontent aussi les «galères» au quotidien et leurs «stratégies», dans un système qui les laisse souvent démunis et les oblige à naviguer à vue, certains se retrouvant obligés d'adapter, ou même d'interrompre, leur traitement », relève la journaliste. Elle cite notamment Thibault Lévêque, qui « vit «très mal» la situation : sa femme est désormais obligée de se «rationner» sur son médicament pourtant indispensable à toute vie sociale. [...] Après une lourde chirurgie gastro-entérologique, elle ne peut plus sortir sans risque de se retrouver dans des situations «honteuses voire dégradantes», résume-t-il pudiquement, à propos de ce qu'il nomme une «quasi-incontinence des intestins». Mais impossible, depuis cet été, de trouver son remède «miracle» – le *Questran 4gr* (cholestyramine) – en quantité nécessaire pour continuer à le prendre chaque jour ». Camille Stromboni explique qu'« après s'être retrouvé confronté aux tiroirs vides des pharmacies de son département, l'Eure, il a fini par trouver à 200 km la dernière boîte qu'il leur reste aujourd'hui, en région francilienne ».

Thibault Lévêque remarque ainsi : « On a mis à contribution la famille en Ile-de-France, ils ont appelé partout, ils ont été dans au moins une quinzaine de pharmacies. Depuis, on s'est remis en ordre de bataille, mais on n'arrête pas de faire chou blanc, c'est la galère. [...] Nous, on a de la chance, cela ne met pas en danger la santé de ma femme ».

La journaliste cite en outre Anne, évoquant « une interruption de traitement qui se poursuit : depuis la mi-août, cette femme de 56 ans a dû stopper son traitement contre l'ostéoporose. Une maladie qui fragilise les os. [...] Après avoir réussi à trouver la dernière boîte restante dans une pharmacie marseillaise, en juillet, ses recherches au cours de ses vacances en Bretagne se sont révélées infructueuses ».

Anne observe : « C'était un espoir que la maladie cesse sa progression, voire régresse. Je suis une bonne élève, je prends depuis 2 ans mon traitement, en respectant toutes les petites règles qu'on m'a données, et là on me laisse tomber, comme ça, du jour au lendemain... ».

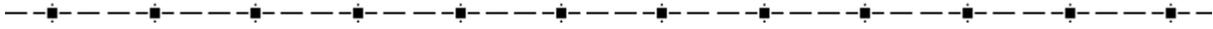
Conseillère technique et scientifique : Mme le Docteur Brigitte Lantz - Paris

Attachée de Recherche Clinique : Docteur Naimah ZEIN – Strasbourg

Docteur en Pharmacie : Docteur Antonin FOLLIASSON – Paris

Stagiaires :

- Haouraa Kalout, Attachée de Recherche Clinique- Master en Sciences des médicaments & Master en Microbiologie et Immunologie – Strasbourg
- Ali Awada, Attaché de Recherche Clinique- Docteur en Neurosciences – Strasbourg



Société d'expertise comptable

René CRIDLIG - Frédéric HUME

25 rue de Sarre 57070 METZ

Tel. 03 87 38 96 30 – Fax. 03 87 38 96 39



Centre Pompidou-Metz



REGIONS

ALSACE-LORRAINE

Votre Présidente Marianne RIVIERE est votre contact.

Vous pouvez la contacter au Bureau Tel. : 06 28 67 08 19 – E-mail : lupusplus@gmail.com

Mme MARTINEZ Marianne Tel. : 03 82 54 98 05

Mme LEFEBVRE Francine 67200 STRASBOURG Tel. : 06 30 02 76 84 - E-mail : lefebvre.francine@orange.fr

BOURGOGNE - CENTRE

Mme NORMAND Marie-France - 41700 COUR-CHEVERNY Tel. : 02 54 79 21 44

BRETAGNE

M. BECAM Jean-Noel - La Rusais 22490 PLOUER SUR RANCE Tel. : 02 96 86 98 52

CHAMPAGNE - ARDENNES

Mme BONHOMME Ludivine - 10420 LES NOES PRES TROYES Tel. : 06.74.91.88.55

NORD - PICARDIE

Mme TIETZ Séverine - 80000 AMIENS Tel. : 06 85 50 50 99 ou 03 22 44 54 61

Mme LORENTZ Angélique - 62217 BEAURAINS Tel. : 06 73 95 12 34.

NORMANDIE

Les personnes souhaitant rencontrer Mme BIZET pour l'AFL+

PACA

Mme MACOU Stéphanie - 13009 MARSEILLE Tel. : 06 67 23 02 83

Mme ROBINI ARNAUD - 06670 LEVENS Tel. : 04 97 20 51 30

PARIS – ILE DE FRANCE

Mme EISENSCHMIDT Christelle Tel. 01 78 99 56 77 ou 06 14 25 95 93.

Mme FETHIA EL GHARBI Tel. : 06 03 15 79 63

Pour les régions non pourvues, le siège est à leur disposition

Afin d'améliorer notre correspondance avec nos adhérents et mettre à jour ainsi nos fichiers, merci de compléter le formulaire ci-dessous et de nous le renvoyer dûment complété

Nom :

Prénom :

Adresse :

Téléphone domicile :

Téléphone portable :

E-Mail :

✂-----

- BULLETIN D'ADHESION -

**ASSOCIATION FRANCAISE DU LUPUS ET AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES
(AFL+)**

Adresse administrative : 4 rue Lafayette – 57000 METZ

E-Mail : lupusplus@gmail.com - Internet : www.lupusplus.com - riviere.marianne@wanadoo.fr

Nom :Prénom :

Adresse

Téléphone : E-Mail :

Date de naissance :

Je vous verse pour une année à partir du

- la cotisation de 30 €
- la cotisation de soutien de 40 € et plus
- par virement par chèque bancaire libellé à l'ordre de l'AFL+

Banque Postale - Nancy
IBAN : FR84 2004 1010 1010 6046 0B03 127
CODE BIC : PSSTFRPPNCY

Compte n° 20041 01010 1060460B031 27

Revue trimestrielle. Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2008
ISSN 2428-5161
Directrice de Publication : Marianne RIVIERE



Membre

**Alliance Maladies Rares, Fédération Française de la Peau,
EURORDIS (European Organization for Rare Diseases)**

Qu'est-ce que le Lupus ?

Le Lupus est une maladie Auto-Immune :

Cela signifie que le système immunitaire, censé protéger l'organisme, se dérègle et se retourne contre lui.

Des processus inflammatoires se déclenchent : peau, articulations, etc...

Le rôle de l'AFL+ est de recueillir et de diffuser des informations concernant le lupus et les autres maladies auto-immunes à toute personne concernée par l'une de ces maladies.

Mais nos objectifs sont multiples

ECHANGER :

Entre malades pendant les réunions d'informations, à travers les bulletins, ou d'autres moyens, entre malades et soignants, entre malades et représentants des organismes sociaux.

S'ENTRAIDER, SE CONNAITRE :

Pour ne pas être isolé face à la maladie, être entouré et en contact avec d'autres personnes permet de conserver une vie sociale. L'AFL+ favorise les échanges grâce à l'Education Thérapeutique notamment, elle favorise aussi les échanges au niveau régional, national et international.

INFORMER :

Le lupus et les autres maladies auto-immunes sont des pathologies très complexes sur lesquelles des recherches sont menées. Être informé sur les développements de celles-ci aide à mieux se situer face à la maladie et ainsi mieux l'appréhender.

SE FAIRE CONNAITRE :

Développer nos actions, diffuser nos publications et assister aux conférences afin de faire connaître au grand public les différentes pathologies auto-immunes, difficultés, attentes, encore trop "confidentielles".

SOUTENIR LA RECHERCHE :

Collaborer avec les médecins et chercheurs est notre seul moyen d'arriver à vaincre un jour nos maladies. A ce titre, l'AFL+ soutient la recherche sur le lupus et autres pathologies touchant le système immunitaire.