**Revue de presse du 25/11/2020**

**Principe :** L’équipe de la revue de presse se réunit une fois par mois.

Chaque membre se voit attribuer une revue et y sélectionne un article de son choix, qu’il a trouvé important, original, novateur …

La revue de presse n’a pas vocation à être exhaustive, mais à faire découvrir des articles et à amener discussion et réflexion.

Elle est publiée chaque mois sur le site de l’AERIO.

Bonne découverte !

**Participants : Juliette Logaert (Paris), Julien Vuibert (Paris), Adrien Procureur (Paris), Pauline Corbeaux (Lyon), Matthieu Delaye (Paris), Adrien Rousseau (Paris).**

**Articles sélectionnés :**

**Recherche Clinique**

**Sélection d’Adrien : First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Nov 19. Shawn et al.**

Le lorlatinib fait partie de la 3e génération d’inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ayant une activité inhibitrice sur ALK. Il fait déjà l’objet d’un FDA approval pour le traitement des NSCLC ALK-réarrangé après échec d’un ITK de deuxième génération. Cette étude publiée dans le NEJM de fin novembre rapporte les résultats de la phase III comparant le lorlatinib au crizotinib en 1re ligne des NSCLC ALK-réarrangé avancés. Ici, c’est la consécration, les auteurs rapportent les résultats positifs de l’analyse intermédiaire.

296 patients atteints d’un NSCLC ALK-réarrangé et naïfs de traitement, ont été randomisés en 1:1 entre deux groupes : lorlatinib 100 mg/j et crizotinib 250 mg x2/j. Les auteurs ont ajusté l’impact des métastases cérébrales et de l’origine ethnique asiatique stratifiant la randomisation sur ces deux critères. Le réarrangement d’ALK était vérifié par IHC. Les patients ne devaient présenter ni atteinte cérébrale symptomatique ni altération franche de l’état général (OMS 0-2). Le critère de jugement principal était la PFS. L’analyse intermédiaire était bien planifiée à l’avance.

Au moment de l’analyse intermédiaire, les groupes étaient bien équilibrés.

La PFS à 12 mois était de 78% dans le groupe lorlatinib vs 39% dans le groupe crizotinib (<0,001). Le taux de réponse était de 76% vs 58% (en intracérébral : 82 vs 23%, dont 72% de réponse complète intracérébrale pour le lorlatinib).

Les toxicités au 1er plan étaient l’hypertriglycéridémie (50% environ vs 5%), les œdèmes (55% vs 40%), la prise de poids, la neuropathie périphérique (30% vs 15%), les troubles cognitifs (20% vs 5%) à type d’anémie, les troubles de la concentration, l’anémie (20% vs 10%), l’HTA (20% vs 2%). Le crizotinib provoquait cependant plus de toxicité digestive (50% vs 15% de diarrhées ou nausées), plus de troubles visuels (40 vs 20%) dans le groupe crizotinib.

Évidemment, même si l’amélioration de l’OS était prévisible. Difficile de tirer parti de cette étude pour notre pratique clinique. En effet, cet essai ne répond pas à la question du choix du ITK en 1re ligne, les données d’OS n’étant pas matures. De plus, l’autorisation du cross-over, comme c’était le cas pour les ITK de 2e génération, réduira encore plus la différence en termes d’OS entre les deux groupes. Certes, la diffusion intracérébrale du lorlatinib était connue, mais elle est finalement assez proche l’alectinib ou le brigatinib. Le brigatinib, l’alectinib et l’ensartinib ont obtenu entre eux des résultats similaires en 1re ligne avec une PFS d’environ 25 mois contre 10 mois dans leurs groupes crizotinib avec une PFS de 10 mois.

Se pose donc toujours la question de la séquence. En effet, sélectionner un clone résistant avec un ITK à large spectre, qui ne sera pas sensible aux ITK disponibles pose la question de l’introduction dès la 1re ligne d’un ITK comme le lorlatinib. C’est une considération qui rappelle le cas de l’osimertinib, où l’émergence du clone C797S condamne le patient à la chimiothérapie. Bien sûr, les données du lorlatinib ne sont pas encore matures, mais si la PFS s’avère proches de celle des ITK de deuxième génération, on risque de préférer une deuxième génération au lorlatinib pour garder une bonne efficacité en 2e ligne. Toutefois, le taux de réponse complète intracérébrale du lorlatinib de 72% (vs environ 50% pour les deuxièmes générations sur des données de phase II) reste un avantage indéniable chez les patients avec une maladie encéphalique menaçante.

Finalement, les résultats du lorlatinib sont prometteurs, notamment sur le contrôle cérébral, mais ils ne se distinguent pas des ITK de deuxième génération. Il faudra aussi prendre en compte les toxicités neurologiques et métaboliques qui ne sont pas négligeables. Tous les patients n’accepteront pas un déclin cognitif pendant 2 ans de vie active.

**Sélection de Pauline : Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. Annals of Oncology. Dent et al.**

**Contexte :**

Trente à 40% des cancers du sein RH+ /HER2- de stade avancé présentent une mutation activatrice du gène *PIK3CA* (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*) codant pour la sous-unité catalytique alpha de la protéine PI3K. Le taselisib est un puissant inhibiteur de l’isoforme alpha, mais également des isoformes gamma et delta de cette protéine.

**Méthodes :**

L’essai SANDPIPER a inclus des femmes ménopausées atteintes d’un cancer du sein luminal de stade avancé, en rechute ou progression après inhibiteur de l’aromatase. Elles étaient randomisées selon un ratio 2 :1 pour recevoir du taselisib par voie orale, à la dose de 4 mg par jour, ou un placebo. Toutes les patientes recevaient du fulvestrant. Il existait deux listes de randomisation selon la présence ou non d’une mutation tumorale de *PI3KCA*. Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par les investigateurs dans la population avec mutation activatrice tumorale de *PI3KCA*.

**Résultats :**

Entre 2015 et 2017, 516 patientes dont la tumeur présentait une mutation de *PI3KCA* ont été incluses dans l’étude : 340 dans le groupe expérimental et 176 dans le groupe contrôle. La survie sans progression médiane des patientes du groupe taselisib atteignait 7.4 mois (IC95% 7.26-9.07) contre 5.4 mois (IC95% 3.68-7.29) pour le groupe placebo, soit un HR de 0.70 (95%CI 0.56-0.89, p=0.0037). Ce bénéfice était retrouvé dans toutes les régions du monde, à l’exception du groupe « reste du monde », qui regroupait les patients pris en charge en dehors des pays occidentaux (Europe, Amérique du Nord, Australie) et de l’Asie, pour lesquels le HR était estimé à 1.18, à caractéristiques démographiques et de la maladie initiales comparables.

Le traitement par taselisib s’accompagnait d’un bénéfice statistiquement significatif en termes de réponse objective (28.0% contre 11.9%).

Les données de survie globale ne sont pas encore matures. A ce stade de l’analyse, 21.5% des patientes du groupe expérimental étaient décédées contre 24.4% dans le groupe contrôle.

La tolérance du taselisib observée dans cet essai correspondait à celle des autres inhibiteurs de PI3KCA : elle était principalement digestive et métabolique. Tous grades confondus, 60.1% des patientes avaient souffert de diarrhées (dont 11.5% de grades 3-5), contre 19.7% dans le groupe contrôle (dont 0.9% de grades 3-5). L’autre toxicité principale était l’hyperglycémie, bien connue sous inhibiteur de *PI3KCA*, présentée par 40.4% des patientes du groupe taselisib tous grades confondus, dont 10.8% de grades 3-5 contre respectivement 9.4% et 0.5% pour celles dans le groupe placebo. Au total, 32.0% des patientes du groupe taselisib ont présenté des événements indésirables sévères, contre 8.9% de celles du groupe placebo. Le traitement expérimental a été arrêté pour toxicité pour 16.8% des patientes contre 2.3% pour le placebo, et les doses ont été réduites dans respectivement 36.5% et 2.3% des cas. Cette toxicité ne s’accompagnait cependant pas d’une altération de la qualité de vie reliée à l’état de santé plus importante que sous placebo (35.3% contre 33.0%) avec des données toutefois immatures.

L’analyse secondaire ayant porté sur la cohorte sans mutation tumorale de *PI3KCA* a révélé un bénéfice mineur en termes de survie sans progression, non statistiquement significatif (5.6 mois vs 4.0 mois , HR 0.69 (IC95% 0.44-1.08).)

Des analyses exploratoires ont été réalisée à partir d’ADN tumoral circulant. Ainsi, des mutations de *PI3KCA* ont été identifiées sur 339/598 des échantillons analysés, avec une concordance de 79.7% par rapport à l’analyse sur matériel tumoral. Par ailleurs, 2 mutations différentes ou plus étaient identifiées sur 66 des échantillons.

Les résultats en termes de survie sans progression étaient retrouvés chez les patientes identifiées par analyse d’ADN tumoral circulant, avec un HR de 0.62 (IC95% 0.47-0.83).

Dans le sous-groupe de patientes présentant deux mutations de *PI3KCA* ou plus, le bénéfice sur la survie sans progression semblait plus important que chez les autres patientes (HR respectifs de 0.37 [IC95% 0.18-0.77] et de 0.69[IC95% 0.49-0.93]).

**Discussion :**

L’étude SANDPIPER a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression sous taselisib + fulvestrant par rapport au placebo + fulvestrant dans les cancers du sein luminaux de stade avancé après inhibiteur de l’aromatase. Pour autant, les auteurs ne retiennent pas ces résultats comme cliniquement pertinents, compte tenu de la mince amplitude de bénéfice, rapportée à la toxicité du médicament expérimental.

L’étude SOLAR-1, qui évaluait dans une population similaire l’alpelisib, inhibiteur sélectif de l’isoforme alpha de PI3K, avait démontré un bénéfice clinique plus marqué, avec un HR de 0.65 (IC95% 0,50–0,85) et une survie sans progression médiane atteignant 11.0 mois dans le groupe expérimental contre 5.7 mois sous placebo.

Des variations géographiques similaires étaient retrouvées dans SOLAR-1, notamment sur les populations d’Amérique Latine, sans explication physiopathologique à ce jour.

La principale limite de ces deux études reste la très faible représentation des patientes ayant bénéficié d’un inhibiteur de CDK4-6 en première ligne, nouveau standard de traitement dans les cancers du sein luminaux de stade avancé, hors crise viscérale.

**Sélection de Juliette: JCO : Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer**

**Contexte** : La chimiothérapie adjuvante est systématique dans les cancers du côlon stade III, mais ne bénéficie qu'à 20% des patients. Dans un contexte de désescalade thérapeutique, l'étude IDEA a voulu montrer la non-infériorité de 3 mois de chimiothérapie vs 6 mois, sans atteindre son CJP. Il existe des données dans la littérature qui démontrent l'impact pronostique de l'infiltration tumorale en cellules immunitaires. Un score d'infiltration tumorale immunitaire a été conçu, l'Immunoscore, et a déjà montré son impact pronostique clinique dans les CC localisés et avancés. En revanche, sa valeur pronostique pour prédire le risque de rechute et de décès dans le CC stade III et sa valeur pronostique de réponse à la chimiothérapie n'ont pas encore été étudiées.

**Objectif :** évaluation de la valeur pronostique de l'Immunoscore chez les patients avec cancers du côlon stade III et évaluer son association avec l'efficacité de la CT sur le temps avant récurrence.

**Méthode :** Analyse internationale (14 centres experts dans 13 pays)

Evaluation de l'Immunoscore chez 763 patients

Deux cohortes : cohorte 1 (USA/Canada) et cohorte 2 (Europe/Asie)

Immunoscore : Densité LT CD3+ et CD8+ quantifiée dans tumeur et marge envahie

3 catégories d'Immunoscore : 0%-25%, low; . 25%-70%, intermediate, 70%-100% high.

Statut MSI et mutations recherchés quand assez de panels disponibles

CJP = TTR

CJS = OS, DFS, pronostic chez MMS, et valeur prédictive d'efficacité de la CT

**Résultats :**

Suivi médian 69,6 mois

Immunoscore non associé avec paramètres cliniques en analyse multivariée (notamment l'âge) hormis le T

Les patients avec high Immunoscore ont un risque de récurrence plus faible dans les 2 cohortes.

Les TTR à 3 ans étaient de 56.9%, 65.9%, et 76.4% chez les patients avec des immunoscores faible, intermédiaire, et élevé, respectivement (hazard ratio [HR; high v low], 0.48; 95% CI, 0.32 to 0.71; P 5 .0003).

Les patients avec high Immunoscore ont montré une association significative avec TTR, OS, and DFS prolongés (P < 0.001)

Une association significative d'un high immunoscore avec TTR prolongé a aussi été retrouvée chez les patients MSS (HR [high v low], 0.36; 95% CI, 0.21 to 0.62; P 5 .0003).

L'Immunoscore est le facteur influençant le plus la survie (TTR and OS).

La chimiothérapie est significativement associée avec la survie, à la fois chez les patients à bas risque (HR [chemotherapy v no chemotherapy], 0.42; 95% CI, 0.25 to 0.71; P 5 .0011) et à haut risque (HR [chemotherapy v no chemotherapy], 0.5; 95% CI, 0.33 to 0.77; P 5 .0015), à l'inverse des patients avec un low immuoscore (P . 0.12).

**Discussion :** Cette étude montre qu'un high Immunoscore est significativement associé avec une survie (TTR, PFS, OS) plus longue chez les patients avec CC stade III. Elle suggère un plus grand bénéfice de la chimiothérapie chez les patients avec un high Immunoscore.

Limites : population hétérogène, étude non randomisée.

En pratique, l'Immunoscore risque de ne pas changer les pratiques de chimiothérapie adjuvante dans les stades III. La chimiothérapie bénéficie certes le plus aux patients de bon pronostic (high Immunoscore), mais il semble éthiquement compliqué de ne pas faire de chimiothérapie aux patients de moins bon pronostic, en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ce score anatomopathologique, avec les limites qu'il implique, semble arriver un peu tard à l'ère de l'intelligence artificielle où de multiples facteurs peuvent être pris en compte en même temps.

**L’instant Fonda**

**Sélection de Julien : The gut microbiome switches mutant p53 from tumour-suppressive to oncogenic.** Kadosh et al, *Nature* 586, 133–138 (2020)

Cette étude réalisée par des chercheurs basés en Israël, Allemagne et Etats-Unis s'intéresse au rôle pléomorphe de la protéine p53 dans des modèles de cancers intestinaux et à sa modulation par le microbiote.

p53 est une protéine impliquée dans l'oncogenèse de multiples cancers de par son rôle classique de suppresseur de tumeur, et est souvent muté ou perdu (LOH) dans les cancers humains. Certaines mutations "hotspot" de p53 sont "dominant-negative", c'est-à-dire qu'en plus de leur perte de fonction elles entraînent une accélération de l'oncogenèse y compris lorsque l'autre copie du gène reste normale. Les auteurs se sont intéressés au rôle de deux de ces mutations dans des modèles murins de cancers intestinaux : R172H et R270H (correspondant aux mutations R175H et R273H chez l'humain, respectivement). Les modèles utilisés impliquent une oncogenèse intestinale par activation de la voie Wnt, plus spécifiquement une inactivation du gène Apc ou Csnk1a1, entraînant une dysplasie intestinale et la formation d'adénomes et carcinomes.

L'observation principale de l'étude est la suivante : dans ces deux modèles de cancers intestinaux, la présence des mutations de p53 étudiées entraîne, comme prévu, une accélération de l'oncogenèse au niveau de l'intestin distal (iléon et côlon). Mais paradoxalement, l'effet au niveau de l'intestin proximal est tout à fait opposé : l'oncogenèse y est diminuée par rapport à des modèles sans altération de p53, indiquant donc un rôle de *suppresseur de tumeur* de p53 muté.

Les différentes expériences réalisées par les auteurs ensuite tentent d'expliquer ce rôle paradoxal et pléomorphe de p53 muté dans l'oncogenèse intestinale. D'abord, ils montrent par des expériences de ChIP-seq notamment (fixation de p53 à l'ADN) que ce rôle suppresseur de tumeur de p53 muté n'est pas lié à sa fixation au niveau de ses gènes cibles habituels et à leur activation ; il agit donc par un mécanisme différent de sa fonction classique de suppresseur de tumeur. Ensuite, ils démontrent que p53 muté inhibe l'activation de la voie Wnt dans ces modèles, plus spécifiquement en empêchant la fixation du facteur de transcription TCF4 au niveau des gènes cibles de la beta-caténine. Les auteurs démontrent également ce mécanisme suppresseur de tumeur de p53 muté dans des modèles d'organoïdes intestinaux, et ce pour des organoïdes de cellules d'intestin distal et proximal : la différence entre ces deux types d'intestin observée *in vivo* n'est donc pas liée à une caractéristique intrinsèque des cellules.

Les auteurs font alors l'hypothèse que le facteur expliquant la différence entre intestin proximal et distal pourrait être métabolique, par la présence du microbiote intestinal qui est plus abondant dans l'intestin distal. Après avoir traité les souris par antibiotiques pour éliminer le microbiote et testé plusieurs métabolites candidats, ils démontrent que l'acide gallique sécrété par certaines bactéries comme *Bacillus subtilis* et *Lactobacillus plantarum* est capable d'empêcher le rôle suppresseur de tumeur de p53 muté, par réactivation de la voie Wnt suite à la fixation retrouvée de TCF4 sur ses gènes cibles.

Au total, le modèle proposé par les auteurs est donc le suivant : les mutations de la protéine p53 étudiées confèrent un rôle suppresseur de tumeur à celle-ci, par une inactivation de la voie Wnt suite à l'absence de fixation de TCF4 sur les gènes cibles de la beta-caténine. Cependant ce rôle suppresseur de tumeur est contré par l'acide gallique, un métabolite sécrété par le microbiote intestinal, qui est présent en plus grande quantité dans l'intestin distal et y empêche donc de voir l'activité suppresseur de tumeur de p53 muté.

Cet article est intéressant d'une part par la démonstration du rôle pléomorphe de p53 muté et notamment de sa capacité paradoxale à inhiber l'oncogenèse dans certains contextes, et d'autre part par l'influence du microbiote dans la modulation de ce rôle pléomorphe et plus largement dans l'oncogenèse intestinale. On peut spéculer sur les perspectives en termes de prévention et traitement de cette observation, notamment par exemple en contrôlant les apports en acide gallique. Aussi, d'un point de vue évolutif on sait que certains tissus normaux acquièrent avec l'âge des mutations de p53, peut-être que certaines de ces mutations sont favorisées justement par leur rôle protecteur de suppresseur de tumeur.

**Sélection de Matthieu : Visualization of Diagnostic and Therapeutic Targets in Glioma With Molecular Imaging. Front. Immunol. Li D et al.**

Cet article de revue s’intéresse aux anomalies moléculaires mises en évidence dans les tumeurs gliales de haut grade. Elle fait un choix intéressant qui est de réunir les conséquences de ces anomalies et terme d’innovation thérapeutique et en terme d’innovation dans les modalités d’imagerie.

Il est difficile d’obtenir du matériel histologique dans les tumeurs intracérébrales, notamment difficile d’aller re-biopsier un patient pour vérifier, après une thérapie, le maintien ou non de l’expression d’une cible.

Il est donc nécessaire de développer des moyens non invasifs de mettre en évidence ces cibles (spectrométrie à résonnance magnétique, TEP) en parallèle du développement de traitements spécifiques. Beaucoup d’innovations ont lieu dans ce domaine.

L’article passe donc en revue une à une les anomalies moléculaires d’intérêt dans les tumeurs gliales de haut grade (IDH, PDGFR, VEGFR, EGFR..)

Pour ne prendre qu’un exemple, il existe un mutant EGFR (EGFRvIII) contre lequel une thérapie vaccinale a montré un benefice en phase II et non en phase III. Il a été montré que cet échec était lié à la perte d’expression du mutant chez certains patients. L’enjeu de développement d’une modalité non invasive de suivi de cette cible est donc majeur.

Si la plupart des données rassemblées dans cet article sont des données précliniques ou de phase précoce, il est intéressant de voir le tournant qu’est en train de prendre la neuro-oncologie, et peut permettre un peu d’optimisme quant à de prochaines innovations intéressantes chez ces patients, dont le pronostic actuel est sombre.

**L’instant soins de support/soins palliatifs**

**Sélection d’Adrien R.: Nonpharmacological Interventions for Managing Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review. JAMA Oncol. Gupta A et al.**

Revue systématique des **interventions non-médicamenteuse pour le traitement de l’essoufflement** chez les patients avec un cancer avancé. Fait partie d’un projet de revue sur toutes les traitements de ce symptôme, mais la partie sur les traitements médicamenteux n’est pas encore publié.

L’essoufflement est un symptôme fréquent en phase palliative, qui a une nature plurifactorielle, est mal mesuré par des marqueurs objectifs (saturation) et a retentissement important sur la qualité de vie. Si des données sur l’efficacité des interventions non-médicamenteuses existent sur la population générale, elles manquent sur la population cancéreuse spécifiquement.

Les auteurs ont réalisé une revue systématique selon les guidelines PRISMA, ont inclus les essais cliniques randomisés, non randomisés et les études observationnelles qui possédaient un groupe comparateur. Les populations étudiées devaient être constitué d’au moins 50% de cancéreux. L’échelle de risque de biais de la Cochrane et le niveau de preuve de l’AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews ont été employé.

Vingt-neuf essais cliniques randomisés contrôlés, regroupant 2423 patients ont été retenus.

Sur les 3 évaluant la technique du ventilateur devant la face pendant 5min, ils ont conclu à une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente, avec un niveau de preuve modéré, ce qui constitue la preuve la plus solide de cette revue.

Quatre RCT (randomized controlled trials) ont comparé l’air comprimé et l’oxygénothérapie standard. Si un essai sur 14 patients a trouvé une supériorité à l’air comprimé, les autres n’ont pas trouvé de différence. Les auteurs concluent qu’il n’y a pas de différence entre les deux interventions, avec un niveau de preuve faible.

Un RCT a comparé les ventilateurs bilevel à l’oxygénothérapie classique pour les patients de soins intensifs. Il y avait une différence statistiquement significative mais cliniquement pas pertinente. Les auteurs concluent à une amélioration faible, avec un niveau de preuve faible.

Deux RCT ont comparé l’acupressure et la réflexologie contre soins usuels. Les deux étaient positifs statistiquement mais avec des améliorations peu pertinentes cliniquement. Les auteurs concluent à une amélioration faible, avec un niveau de preuve faible.

Deux RCT ont comparé des approches multi-intégratives (psychoéducation, activité, réhabilitation, etc.). Les deux essais étaient positifs statistiquement et cliniquement pertinents. Les auteurs concluent à une amélioration, avec un niveau de preuve faible.

En termes de tolérance, seulement 5 des 29 RCT ont mesuré les effets secondaires. Il y avait plus d’insomnie avec la ventilation bilevel. Les exercices musculaires respiratoires donnaient plus de fatigue et de douleur. 5% des patients avec l’acupressure ont arrêté le traitement à cause de douleur aux points de pression.

Les limites de cette revue sont intimement liées à la faiblesse méthologique des essais qui la composent. Premièrement l’absence de sham aveugle en comparateur, qui permettrait de s’affranchir de l’effet placebo. Egalement l’important biais d’attrition, lié à la mortalité importante de la population. L’hétérogénéité des scores utilisés, qui de plus sont souvent unidimensionnels. On peut citer des effectifs par essai très faible. Enfin, les effets secondaires sont très rarement rapportés, alors que les essais qui les mesurent en rapporte pourtant, montrant bien que les thérapeutiques non médicamenteuses peuvent aussi être sources de iatrogénie.

En conclusion, les interventions non-médicamenteuses ont tout à fait leur place dans la prise en charge de l’essoufflement chez le cancéreux, en premier lieu desquelles la ventilation du visage. Leur efficacité reste toutefois modérée et de courte durée. Cette revue met également en lumière le manque de rigueur méthodologique de l’évaluation de ces pratiques, qui doit être relevé pour les inscrire durablement dans les mentalités et les pratique.

**Intéressé par la revue de presse ? N’hésite pas à contacter l’AERIO.**

**A bientôt !**