



L'actualité scientifique de ce début 2018 vue par les étudiants de l'AMPS

Some scientific highlights from early 2018: a selection by MD/Pharmacy-PhD students

Isaac Désveaux, Camille Gaudet, Raphaël Raulet, Marc Scherlinger, Olivier Varennes
Avec la contribution de Thierry Schaeverbeke

Tous les étudiants ont contribué de façon équivalente

> Les Brèves de ce numéro sont publiées dans le cadre d'un partenariat entre l'Association Médecine/Pharmacie/Sciences (AMPS) et *médecine/sciences*.

« L'AMPS rassemble les étudiants des double cursus médecine-sciences en France, et encourage les interactions

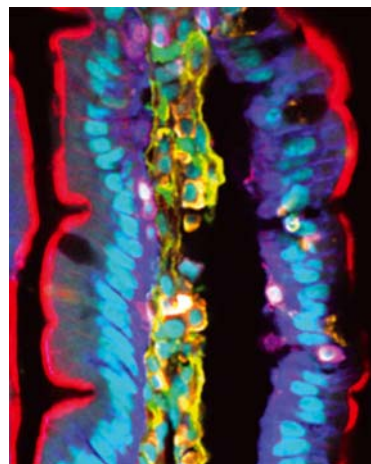
entre la médecine et les sciences fondamentales. Son objectif est de regrouper les expertises scientifiques et cliniques de personnes mues par la même vision de la recherche scientifique et médicale française et de permettre à ses membres de bénéficier d'un échange rapide d'informations concernant les formations, les universités, les laboratoires et les avancées dans différentes disciplines. » <



Si vous souhaitez participer :
contact AMPS : benanialedine@gmail.com
contact m/s : laure.coulombel@inserm.fr
site AMPS : www.amps-asso.fr

Alliance entre neurones et cellules immunitaires innées pour la défense de la muqueuse intestinale

> **Système nerveux et système immunitaire** sont en première ligne pour détecter et intégrer les signaux environnementaux, et leurs influences réciproques sont connues depuis longtemps. Ainsi, des neurotransmetteurs et leurs récepteurs sont exprimés par les effecteurs immunitaires [1], et on sait que le réseau neuronal intestinal - « *the second brain* » - contrôle de nombreuses fonctions intestinales. C'est dans ce contexte que des travaux récents mettent en évidence la stimulation directe, par des neurones entériques, de cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) en réponse à une infection parasitaire au niveau des muqueuses [2]. L'analyse différentielle du transcriptome des populations de cellules immunitaires présentes dans l'épithélium du tube digestif de souris a montré l'expression - spécifiquement dans les ILC2 - des transcrits codant pour *Nmur1*, le récepteur d'un neurotransmetteur, la neuroméline U (NMU). Celle-ci est synthétisée par les neurones cholinergiques de la



© CIML/Inserm/CNRS/Lelouard, Hugues/Fallet, Mathieu/Mailfert, Sébastien

lamina propria, ainsi que dans le cerveau. La proximité entre le réseau neuronal entérique et les ILC-2, révélée par microscopie confocale, suggérerait l'hypothèse d'une communication paracrine entre ces types cellulaires via le couple NMU-Nmur1. Les chercheurs ont documenté

ce dialogue. *In vitro*, l'exposition d'ILC2 purifiées de l'intestin ou de poumons au peptide NMU recombinant stimule une réponse immédiate de type 2, caractérisée par la production d'interleukines (IL)-4, -5, -13, d'amphiréguline et de CSF-2. De même, *in vivo*, l'administration de NMU induit une réponse effectrice de type 2 plus rapide et plus forte que la réponse homéostatique médiée par les IL-25 et IL-33. La NMU, dont on ne connaissait jusqu'alors que le rôle dans les mécanismes de satiété et de contraction musculaire lisse, s'avère donc être aussi un activateur unique

de la réponse immunitaire innée des muqueuses. Ce couple NMU-Nmur1 intervient spontanément lors de

l'infection de souris par *Nippostrongylus Brasiliensis* - un helminthe : on note une augmentation de la production de NMU et de *Nmur1*, cette dernière spécifiquement dans les ILC2. L'administration de NMU à des souris sauvages infectées active de fait les ILC2 et réduit les lésions tissulaires, sans toutefois modifier l'éjection tardive des vers par la contraction musculaire lisse, dans laquelle la NMU est également impliquée. Ces résultats ont été corroborés *in vitro* et *in vivo* dans des modèles de souris *knock-out* (KO) pour les gènes codant la NMU ou son récepteur, ou chimériques pour l'expression de *Nmur1* dans les cellules souches hématopoïétiques, précurseurs des ILC2. Pour analyser plus précisément le rôle de senseur de pathogènes des neurones, les chercheurs ont développé des neurosphères à partir de neurones entériques. L'exposition de ces organoïdes à des produits de sécrétion de *N. brasiliensis* ou à des « alarmines » (dont l'IL-33) a induit dans les neurones la production de NMU, via la voie Myd88 en aval de récepteurs Toll-like. La NMU alors sécrétée se fixe sur les récepteurs *Nmur1* des ILC2 qu'elle active en induisant un influx de calcium intracellulaire (déclenchant la voie calcineurine - NFAT) et la phosphorylation de ERK. Ensemble, ces deux voies induisent la production d'IL-5, d'IL-13, d'amphiréguline et de CSF-2, caractéristique d'une réponse de type 2. L'absence d'activation des ILC2 chez les souris dont le gène codant NMU a été inactivé sélec-

tivement dans les neurones entériques cholinergiques confirme le rôle crucial de ces derniers dans l'initiation du processus. Ces travaux confèrent donc aux neurones cholinergiques de la muqueuse intestinale un rôle de senseur des signaux émis par des pathogènes. Le signal d'alerte - la NMU - que ces neurones émettent active une réaction immunitaire innée forte, rapide et ciblée : le concept d'unité fonctionnelle sensorielle neuro-immune se voit ainsi directement démontré. ♦

RÉFÉRENCES

1. Veiga-Fernandes H, Mucida D. *Cell* 2016 ; 165 : 801-11.
2. Cardoso V, et al. *Nature* 2017 ; 549 : 277-81.

Isaac Désveaux
Raphaël Raulet

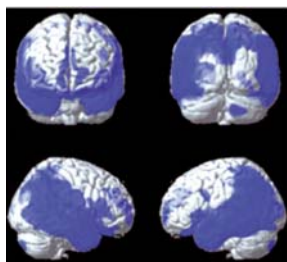
Membres de l'AMPS

Double cursus médecine-sciences-École de l'Université
Master 1 et 3^e année de médecine (DFGSM3)

Paris Est Créteil,
Créteil, France.

Maladie d'Alzheimer : quel rôle pour le peptide bêta-amyloïde circulant ?

> La maladie d'Alzheimer est définie par l'accumulation extracellulaire et le dépôt sous forme de plaques d'un peptide dit β -amyloïde (A β) et d'amas de neurofibrilles faites de protéine Tau hyperphosphorylée. A β résulte du clivage protéolytique d'une protéine membranaire, l'APP (*amyloid precursor protein*). La recherche dans ce domaine s'est majoritairement concentrée sur la production locale cérébrale du peptide β amyloïde, bien que celui-ci puisse être également produit en périphérie, essentiellement par les plaquettes, mais aussi les fibroblastes de la peau ou encore les cellules musculaires squelettiques et les cellules musculaires lisses ; A β traverse la barrière hémato-méningée. Il semblerait pourtant que les interactions entre le cerveau et la périphérie aient un rôle crucial dans le développement et la progression de la maladie d'Alzheimer, et que les altérations systémiques concomitantes - rénales, hépatiques, cardiaques, pulmonaires, osseuses, métaboliques ou sanguines - ne soient pas simplement secondaires à la dégénérescence cérébrale [1]. Afin de déterminer le rôle cérébral du peptide A β sanguin, X.L. Bu *et al.* [2]



© Inserm/Desgranges, Béatrice

ont créé un modèle de parabiose¹ entre des souris double-transgéniques APP^{sw}/PS1^{de9}² et leurs compagnons de portée de la souche sauvage. Les témoins étaient des souris sauvages non liées par parabiose. Les auteurs ont observé que le peptide β amyloïde humain (hA β) circulant chez la souris double-transgénique (Tg) pouvait traverser la barrière hémato-encéphalique et s'accumuler dans le cerveau des souris sauvages auxquelles elles étaient connectées, à des taux supérieurs au taux de mA β observé chez les souris sauvages non parabiotiques. hA β muté induisait - 12 mois après la parabiose - une angiopathie amyloïde cérébrale et des plaques amyloïdes (quoique de taille inférieure à celle des plaques des souris double Tg) formées principalement de hA β et très peu de mA β . Le peptide β -amyloïde sanguin pouvait également induire d'autres lésions caractéristiques de celles des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans le

¹ La parabiose est une intervention qui consiste à relier les réseaux vasculaires de deux souris, généralement au niveau ventral.

² APP^{sw}/PS1^{de9} : souris double transgénique, d'une part, pour un ADNc codant pour un domaine A β incluant une séquence humaine porteuse d'une double mutation correspondant à une forme familiale de maladie d'Alzheimer et, d'autre part, un ADNc codant pour un variant humain de la préséniline 1 issu d'une forme familiale de MA. Les souris développent des plaques amyloïdes et des déficits cognitifs.



cerveau des souris parabiotiques de type sauvage, telles que : une hyperphosphorylation de tau, une dégénérescence axonale et neuronale, une neuroinflammation illustrée par la présence de cellules microgliales et l'augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires ainsi que des microhémorragies cérébrales. Les tests comportementaux sur les souris ont été réfutés en raison du risque de lésions et de stress des animaux lié à leur séparation, mais les auteurs ont étudié la potentialisation à long terme des neurones de la couche CA1 de l'hippocampe, qui sous-tend les processus d'apprentissage et de mémoire. Ils ont pu constater qu'elle était significativement diminuée chez les souris parabiotiques de type sauvage, ce qui témoignerait d'un déficit fonctionnel des neurones. Cette étude met en évidence l'importance de ne pas restreindre l'étude de la maladie d'Alzheimer au seul cerveau, mais d'en concevoir une approche globale et systémique, puisque le peptide β amyloïde produit en périphérie contribuerait également aux lésions cérébrales, et que les échanges entre les compartiments périphérique et cérébral existent. Ainsi, 40 % du A β produit dans le SNC des souris Tg serait éliminé en périphérie.

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une production accrue du peptide β -amyloïde en périphérie, une pénétration plus importante dans le cerveau de ce dernier et une clairance périphérique diminuée avec l'âge sont des paramètres aggravants. Il est donc important de prendre en compte ces observations dans la conception de thérapies qui cibleraient à la fois le peptide β -amyloïde produit dans le cerveau et en périphérie. ♦

RÉFÉRENCES

1. Wang J, et al. *Nat Rev Neurol* 2017 ; 13 : 612-23.
2. Bu XL, et al. *Mol Psychiatry* 31 oct 2017 ; mp2017204.

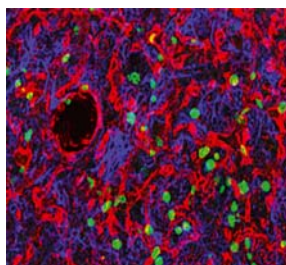
Camille Gaudet

Membre de l'AMPS

Étudiante en 3^e année de médecine, Master 1 biologie santé, option biologie/biochimie/génétique, Université Lille 2, Lille, France.

Un biomatériau matriciel booste l'efficacité thérapeutique des cellules endothéliales

> La recherche sur les biomatériaux associés aux cellules dérivées de cellules souches pluripotentes humaines (CSPh) constitue l'un des axes de travail les plus dynamiques en thérapie cellulaire. Les CSPh – qu'il s'agisse de cellules souches embryonnaires ou de cellules souches pluripotentes induites (iPS) issues de la reprogrammation de cellules somatiques adultes – peuvent être orientées vers tous les types cellulaires grâce à des conditions spécifiques de culture [1]. En thérapie cellulaire vasculaire, les cellules endothéliales (CE) dérivées de CSPh ont un intérêt limité à l'heure actuelle du fait de leur faible survie *in vivo* dans les modèles ischémiques précliniques [2]. Pour améliorer la survie des CE *in vivo*, ainsi que la néoangiogenèse, des chercheurs de l'université de médecine d'Emory (Georgia, États-Unis) ont développé un matériau original. Leurs résultats ont été publiés récemment dans *Circulation* [3]. Ce biomatériau de culture amphiphile¹, mimant une matrice extracellulaire (MEC) particulière, est composé d'un motif protéique servant de ligand (séquence Arg-Gly-Asp-Ser ou RGDS, un peptide caractéristique de la fibronectine des MEC physiologiques et ligand des intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 5\beta 1$) et



© Inserm/Alonso, Gérard

d'une métalloprotéase de type 2 afin de faciliter la résorption de ce gel et donc la diffusion des cellules. Les CSPh sont au préalable cultivées dans un milieu spécifique avec un inhibiteur de GSK3 β (*glycogen synthase kinase 3*) qui permet de les engager vers la lignée mésodermique (un des trois feuilletts embryonnaires qui donnera naissance aux éléments des systèmes vasculaire et hématopoïétique). Elles sont ensuite mises en présence de facteurs de croissance (VEGF : *vascular endothelial growth factor*, EGF : *epidermal growth factor*, FGF : *fibroblast growth factor*) afin de favoriser la différenciation en CE. L'addition du DLL4 (*delta-like protein 4*), un ligand du récepteur Notch, favorise cette voie vasculaire en inhibant l'orientation vers la lignée hématopoïétique. Une fois les CSPh différenciées en CE *in vitro* (CSPh-CE), ces dernières sont encapsulées dans le gel nanomatriciel, puis greffées chez des souris *nude* immunodéficientes tolérant l'implantation de cellules humaines. Une ischémie artérielle est provoquée par cautérisation des grosses branches et ligature de l'artère fémorale. Dès quatre semaines après la greffe des CSPh-CE encapsulées, les chercheurs ont mis en évidence une augmentation du flux sanguin ainsi que de la densité vasculaire dans le groupe de souris greffées avec le biomatériau par rapport aux groupes

¹ Une molécule amphiphile possède à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe.

contrôles. Ils ont également suivi leur évolution par imagerie pendant plus de 21 semaines et jusqu'à 10 mois, et observé une augmentation de la survie à long terme des CÉ. L'expression de gènes angiogéniques dans les tissus musculaires à proximité de la zone de la greffe était significativement augmentée deux à quatre semaines après la greffe, spécifiquement dans le groupe CSpH-CÉ encapsulées, témoignant d'une néoangiogenèse robuste. Enfin, les CSpH-CÉ ont migré vers les vaisseaux et se sont progressivement incorporées au réseau vasculaire à un, deux et 10 mois, et, comme précédemment, de façon plus marquée chez les souris greffées avec les CSpH-CÉ encapsulées. Les résultats de cette étude confirment l'importance d'un biomatériau adapté pour améliorer la survie *in vivo* des CSpH-CÉ greffées dans un environnement tissulaire ischémié. Ces résultats permettent d'envisager une thérapie cellulaire plus efficace dans les pathologies ischémiques vasculaires et offrent également un nouveau vecteur biocompatible pour ce type de

thérapies. Mais, bien que ces résultats soient encourageants chez l'animal, les complications des greffes chez l'homme pourraient en limiter l'utilisation clinique, et la faisabilité thérapeutique reste encore à montrer. ♦

RÉFÉRENCES

1. Choi KD, et al. *Stem Cells* 2009 ; 27 : 559-67.
2. Hoffmann J, et al. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010 ; 58 : 136-42.
3. Lee SJ, et al. *Circulation* 2017 ; 20 : 1939-54.

Olivier Varennes

Membre de l'AMPS

Pharmacien

Doctorant, Inserm U1088,

Université de Picardie Jules Verne,

Amiens, France.

Biosimilaires en rhumatologie : l'acceptation d'un traitement influe sur son efficacité

> Les biothérapies appartiennent à un groupe de thérapeutiques issues

du vivant, synthétisées à partir d'organismes unicellulaires à l'aide du génie génétique. Leur utilisation en rhumatologie, notamment par le biais d'anticorps ciblant des cytokines de l'inflammation, a révolutionné la prise en charge et le pronostic des rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde.

Néanmoins, le prix de ces traitements pèse lourd : ainsi, six biothérapies¹ font partie de la liste des 10 premières dépenses de l'Assurance maladie liées au médicament, dont deux utilisées en rhumatologie. Les biosimilaires offrent une réponse au besoin de baisse des coûts de ces thérapies devenues indispensables. Ils correspondent à des composés similaires aux biologiques originaux dans leur séquence protéique, leur pharmacocinétique et leur efficacité biologique (confirmées par des études pharmacologiques et cliniques), mais non identiques (différences subtiles notamment de glycosylation). En France, contrairement à la procédure en vigueur pour les médicaments génériques, la prescription d'un



© Inserm/Marie, Pierre

biosimilaire chez un patient traité par la biothérapie princeps est laissée à la discrétion du prescripteur et l'interchangeabilité n'est pas possible par le pharmacien. Lors d'une étude que nous avons réalisée au CHU de Bordeaux, il a été proposé à des patients traités par infliximab (anticorps anti-TNF [*tumor necrosis factor*] alpha) pour un rhumatisme inflammatoire d'interchanger l'infliximab princeps par son biosimilaire [1]. Parmi les 100 patients inclus, 89 ont accepté ce changement. Après un suivi médian de 33 semaines, 72 % des patients étaient toujours traités par biosimilaire. Ce

taux de maintien² était significativement moins élevé que celui observé dans une cohorte historique de patients traités par infliximab princeps dans notre service entre 2015 et 2016 (72 % versus 88 %, $p < 0,001$). Près de la moitié des patients de notre étude pour lesquels l'administration du biosimilaire était considérée comme un échec ne présentaient toutefois pas de signes objectifs d'une reprise de l'activité de leur rhumatisme, mais exprimaient un ressenti négatif de l'efficacité du biosimilaire, menant à une reprise de la molécule princeps. Chez ces patients, la reprise de la molécule princeps a entraîné un retour à leur état antérieur dans l'intégralité des cas, suggérant un effet nocébo du biosimilaire. Lorsque l'on excluait

similaire était considérée comme un échec ne présentaient toutefois pas de signes objectifs d'une reprise de l'activité de leur rhumatisme, mais exprimaient un ressenti négatif de l'efficacité du biosimilaire, menant à une reprise de la molécule princeps. Chez ces patients, la reprise de la molécule princeps a entraîné un retour à leur état antérieur dans l'intégralité des cas, suggérant un effet nocébo du biosimilaire. Lorsque l'on excluait

¹ Dans l'ordre HUMIRA® [adalimumab, anti-TNF], LUCENTIS® [ranibizumab, anti-VEGF], EYLEA® [aflibercept, protéine de fusion anti-VEGF], ENBREL® [étanercept, protéine de fusion anti-TNF], LANTUS® [analogue de l'insuline d'action prolongée], ARANESP® [darbépoïétine alfa, analogue de l'érythropoïétine].

² Le critère de jugement principal était le taux de maintien du traitement qui prend en compte l'efficacité, la tolérance et l'avis du patient.



ces patients de l'analyse, les différences en terme de maintenance thérapeutique par rapport à la cohorte historique disparaissaient, suggérant l'équivalence pharmacologique des deux traitements. Quant aux patients présentant des critères objectifs d'activité de leur maladie, leur état n'était pas ou peu amélioré par la reprise de la molécule originale, suggérant un échec de l'infliximab, quelle que soit sa présentation galénique. Ces données, répliquées par d'autres équipes [2], suggèrent que l'acceptation des biosimilaires est un élément clé de l'efficacité de ceux-ci, et que la prise en compte du patient et de son ressenti est indispensable pour assurer le succès des programmes d'envergure d'interchangeabilité entre princeps et biosimilaires. ♦

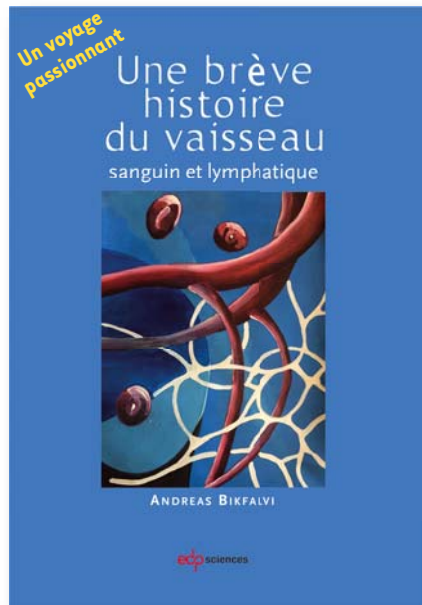
RÉFÉRENCES

1. Scherlinger M, et al. *Joint Bone Spine* 2017 ; 17 : 30189-6.
2. Tweehuysen L, et al. *Arthritis Rheumatol* 2017 ; doi: 10.1002/art.40324.

Marc Scherlinger*
Thierry Schaevebeke

*Membre de l'AMPS

Fédération hospitalo-universitaire ACRONI
Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux,
33076 Bordeaux, France.
Université de Bordeaux, 146, rue Léon Saignat ;
33000 Bordeaux, France.



ISBN : 978-2-7598-1863-1

202 pages

25 €

Ce livre, intéressant et lisible à la fois pour le spécialiste et le grand public, apporte des observations originales et nouvelles concernant l'angiogenèse, et notamment l'histoire des différentes découvertes, et discute les aspects et les concepts plus généraux en les plaçant dans le contexte de la philosophie des sciences.

Facile à lire, bien illustré, cet ouvrage cherche à comprendre et à faire comprendre les enjeux de la recherche sur l'arbre vasculaire en développement et en pathologie. Il intéressera non seulement les étudiants et post-doctorants en biologie, mais aussi les chercheurs actifs dans ce domaine de recherche ainsi que toute personne intéressée par la biologie et la médecine et par l'histoire des sciences.

Un voyage passionnant à travers l'histoire et les concepts les plus actuels concernant les recherches sur le vaisseau sanguin.

Andreas Bikfalvi est Professeur à l'université de Bordeaux et Directeur d'une unité de recherche Inserm sur le cancer et la biologie vasculaire. Il est, par ailleurs, membre senior de l'Institut Universitaire de France (IUF) et reconnu internationalement pour ses recherches dans le domaine de l'angiogenèse tumorale.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Une brève histoire de vaisseau : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | Signature :