



## L'actualité scientifique vue par les étudiants de l'AMPS

*Some scientific highlights:  
a selection by MD/Pharmacy-PhD students*

Alaédine Benani, Camille Gaudet, Olivier Varennes Dylan Vellas

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 et pharmacie-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 :

Alaédine Benani

[communication@amps-asso.org](mailto:communication@amps-asso.org)

contact m/s :

Laure Coulombel

[laure.coulombel@inserm.fr](mailto:laure.coulombel@inserm.fr)

site AMPS :

[www.amps-asso.org](http://www.amps-asso.org)

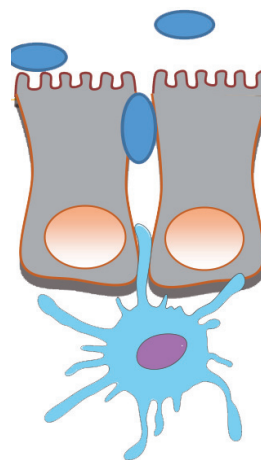


## Bactéries commensales du microbiote intestinal : acteurs clés de la réponse antitumorale aux anti-PD1

> **Les cellules tumorales sont capables d'échapper au système immunitaire en contribuant à inhiber l'activation des lymphocytes T, notamment les CD8<sup>+</sup> cytotoxiques, via l'expression de ligands des récepteurs inhibiteurs (CTLA4 [cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4], PD1 [programmed cell death protein 1]) exprimés par les lymphocytes T. Des anticorps monoclonaux (AcM) ciblant ces récepteurs et/ou leurs ligands (PD-L1 [programmed cell death ligand 1]) font partie de l'arsenal immunothérapeutique. Cependant, certains patients présentent d'emblée une résistance à cette approche d'immunothérapie qui n'est pas totalement expliquée. C'est en remarquant qu'un traitement antibiotique à large spectre avait un impact négatif sur l'efficacité d'AcM anti-PD-1/anti-PD-L1 (± anti-CTLA-4) dans des modèles murins de cancer, ou chez des patients atteints de carcinome urothélial, de RCC (renal cell carcinoma) ou de NSCLC (non small cell lung cancer), que l'équipe de Laurence Zitvogel (Institut Gustave Roussy, Villejuif) en collaboration avec d'autres centres [1], a fait l'hypothèse**

de la responsabilité d'une dysbiose intestinale dans cet effet de résistance aux inhibiteurs des points de contrôle immunologique (ICI). Cette équipe a récemment démontré chez la souris l'importance du microbiote intestinal sur l'efficacité de la chimiothérapie et de certaines immunothérapies, dont les ICI [2]. Dans une cohorte

de 239 patients atteints de NSCLC, les auteurs ont confirmé l'impact négatif sur la survie globale d'une prise d'antibiotiques concomitante à celle d'inhibiteurs de PD-1/PD-L1, alors que la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons<sup>1</sup>, capables également d'altérer la composition du microbiote intestinal, était sans effet. L'administration d'antibiotiques représentait un facteur de prédiction de la résistance aux anti-PD-1 indépendant des marqueurs pronostiques classiques dans le NSCLC et le RCC. La comparaison, avant l'administration du traitement, de la composition du microbiote fécal (ana-



© Laurence Zitvogel

<sup>1</sup> Utilisés dans le traitement d'affections gastro-duodénales comme les ulcères ou le reflux gastro-œsophagien pour neutraliser les effets de l'acidité gastrique (par exemple l'oméprazole).

lyse métagénomique par séquençage *shotgun*<sup>2</sup>) de 100 patients répondeurs (définis par une absence de progression de la maladie en 6 mois) et non répondeurs, a révélé que *Akkermansia muciniphila* était le commensal le plus significativement associé à une bonne réponse clinique aux anti-PD-1, et une réponse mémoire contre ce commensal a été détectée. Ces résultats ont été confirmés dans une cohorte indépendante (de validation). Pour démontrer une relation de cause à effet, des souris « avatars » ont été créées : ces souris, soit « axéniques »<sup>3</sup>, soit élevées dans des conditions sans pathogènes et traitées par antibiotiques pour éliminer leur microbiote, ont reçu le microbiote fécal de patients NSCLC soit répondeurs, soit non répondeurs ; puis une greffe de cellules tumorales MCA-205, suivie 5 jours plus tard d'un traitement par anti-PD-1. La greffe de microbiote de patients répondeurs confère une sensibilité aux anti-PD1 identique à celle des souris non traitées par antibiotiques. En revanche, la greffe de microbiote fécal de patients non répondeurs induisait une résistance aux anti-PD-1. Chez ces souris, la composition du microbiote n'influence pas la croissance tumorale spontanée, et n'interfère qu'avec la réponse tumorale aux ICI. Par ailleurs, chez les souris porteuses de mélanome RET et traitées par antibiotiques, l'administration par voie orale de *A. muciniphila*, seul ou en association avec *E. hirae*, restaure l'efficacité antitumorale des anti-PD-1 ; ces bactéries restaurent également l'efficacité des inhibiteurs compromise par la transplantation de microbiote de patients non répondeurs. Les modifications immunologiques associent : l'accumulation de lymphocytes mémoire T CD4<sup>+</sup>CCR9<sup>+</sup> et/ou CXCR3<sup>+</sup> dans les ganglions mésentériques et drainant la tumeur, un rapport CD4/FoxP3<sup>+</sup> accru dans la tumeur, et la sécrétion par les cellules dendritiques d'IL-12 (une cytokine de profil Th1 importante dans le contexte). Deux autres études publiées dans le même numéro de *Science* [3, 4] confirment les différences significatives de composition et de diversité du microbiote commensal chez les patients atteints de mélanome métastatique et sensibles ou résistants aux anti-PD-1 ou PDL-L1. Des expériences de transplantation de microbiote issu de patients répondeurs ou non répondeurs à des souris porteuses de tumeurs et traitées par ICI, et l'analyse immunologique des receveurs, ont confirmé

l'impact mécanistique de la composition du microbiote sur la réponse aux anti-PD1. Ainsi, l'ensemble de ces études démontrent le rôle important du microbiote intestinal dans la qualité de la réponse à l'immunothérapie. Toutefois, comme le souligne le commentaire de Christian Jobin qui accompagne les trois articles [5], les relations entre microbiote et réponse aux antitumorales sont très complexes : si l'élimination de certaines bactéries compromet la réponse à l'immunothérapie, d'autres altèrent la réponse à la chimiothérapie. De plus, ce ne sont pas toujours les mêmes espèces de bactéries qui sont incriminées d'une étude à l'autre et d'un type de cancer à l'autre ; il faudra attendre leur caractérisation moléculaire pour éventuellement identifier un composant commun actif. Néanmoins, l'exploration de la composition du microbiote de chaque patient pourrait – au même titre que l'analyse génomique des tumeurs – s'avérer être un critère prédictif utile d'une réponse thérapeutique, et la transplantation de microbiote fécal (voire ultérieurement celle de composés microbiens synthétiques) une piste thérapeutique potentielle pour améliorer l'efficacité des immunothérapies, dont les anti-PD-1. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Routy B, et al. *Science* 2018 ; 359 : 91-7.
2. Vétizou M, et al. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 974-82.
3. Gopalakrishnan V, et al. *Science* 2018 ; 359 : 97-103.
4. Matson V, et al. *Science* 2018 ; 359 : 104-8.
5. Jobin C. *Science* 2018 ; 359 : 32-4.

**Camille Gaudet**

Membre de l'AMPS

Étudiante en 3<sup>e</sup> année de médecine,

Master 1 Biologie Santé

Option biologie/biochimie/génétique

Université Lille 2, Lille, France

[camillegaudet.cg@gmail.com](mailto:camillegaudet.cg@gmail.com)

<sup>2</sup> Séquençage de fragments d'ADN obtenus par coupures aléatoires.

<sup>3</sup> Souris élevées dès la naissance en milieu stérile et dépourvues de flore intestinale.

## Chirurgie cardiaque : préférez l'après-midi !

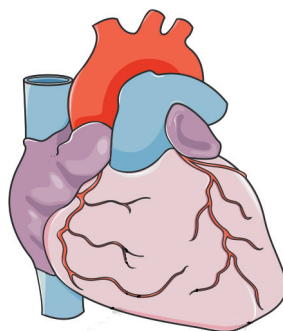
► La chirurgie cardiaque est une chirurgie à haut risque, du fait de la mise en place d'une circulation extracorporelle et d'une cardioplégie<sup>1</sup>. Les phénomènes d'ischémie-reperfusion qui en résultent peuvent engendrer des lésions myocardiques entraînant de graves complications pour les patients [1, 2]. Une récente étude menée par l'équipe lilloise du profes-

seur Bart Staels et publiée dans *The Lancet* [3] met en évidence l'influence du rythme circadien sur ces conséquences post-opératoires. L'étude a été réalisée en deux parties, dans un premier temps sur un suivi de cohorte clinique, et, dans un deuxième temps, sur des analyses biologiques issues de prélèvements chirurgicaux et d'une étude *in vivo* chez la souris. La cohorte clinique monocentrique, prospective, incluait 596 patients – âgés de plus de 18 ans – opérés entre janvier 2009 et décembre 2015 pour un rétrécissement aortique valvulaire serré, et suivis à long-terme (500 jours après la chirurgie). L'objectif

<sup>1</sup> Arrêt temporaire de l'activité d'un cœur, provoqué lors d'une chirurgie cardiaque.



principal était d'évaluer – à distance de l'intervention – si la tolérance du myocarde face à l'ischémie-reperfusion dépendait du moment de la journée (matin ou après-midi) auquel l'opération était réalisée. Le critère de jugement était la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs (mort par événement cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque aigüe). La deuxième partie de l'étude a été menée chez 88 patients porteurs de la même pathologie et opérés entre janvier 2016 et février 2017, randomisés par bloc<sup>2</sup> en deux groupes équivalents, selon que l'intervention était réalisée le matin ou l'après-midi.



© Angelo Parini

L'objectif était – comme précédemment – d'identifier une influence du moment de la chirurgie sur la tolérance du myocarde face à l'ischémie-reperfusion, mais dans un délai post-opératoire court (12 jours), et sur des critères biologiques. Les résultats principaux de l'étude mettent en évidence que les interventions cardiaques ayant eu lieu l'après-midi engendraient moins de complications que celles du matin, sur les critères de morbidité et d'événements majeurs cardiovasculaires survenant pendant la période de suivi, comme sur les dosages de troponine en post-opératoire immédiat. Afin d'identifier les voies impliquées dans les mécanismes circadiens susceptibles d'expliquer ces résultats, une analyse comparée de l'expression génique (transcriptome) dans les deux groupes a été réalisée à partir de biopsies de myocarde prélevées durant l'intervention. Elle révèle que l'expression de 287 gènes était influencée par le rythme circadien, dont celle du gène *REV-ERB $\alpha$* , qui code un récepteur nucléaire qui inhibe la transcription du gène *BMAL1/ARNTL*

participant à la régulation du rythme circadien, ainsi que celle de la voie de *CDKN1a/p21* qui prévient l'apoptose des cardiomyocytes. Afin de préciser le rôle de cette voie, les chercheurs ont utilisé un modèle d'ischémie-reperfusion chez la souris. Lorsque les expériences sont réalisées avec un inhibiteur de *Rev-Erb $\alpha$*  (SR8278), ou sur des cœurs de souris dont le gène *Rev-Erb $\alpha$*  a été invalidé génétiquement, la mesure de la taille de l'infarctus montre que la tolérance à

l'ischémie-reperfusion est très améliorée. Ces résultats encourageants pourraient permettre de modifier les recommandations en ce qui concerne la prise en charge des patients bénéficiant d'une chirurgie du cœur. Cependant, l'utilisation potentielle de l'inhibiteur de *Rev-Erb $\alpha$*  nécessite de plus amples investigations en clinique. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Chiari P, et al. *Anesthesiology* 2014 ; 121 : 232-8.
2. Ball L, et al. *Curr Opin Crit Care* 2016 ; 22 : 386-92.
3. Montaigne D, et al. *Lancet* 2018 ; 391 : 59-69.

**Olivier Varennes**

Membre de l'AMPS

Pharmacien

Doctorant, Inserm U1088

Université de Picardie Jules Verne

Amiens, France

[olivier.varennes@gmail.com](mailto:olivier.varennes@gmail.com)

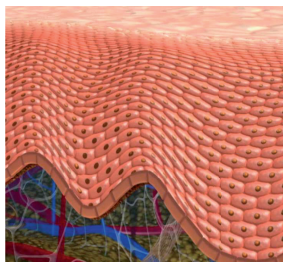
<sup>2</sup> Cela signifie qu'un investigateur ne peut avoir de déséquilibre d'inclusions entre les deux traitements de plus de x patients, selon la taille du « bloc », ici de 8 patients.

## Dermatite atopique : bloquer l'interleukine-31 pour apaiser le prurit

► La dermatite (ou eczéma) atopique, maladie inflammatoire chronique de la peau dans laquelle prédispositions génétiques et facteurs environnementaux se conjuguent, apparaît dans les premiers mois de vie et évolue par poussées. Au prurit systématique s'associe souvent une sécheresse (xérose) cutanée. Les démangeaisons intenses et diffuses affectent la qualité de vie, entre autres la qualité du sommeil, et les lésions de grattage peuvent se lichénifier ou s'infecter. Une prédisposition immunologique à type de réaction d'hy-

persensibilité retardée a été mise en évidence, mettant en jeu les lymphocytes T, en particulier Th2. Comme pour toute pathologie chronique, le traitement est essentiellement symptomatique, atténuant les symptômes, et non curatif. Il fait la part belle aux dermocorticoïdes, sans occulter les inhibiteurs topiques de la calcineurine ainsi que les antihistaminiques oraux. La préva-

lence de la dermatite atopique étant en augmentation, chercher à améliorer sa prise en charge est une nécessité. C'est ce que fait l'étude XCIMA (*Exploring CIM331 in atopic dermatitis*), un essai clinique de phase 2 du Némolizumab, un anticorps monoclonal (AcM) humanisé contre le récepteur A de l'interleukine 31. Les résultats viennent d'être publiés dans le *New England Journal*



© Canopé-CNDP/Universcience/MGEN/Inserm/EDUCAGRI

of Medicine [1]. En effet, le rôle de l'IL-31 dans le déclenchement du prurit a été prouvé. L'étude, randomisée, en double aveugle, teste différentes doses contre placebo selon un schéma multicentrique (hôpitaux européens, américains, et japonais). L'AcM (ou le placebo) est administré (par voie sous-cutanée) pendant 12 semaines à des patients entre 18 et 65 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère, non contrôlée par les thérapies classiques. L'équipe a choisi comme critère de jugement principal une amélioration du prurit au long des 12 semaines, évalué quotidiennement par les patients via un outil électronique d'enregistrement. Sur 264 patients randomisés, 216 terminèrent les 12 semaines d'étude. Ils furent répartis en quatre groupes : un groupe placebo, trois groupes Némolizumab (0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg toutes les 4 semaines) et un dernier groupe à visée exploratoire recevant 2,0 mg/kg toutes les 8 semaines. Le résultat est net : le Némolizumab réduit de façon significative le prurit, plus particulièrement aux doses de 0,5 mg/kg et 2,0 mg/kg, sans qu'il existe de différence significative entre ces deux doses. Cependant, des effets indésirables ont été répertoriés chez 187 patients appartenant aux deux groupes (AcM et placebo). Ainsi, chez quinze patients des groupes ayant reçu l'AcM - mais un seul du groupe placebo - l'essai a été arrêté en raison d'événements graves (dont une exacerbation de la dermatite atopique pour 10 d'entre eux). Ainsi, l'étude conclut

à une efficacité supérieure du Némolizumab sur le placebo, mais son innocuité reste à démontrer. Toutefois, il aurait été plus pertinent de comparer l'anticorps anti-IL-31 au traitement validé. Enfin, l'injection de 2,0 mg/kg toutes les 4 semaines n'a pas montré de supériorité, il semblerait donc que l'injection de 0,5 mg/kg à ce même rythme présente le meilleur rapport bénéfice/risque. Ce sera donc certainement la posologie utilisée lors de la phase 3 de l'essai clinique, dont les résultats aboutiront peut-être à une AMM du Némolizumab dans le traitement de la dermatite atopique. ♦

## RÉFÉRENCE

1. Ruzicka T, et al. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 826-31.

**Dylan Vellas**

Membre de l'AMPS

Étudiant en 4<sup>e</sup> année de médecine,  
faculté de médecine de Nîmes-Montpellier,  
Master 1 Statistiques et sciences de santé,  
France  
[dylan.vellas84700@orange.fr](mailto:dylan.vellas84700@orange.fr)

## Fruits et légumes : quel bénéfice réel ?

> **Qui ne connaît pas l'adresse internet [www.mangerbouger.fr](http://www.mangerbouger.fr) ? C'est** l'une des modalités d'action d'information et d'éducation nutritionnelles définies par le décret n° 2007-263 du 27 février 2007, ainsi que le résultat de l'engagement scientifique du professeur Serge Herberg, l'un des principaux initiateurs du Programme national nutrition santé. Si l'idée selon laquelle la consommation de fruits et de légumes a un effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire est maintenant bien ancrée, les données scientifiques la corroborant ne sont documentées que de façon assez éparse, essentiellement en Europe, aux États-Unis, au Japon et en Chine. Afin de réévaluer la relation entre la consommation de fruits, de légumes et de légumineuses<sup>1</sup> et la mortalité cardiovasculaire, une étude prospective – PURE, *prospective urban rural epidemiology* – a été menée sur une cohorte de 135 335 personnes



âgées de 35 à 70 ans, indemnes de maladies cardiovasculaires, et suivies pendant plusieurs années. Les premiers résultats ont été publiés dans *The Lancet* il y a quelques mois [1]. Les participants ont été recrutés entre 2003 et 2013 dans sept régions géographiques sur les cinq continents. Ils ont d'abord été soumis à des questionnaires adaptés à chaque pays afin d'évaluer l'alimentation, le statut socio-économique, le mode de vie, les antécédents médicaux (y compris familiaux) et les divers traitements déjà suivis. Des paramètres physiques ont été mesurés : poids, taille, tour de hanche et pression sanguine. Au total, sur un suivi de 5 à 9 ans, 4 784 événements cardiovasculaires graves ont été répertoriés chez les 135 335 participants, ainsi que 5 796 décès dont 1 649 (~ 27 %) d'origine cardiovasculaire.

La recherche d'un lien statistique entre l'alimentation et les événements cliniques était compliquée par la complexité et la multiplicité des variables ; une analyse multivariée avec principe d'ajustement statistique a été appliquée. Celui-ci prend en compte soit simplement l'âge, le sexe et le centre d'étude, soit

<sup>1</sup> L'étude distingue les légumes (*vegetables* en anglais) et les légumineuses (*legumes* en anglais) comme les pois ou les céréales.



un panel plus complet de variables. Une chose est sûre : quelle que soit la région du monde, et même en cas d'ajustements multiples, la consommation alimentaire de fruits et de légumes est inversement corrélée au taux de mortalité globale, et ce de façon statistiquement très significative. En revanche, une telle corrélation inverse entre l'alimentation et la survenue de maladies cardiovasculaires graves et le décès par cause cardiovasculaire est moins claire et ne devient significative que si l'ajustement est restreint à l'âge, au sexe et à la localisation géographique. En revanche, aucun lien ne se dessine entre la survenue d'accidents vasculaires cérébraux et la consommation de fruits et légumes. Les auteurs montrent aussi que trois à quatre portions par jour de fruits et de légumes (125 grammes de fruits ou de légumes ou 150 grammes de légumineuses cuites) suffisent à diminuer significativement la mortalité totale. Si l'on détaille l'impact respectif des fruits et des légumes, le bénéfice de la diminution de la mortalité reviendrait avant tout aux fruits, le lien semblant beaucoup plus modeste avec la consommation de légumes. Mais, encore faudrait-il distinguer de façon rigoureuse la consommation de légumes cuits et celle de légumes crus ; la comparaison des taux de mortalité cardiovasculaire et de mortalité totale en fonction de ces deux catégories suggère (sans le prouver directement) que les premiers sont plus bénéfiques. Or, les recommandations actuelles ne tiennent pas compte de ces deux modes de consommation.

S'il est indiscutable que l'étude, de l'aveu même des auteurs, manque de robustesse sur certains aspects – par exemple, elle ne considère pas les facteurs environnementaux (notamment l'usage de pesticides, la contamination de l'eau, etc.), ni la part respective des aliments dans l'alimentation, et l'hétérogénéité géographique et entre centres est importante –, il n'en reste pas moins vrai qu'il s'agit de la première étude explorant l'impact de la consommation de fruits et légumes sur la santé humaine dans une telle diversité de situations nutritionnelles dans le monde. Elle confirme clairement le lien universel entre la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale et une trop faible consommation de fruits et légumes. ♦

## RÉFÉRENCE

1. Miller V, et al. *Lancet* 2017 ; 390 : 2037-49.

**Alaédine Benani**

Membre de l'AMPS

Étudiant en 3<sup>e</sup> année de médecine, Master 1  
Biologie Santé, Université de Toulouse 3, Certificat  
d'études à SciencesPo Toulouse, France  
[benanialedine@gmail.com](mailto:benanialedine@gmail.com)



**Créée en 2009,**  
**l'Association Médecine/Pharmacie Sciences**  
**(AMPS) a pour objectif principal de**  
**rassembler les étudiant(e)s**  
**des double cursus**  
**médecine-sciences**  
**et pharmacie-sciences de France**

L'AMPS encourage les approches multidisciplinaires et permet aux étudiants des différentes facultés, ayant des compétences différentes, d'échanger leurs idées et d'interagir entre eux, via un groupe virtuel (sur les réseaux sociaux) performant, des dîners double cursus mensuels et un congrès annuel.

Nous comptons parmi nos membres des étudiants en master, des doctorants, des internes et des cliniciens. Cette formidable diversité permet de mettre en commun les différentes expertises scientifiques et cliniques.

Elle permet également aux plus jeunes de bénéficier des conseils précieux de leurs aînés.

La *newsletter*, envoyée à tous les membres chaque mois, est un outil que chacun utilise au mieux.

<http://www.amps-asso.fr>

Groupe facebook : AMPS (Association Médecine Pharmacie Sciences)

Sur Twitter : @AssoAMPS