IDGO
INSTITUT DE DERMATOLOGIE DU GRAND OUEST

Livret
Retraite scientifique

Thématiques et travaux de recherche en dermatologie des centres IDGO

Mieux se connaître, pour mieux collaborer

CHU ANGERS CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
CHRU BREST CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES
CHU de Poitiers
CHU Rennes
CHRU HÔPITAUX DE TOURS
Groupe Hospitalier Bretagne Sud
CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE QUIMPER - CONCARNEAU
chr orléans
Centre Hospitalier Saint-Brieuc
GROUPE HOSPITALIER DE LA ROCHELLE - RÉ - AUNIS
chm CENTRE HOSPITALIER - LE MANS
centre hospitalier départemental Vendée

EDITO

Pr Laurent Misery

Chef de service de Dermatologie au CHRU de Brest
Membre du Comité Scientifique IDGO
Initiateur de la Retraite Scientifique IDGO

« L'Institut de Dermatologie du Grand Ouest est issu d'une longue et fructueuse collaboration entre les services de dermatologie du Grand Ouest, toujours dans une ambiance très conviviale voire amicale. Après avoir pris diverses formes, cette collaboration est désormais très structurée dans cet IDGO, qui constitue une force que l'on envie.

Ceci a été possible grâce aux liens entre les différents acteurs et grâce à des actions concrètes. Ces liens personnels sont très importants et nous ne nous sommes jamais perdus dans des concurrences sans intérêt. Bien au contraire, nous avons tissé un tissu très efficace, d'abord sur la recherche clinique et l'enseignement.

La Recherche ne se limite pas à la recherche clinique et elle peut être aussi fondamentale, socio-psychologique, pédagogique et surtout translationnelle, dans une action concertée avec nos équipes de recherche respectives.

Il était nécessaire que chacun puisse exposer aux autres ses activités de recherche, car on ne sait pas toujours ce que fait le voisin. Cette première retraite scientifique, à Brest, a été très dense et passionnante, tant les thèmes abordés et les moyens utilisés sont divers, comme ce livret en est le reflet.

Je ne doute pas que nous en aurons d'autres et que de nouvelles études en commun seront réalisées après cette journée. »

Chef de service : Dr Yannick LE CORRE

Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) pour le Pseudoxanthome élastique

Axe principal de recherche : Le PXE

Le centre a été labélisé en 2017 par le Centre de Référence multisites des Maladies Génétiques à Expression Cutanée (coordination Hôpital Necker) comme le CRMR pour le Pseudoxanthome élastique (PXE). L'équipe entretient de nombreuses collaborations nationales (Universités Paris 7, Nice…) mais également internationales (Université de Honolulu, USA; Université de Gand, Belgique…) et le Pr Ludovic MARTIN coordonne un programme européen COST (16-115).

Les travaux sont menés au sein de l'Institut MitoVasc (INSERM 1083 – CNRS 6214, http://mitovasc.univ-angers.fr/en/presentation/mitovasc-institute.html) autour de différents axes de recherche pour une meilleure compréhension du PXE : génétique moléculaire, caractérisation phénotypique vasculaire et fonctionnelle humaine et murine, recherche de biomarqueurs de progression de la maladie. L'équipe mène également des recherches sur la caractérisation de la microvascularisation de la peau PXE.

Les travaux menés s'appuient sur la cohorte de patients atteints de PXE du centre, l'une des plus grandes, ainsi que sur le recours à des modèles murins (KO du gène *ABCC6*, orthologue du gène humain). L'équipe développe également d'autres approches comme l'identification d'une dysbiose digestive (projet IMPROVE) ou encore le recours aux iPS pour l'identification de molécules d'intérêt thérapeutique (projet CRHiPS, financement Emergence VACARME 2016). En effet, à l'heure actuelle, aucun traitement n'est disponible. L'équipe s'inscrit également dans une dynamique visant à identifier de nouveaux traitements et les évaluer au cours d'essais cliniques.

La prise en charge des patients PXE au sein du CHU d'Angers, centre expert

Celle-ci est multidisciplinaire, grâce à une collaboration avec les services de Médecine vasculaire, de Cardiologie et d'Ophtalmologie. Grâce à son expertise, l'équipe participe à l'établissement d'un référentiel de bonne pratique (Protocole National de Diagnostic et de Soins). Pour accompagner au mieux les patients au cours de leur maladie, l'équipe a soumis un programme d'Education Thérapeutique Personnalisé. L'équipe est également en lien avec l'association de patients PXE France (http://www.pxefrance.org/pxe.php).

Autres axes de recherche

La simulation en dermatologie

Le centre est leader sur cette thématique et développe la recherche en pédagogie (consultations d'annonce avec patient simulé ou avec avatar en réalité virtuelle, télédermatologie et télésémiologie, simulation) et s'oriente vers la chirurgie dermatologique en réalité virtuelle et augmentée.

La biologie du mélanome

En collaboration avec l'unité Micro et Nanomédecines Biomimétiques (INSERM 1066 – CNRS 6021), des travaux sont en cours sur la microvascularisation et la vectorisation aussi bien dans le cadre du traitement du mélanome que de l'imagerie.

Perspectives de recherche

Dermatologie tropicale

Une collaboration avec l'équipe ATOMycA du CRCINA, sur cet axe de recherche a été établie, notamment sur l'ulcère de Buruli et la lèpre.

Traitements topiques de génodermatoses

En collaboration avec la Pharmacie du CHU d'Angers, un axe est développé notamment sur l'utilisation du sirolimus dans une forme topique, ouvrant la question de futurs traitements également topiques pour le PXE.

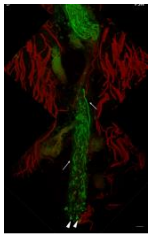
Chef de service : Pr Laurent MISERY

Centre Expert National sur le prurit et centre expert en psycho-dermatologie

Le laboratoire Interactions Epithéliums - Neurones ou LIEN, EA4685 (https://www.univ-brest.fr/lnb/), fédère une équipe multidisciplinaire composée de chercheurs et cliniciens d'horizons différents : dermatologues, neurochirurgiens, pédiatres, biologistes… Le LIEN s'attache à la recherche sur le prurit, sur tous ces aspects : étiologique, clinique, psychologique et biologique, ainsi qu'à la recherche sur la douleur. Créé en 2012, les premiers travaux de l'équipe remontent à 2001 et aujourd'hui l'équipe est en chemin pour une transformation en unité INSERM.

Le savoir-faire brestois reconnu mondialement pour la mise au point de co-cultures épithélium – neurones

Le LIEN a développé plusieurs modèles permettant la co-culture de cellules de la peau et de neurones. Parmi ces modèles, le LIEN a mis au point un modèle de co-culture d'explants cutanés et de neurones, devenant un centre expert dans la réinnervation *in vitro* de la peau. Dans ce modèle, la réinnervation de la peau saine, épiderme compris, est observée en 10 jours. Des mécanismes régulant la réinnervation de la peau ont pu être mis en évidence grâce à ce modèle. Au-delà de la recherche fondamentale, ce modèle de co-culture d'explant peut également permettre d'étudier l'effets des traitements. L'équipe est également parvenue, toujours sur la base de ce modèle, à induire une réinnervation de la peau imitant les atteintes observées dans la dermatite atopique. L'équipe s'atèle à trouver un substitut aux cellules neuronales d'origine animale utilisées dans les co-cultures, et du fait de la difficulté d'obtenir des neurones sensitifs d'origine humaine. La production d'iPS étant une voie possible. Les travaux ont également permis de décrire les structures morphologiques développés par les kératinocytes et les neurones pour interagir ensemble.



Innervation de l'épiderme et du derme d'explants de peau après 10 jours de culture avec des cellules nerveuses (neurones sensoriels primitifs identifiés en vert).
Lebonvallet N. *et al.*, Exp. Dermatol., 2012

Prurit et peaux sensibles

L'équipe s'est également intéressée à l'intégration cérébrale du prurit. Ces travaux ont mis en évidence le rôle du cervelet, non pas pour son impact sur les fonctions motrices mais au regard des connexions importante entre cette structure et les zones sensorielles. Après avoir mené une réflexion menant à la définition internationale du syndrome de la peau sensible, une corrélation a été mise en évidence entre les anomalies sensitives et une baisse de la densité des fibres nerveuses de la peau, suggérant que le syndrome de la peau sensible est une neuropathie des petites fibres.

Les autres thématiques de recherche

En parallèle des explorations sur les mécanismes de l'innervation épithéliale et des mécanismes périphériques ainsi que centraux du prurit, l'équipe travaille également sur d'autres thématiques comme la perception du prurit par les nouveau-nés et les autistes, la détermination des caractéristiques du prurit au cours d'autres pathologies, l'identification des facteurs environnementaux impliqués dans le syndrome de la peau sensible. L'équipe met en place également une « prurithèque » permettant le recueil chez les patients atteints de prurit de données cliniques associés à des échantillons biologiques.

La recherche clinique dans la peau sensible et le prurit : expertise du CHRU de Brest

L'équipe porte de nombreux projets sur ces deux pathologies :
- le prurit : PRURI-MUSIC (NCT03701971), PRURI-ETIO (identification des causes de prurit) et d'études sur le prurit développés dans le cadre d'autres pathologies comme la pemphigoïde bulleuse (PRURI-PB, NCT03272958), la gammapathie monoclonale (PRURI-GAMMA), les tumeurs cérébrales (PRURIC) et lors d'un traitement par immunothérapie dans le mélanome ou le carcinome (PRURI-CHECK POINT),
- La peau sensible : étude SENSILED 2 (PHRC-N, traitement de la peau sensible par photothérapie par diode électroluminescente rouge, 6 centres IDGO impliqués), et étude SENSICOS (NCT03958968).

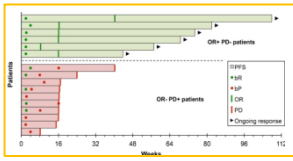
Chef de service : Pr Brigitte DRENO

Centre Expert Mélanome, Dermatite atopique, Dermatologie pédiatrique, Allergologie cutanée, Cicatrisation, Microscopie confoncale/photofinder, Education thérapeutique

L'équipe est une équipe INSERM : équipe 2 de l'unité INSERM 1232 (CRCINA). Au cours des années, l'équipe bénéficie d'une reconnaissance mondiale dans le domaine de l'immunologie (6 essais cliniques basés sur le transfert adoptifs de lymphocytes T infiltrant la tumeur ou TIL et de lymphocytes T spécifiques - collaboration avec l'équipe 3 du CRCINA - dans le mélanome), d'un leadership dans la recherche sur le microbiote cutané et a exporté au niveau international son modèle d'ateliers d'éducation thérapeutique pour les patients souffrant de dermatite atopique (Ecole de l'Atopie, EDUDERM).

Axe cancers cutanés

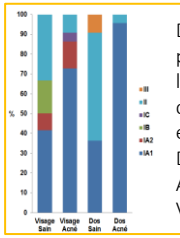
L'équipe développe deux thématiques dans cet axe: recherche translationnelle et recherche en épidémiologie et prévention. Sur le versant translationnel, l'équipe a démontré que l'inhibition de l'Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) entraîne une diminution d'expression de PD-L1 et une augmentation de celle des molécules du CMH de classe I et II par les cellules tumorales ainsi qu'une augmentation de la réactivité des TIL (Le Naour *et al.,* Acta. Derm. Venereol., 2019). L'équipe a été également pionnière dans l'étude de l'ADN tumoral circulant (ADNc), en collaboration avec la Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers du CHU de Nantes. Les travaux menés par l'équipe ont permis de démontrer que le monitoring de la quantité d'ADNc permet de prédire dans 100% des cas la rechute des patients mélanome recevant un traitement par anti-PD1 et ce, de façon plus précoce que le suivi radiologique classique (ci-contre). En collaboration avec le Département de Médecine Générale de l'Université de Nantes, l'équipe a développé, validé et évalué un score individuel de risque de mélanome, le SAMScore (Quereux *et al.*, Eur. J. Cancer Prev. 2011 et 2012). L'étude COPARIME menée par l'équipe visait notamment à évaluer l'incidence du mélanome dans la population de patients identifiés à haut risque de mélanome grâce au SAMScore (n=3923) et la compliance de ces derniers à consulter un dermatologue libéral sur les conseils de leur médecin généraliste (Rat C. *et al.*, Eur. J. Gen. Pract., 2015). L'équipe a ainsi montré l'efficacité d'un dépistage ciblé, qui permet de concentrer l'effort diagnostique chez les sujets les plus à risque. Les travaux dans cette thématique se poursuivent afin notamment d'optimiser la stratégie (développement de modèles algorithmiques et biostatistiques…).



Monitoring de la réponse biologique (points) et radiologique (traits) chez les patients mélanome traités par anti-PD1.
Herbreteau G. *et al.*, Oncotarget, 2018

Axe pathologies inflammatoires

L'équipe collabore avec le service de Bactériologie et hygiène hospitalière du CHU de Nantes afin de caractériser et d'évaluer l'impact du microbiote cutané et de l'immunité innée dans la physiopathologie de l'acné sévère. Les travaux menés ont permis de mettre en évidence dans l'acné sévère du dos une perte important de la diversité des phylotypes qu'une association significative avec le type SLST A1 (Dagnelie *et al.*, JEADV, 2019). L'analyse comparative visage/dos chez des individus sains et atteints d'acné montre une différence des profils phylotypiques des sous-groupes en fonction de la localisation (ci-contre). L'équipe s'intéresse également à la maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée, afin d'identifier les mécanismes à l'origine de sa physiopathologie, ainsi qu'identifier de potentielles approches thérapeutiques. L'équipe développe également une thématique autour de la dermatite atopie (DA). Grâce aux échantillons biologiques recueillis lors de l'étude PREGRALL (NCT03183440), l'équipe a mis en place l'étude CIMMAP axé sur la compréhension des mécanismes de survenue de la DA et des mécanismes d'action de prébiotiques administrés en supplémentation maternelle grâce à l'étude du système immunitaire ainsi que des microbiotes intestinaux et du lait maternel. Les travaux préliminaires réalisés dans un modèle murin montrent que les prébiotiques favorisent la mise en place d'un environnement immun tolérogène *in utero* pouvant suggérer un rôle protecteur face à l'atopie du nouveau-né.



Diversité des phylotypes entre le visage et le dos d'un individu sain et atteint d'acné.
Dagnelie *et al.*, Acta. Derm. Venereol., 2018

La cicatrisation : un nouveau défi avec le projet de Recherche Hospitalo-Universitaire SUccESS

L'équipe coordonne le projet SUccESS (*Synergy for an UnivErsal Skin Substitute*), financé en partie dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir de l'Agence Nationale de la Recherche. L'objectif de SUccESS est de développer un pansement régénératif innovant basé sur une matrice issue des nanotechnologies (quantum dots) et un sécrétome obtenu à partir de kératinocytes et fibroblastes fœtaux.

Chef de service : Pr Alain DUPUY

Service Hospitalo-Universitaire de Dermatologie

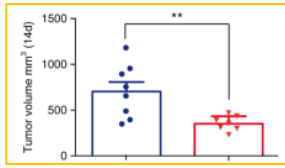
Le service de Dermatologie est Centre de compétences pour les neurofibromatoses et Centre de compétence pour les maladies bulleuses.
En recherche, deux axes de recherche sont privilégiés : la pharmaco-épidémiologie et Santé Publique, et la recherche en oncogenèse et traitements innovants du cancer.

Axe Pharmaco-épidémiologie et Santé Publique

L'équipe REPERES (EA 7449) est une unité mixte sous la tutelle de l'université de Rennes 1 et de l'Ecole de Hautes Etudes en Santé Publique. L'équipe travaille sur l'analyse de la consommation, du recours et de l'impact des soins. En dermatologie, les projets concernent l'acné (isotrétinoïne et tentative de suicide), le psoriasis (risque cardiovasculaire des biothérapies), les hémangiomes infantiles (conditions d'usage et de sécurité d'HEMANGIOL®) et le mélanome (sécurité d'emploi des nouveaux traitements, utilisation des nouveaux traitements au stade avancé et survie en population générale). Pour ses travaux, l'équipe fait appel à différentes bases de données dont la plus importante est la base du Système National des Données de Santé, qui couvre plus de 98% de la population française. Cette base a été analysée notamment dans le cadre du projet visant à évaluer l'association entre l'isotrétinoïne et la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée. Ces travaux ont permis de déterminer que les patients atteints d'acné traités par isotrétinoïne ne présentaient par un risque plus élevé de suicide qu'en population générale (Droitcourt *et al.*, Int J Epidemiol 2019). D'autre part, ces travaux indiquent que la plupart des patients faisant une tentative de suicide présentent, en amont de l'initiation du traitement, un contexte de maladie psychiatrique ou d'anxiété (Droitcourt *et al.*, J Eur Acad Dermatol 2019). Dans le champ du psoriasis, l'équipe travaille sur l'analyse de la façon dont les biothérapies intervenant sur la voie Th17 modifient le risque cardiovasculaire. Sur le mélanome la reconstitution d'une cohorte nationale exhaustive 2010-2018 des patients traités par un traitement systémique permet d'analyser les évolutions d'usage et l'impact sur la survie des traitements du mélanome métastatique sur des données de vie réelle à grande échelle.

Axe Mélanome : oncogénèse et traitements

L'équipe Expression des Gènes et Oncogénèse (GEO) de l'Institut de Génétique et Développement (CNRS UMR6290) de Rennes, composée de chercheurs et de cliniciens, développe 3 axes de recherche principaux: résistances aux traitements de thérapie ciblée, identification de nouveaux gènes de prédisposition au mélanome et étude de l'association entre héliodermie et réponse aux traitement par anti-PD1. L'équipe a démontré le rôle central du récepteur d'aryl hydrocarbone (AhR) dans la résistance aux thérapies ciblées dans le mélanome, ouvrant la voie vers une option thérapeutique possible à étudier par le ciblage d'AhR. Environ 10% des mélanomes sont d'origine familiale mais seuls 20% ont une cause génétique identifiée. L'équipe a été la première a identifier le gène *CTNNA1* comme potentiel gène de prédisposition au mélanome à partir d'une famille dont 4 membres (premier degré de parenté) avaient développés cette maladie. Une mutation tronquante dans le cadre de lecture du gène avec 41% de fréquence allélique a été mise ene évidence par génotypage somatique (foundation medicine). Actuellement, l'équipe vise à préciser le rôle de *CTNNA1* par séquençage de formes familiales de mélanome sans gène de prédisposition identifié à ce jour (~100 familles) et par des tests fonctionnels réalisés sur lignées cellulaires grâce à la technologie CRISPR. L'équipe s'appuie également sur d'autres technologies révolutionnant la recherche comme l'intelligence artificielle, dans le cadre du projet sur l'évaluation de la charge mutationnelle des patients traités par anti-PD1 en fonction de la présence ou non d'héliodermie péri-cicatricielle. Ces travaux permettraient d'estimer la charge mutationnelle sans la réalisation de tests biologiques, coûteux et non réalisés en pratique courante.



Réduction du volume tumoral après 14 jours de traitement par thérapie ciblée seule (bleu) ou en combinaison avec un ligand antagoniste de AhR (rouge)
Corre *et al.*, Nat. Commun., 2018

Chef de service : Pr Laurent MACHET

Centre de Référence Maladies Rares pour les malformations vasculaires-mosaïques

En tant que Centre de Référence pour les malformations vasculaires et lymphatiques, le CHRU de Tours est moteur notamment dans la mise en place d'essais cliniques dans cette indication (PERFORMUS, NCT02509468, TOPICAL, NCT03972592, TOPGUN, NCT04128722). L'équipe a développé également depuis sa création des axes de recherche notamment dans le domaine des ultra-sons ainsi que des virus oncogènes sous l'égide de l'Université François Rabelais de Tours.

Axe Carcinome de Merkel et polyomavirus

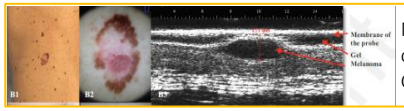
L'équipe Biologie des Infections à Polyomavirus (UMR 1282 INRA) est une équipe pluridisciplinaire de dermatologues, anatomo-pathologistes et virologues entretenant des collaborations internationales. L'équipe s'intéresse au polyomavirus du carcinome à cellules de Merkel, découvert en 2008. Les axes de recherche couvrent toute l'histoire naturelle de ce cancer rare. La recherche fondamentale étudie le mode d'entrée du virus dans la cellule et ses partenaires cellulaires afin d'identifier des molécules capables d'inhiber les interactions protéines virales/protéines cellulaires. L'équipe a mis en place la cohorte nationale sur le carcinome de Merkel recensant plus de 350 patients (150 prélèvements tumoraux et 400 sérums). Cette dernière a notamment permis la mise au point d'un test sérologique anti-antigène T du polyomavirus, mis à disposition par le CHRU de Tours. A la suite de travaux sur lignées cellulaires et modèle murin (souris NOD/SCID), un essai clinique évaluant l'association anti-PDL1/anti VEGFR sera soumis à l'appel d'offres DGOS (PHRC-K) et un anticorps anti-CD56 conjugué à une drogue cytotoxique est en cours de développement pré-clinique.

Le Réseau MERKEL, lauréat du prix HUGO 2018

Mis en place en 2008, ce réseau sur le carcinome de Merkel a permis de faire avancer les connaissances sur ce cancer rare, de développer de nouveaux modèles et de créer des outils d'aide à la surveillance des patients grâce aux données et échantillons disponibles pour plus de 300 patients.

Axe ultra-sons et propriétés biomécaniques de la peau : l'expérience tourangelle reconnue

L'équipe 3 Ultrasons : Imagerie et Thérapie de l'Unité INSERMU1253 a pour objectif l'analyse de processus biologiques et la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques grâce à l'utilisation d'ultrasons (US). L'équipe, pluridisciplinaire (neuro-chirurgiens, biostatisticiens, dermatologues…), utilise notamment en routine une sonde US haute fréquence, développée et brevetée par l'équipe de recherche en biophysique de l'Université de Tours, afin de visualiser des tumeurs cutanées (f> 15MHz) et des structures plus profondes comme les ganglions lymphatiques (7< f <15 MHz). Ainsi, l'équipe a démontré l'efficacité de cette technique dans l'évaluation de l'indice de Breslow chez des patients atteints de mélanome, en vue d'une exérèse sans reprise (ci-contre). La recherche de l'équipe s'oriente également sur l'application des US pour la sonophorèse (passage de molécules thérapeutiques à travers la peau) pour des approches à visées thérapeutiques. L'équipe utilise également l'élastographie haute résolution dans la caractérisation de l'élasticité de la peau des pathologies comme la fibrose liée à l'insuffisance veineuse.



Mélanome SSM du tronc (B1) photographie clinique, (B2) dermoscopie et (B3) ultrasons. Chaput L.. *et al.*, Eur. J. Dermatol., 2018

Axe Recherche méthodologique centrée sur le patient et épidémiologie

Créée en 2017, l'équipe bi-site Nantes-Tours SPHERE (UMR INSERM 1246) est interdisciplinaire, regroupant des enseignants-chercheurs en biostatistiques, addictologie, pharmacologie, dermatologie… L'objectif de SPHERE est de promouvoir la recherche méthodologique centrée sur le patient et à renforcer la contribution des données rapportées par les patients (qualité de vie, fatigue, bien-être …) dans la prise de décision et l'évaluation des soins. Les travaux menés par l'équipe s'articulent autour de 4 axes : Biostatistiques et méthodologie, Pharmaco-épidémiologie, Sciences humaines et Epidémiologie clinique. Dans ce dernier axe, plusieurs travaux s'intéressent particulièrement à la dermatologie, un premier projet étant le protocole MARKS. L'objectif est la constitution d'échelles d'acceptation pour les maladies dermatologiques chroniques affichantes et non symptomatiques comme la pelade, le vitiligo ou encore l'angiome plan. D'autres travaux consistent à analyser la géométrie des réseaux d'essais cliniques randomisés, évaluant l'efficacité de traitements topiques en dermatologie (Maruani A. *et al.*, J. Invest. Dermatol., 2015). En effet, dans certaines pathologies pour lesquelles plusieurs traitements sont disponibles, peu de données existent quant à leur efficacité comparée à d'autres molécules.