



Université Claude Bernard



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **08 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur VILLANI Axel**

Titre de la thèse : « *Maladies cutanées inflammatoires : de la physiopathologie au développement de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques* »

### Résumé



- **Présentation du projet de recherche sur une période de 2 à 5 ans**

Projet Universitaire : de l'immunopathologie des dermatoses inflammatoires à une médecine personnalisée

Au retour de mobilité, j'ai souhaité développer une thématique de recherche spécifique au sein de l'équipe INSERM U1111 – Immunité de l'épiderme et Allergie : cette thématique est centrée sur les cohortes de patients que nous avons développés dans le service de Dermatologie d'Edouard Herriot et notamment concernant les dermatoses auto-inflammatoires médiées par l'axe IL23/Th17 (hidradénite suppurée, dermatose neutrophilique) ou Th2 (dermatose éosinophilique).

**1<sup>er</sup> projet** : Physiopathologie de l'hidradénite suppurée

L'hidradénite suppurée (HS) est une affection cutanée inflammatoire chronique et invalidante associée au développement de lésions douloureuses et purulentes des plis (aisselle, plis inguinaux, glandes sous-mammaires). L'HS se développe le plus souvent à l'adolescence ou chez le jeune adulte et se caractérise par une inflammation du système pilo-sébacé, de gravité progressive (folliculite, nodule, abcès, fistule).

La pathogénie de l'HS est encore mal connue : le tropisme pilo-sébacé et le fait que les patients répondent à des combinaisons d'antibiotiques et/ou de traitements immunosuppresseurs suggèrent l'implication de 3 facteurs qui seraient intimement liés : la présence (i) d'une dysbiose microbienne, (ii) d'un dysfonctionnement de l'appareil pilo-sébacé et (iii) d'une réponse immunitaire inappropriée. Mais la façon dont ces 3 éléments interagissent entre eux reste non établie, avec peu d'études qui les ont analysés d'un point de vue cinétique.

Nous faisons plusieurs hypothèses :

- existence d'une dérégulation précoce des kératinocytes de l'infundibulum dans l'HS, favorisée par des facteurs externes (microbiote, tabagisme), avec le développement secondaire d'une réponse immunitaire inappropriée
- existence d'un déficit de la fonction autophagie chez les patients atteints d'HS, ce qui expliquerait la réponse immunitaire non contrôlée devant une dysbiose microbienne le plus souvent considérée comme commensale
- existence d'un défaut de réponse de l'immunité innée, notamment pour les lymphocytes non conventionnels tels que les *Mucosal Associated Invariant T cells* (MAIT)

Ces trois hypothèses sont explorées dans 3 études actuellement en cours : TENDRILHS, AUTOPH-HS et VERIMMUNE. A ce jour les partenariats industriels validés sur ces trois projets s'élèvent à un montant cumulé de 300 k€. Nous soumettrons l'ensemble de ces projets dans le cadre d'une ANR jeune chercheur et d'une bourse de recherche de la Société Française de Dermatologie dès septembre 2022. Nous fixons l'objectif des premières communications internationales et publications à 2023.

#### **2<sup>nd</sup> projet** : Médecine de PREcision en Dermatologie InflammatoIRE

Le traitement des maladies inflammatoires de la peau telles que le psoriasis ou la dermatite atopique a été révolutionné par l'émergence de thérapies ciblées telles que les agents biologiques. Au cours des 20 dernières années, un grand nombre d'agents biologiques ont été développés, avec la possibilité de cibler spécifiquement de nombreuses voies de l'inflammation cutanée : IL17A, IL17A/F, IL23, TNF $\alpha$ , IL4R $\alpha$ , IL13, inhibiteurs d'IL1, etc. Bien que ces traitements aient démontré leur efficacité chez une majorité de patients dans les études de phase III, certains patients sont encore réfractaires.

La démocratisation récente des techniques de séquençage de l'ADN et/ou de l'ARN, avec la caractérisation des signatures tissulaires, a permis le développement de stratégies de médecine personnalisée, notamment en oncologie, où l'analyse de l'ADN tumoral a guidé avec succès le traitement dans plusieurs études. En plus de ces techniques, le développement concomitant de nombreux agents biologiques permet d'envisager le développement de stratégies similaires de médecine personnalisée dans les maladies inflammatoires de la peau.

Le projet PREDIRE (PREcision en Dermatologie InflammatoIRE) s'inscrit dans cette stratégie : il vise à analyser la signature moléculaire de la peau afin d'aider à choisir entre les thérapies ciblées dans les maladies inflammatoires de la peau (c'est-à-dire le psoriasis, la dermatite atopique, l'hydradenitis suppurativa). La signature moléculaire de la peau sera déterminée en utilisant une approche innovante combinant deux techniques (désignée ici comme la signature PREDIRE) :

- l'analyse de l'ARN sera effectuée à l'aide de la technologie Nanostring
- la signature phospho-JAK sera évaluée en même temps par immunohistochimie sur les mêmes échantillons.

En résumé, pour chaque patient, un échantillon de peau lésionnelle sera utilisé pour déterminer la signature PREDIRE, ce qui nous permettra de déterminer la meilleure option thérapeutique ciblée.

Ce projet est prévu en deux étapes :

- 2022 : calibration de la signature PREDIRE : réalisation d'une banque rétrospective de signatures PREDIRE sur des pathologies dermatologiques inflammatoires dont la signature moléculaire et phospho-

JAK est connue dans la littérature scientifique. Cette première partie a été réalisée dans le cadre d'un M2R (Victor Bourdenet). Cette première partie a bénéficié d'un financement de 52 000 euros *via* la sollicitation d'un partenaire industriel

- 2023 – 2024 : soumission d'un projet prospectif de médecine de précision dans les dermatoses inflammatoires avec traitements ciblés par biothérapie ou inhibiteurs de JAK. Une demande de PHRC sera réalisée pour le financement

- 2024 - ... : utilisation de l'outil PREDIRE dans le cadre du soins de recours, en partenariat avec les RCP « biothérapies » et « Hidradénite suppurée et dermatoses auto-inflammatoires » des HCL.

- Présentation du projet médical et de recherche clinique

### Activités de référence

Les activités de référence du service de Dermatologie du Groupement Hospitalier Centre concernent la prise en charge diagnostique et thérapeutique des dermatoses inflammatoires et/ou auto-immunes. Le service est notamment reconnu pour la prise en charge du psoriasis et de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil). Nous avons notamment développé une activité de recours régionale diagnostique et thérapeutique dans la prise en charge des dermatoses inflammatoires complexes, notamment concernant l'hidradénite suppurée, pour laquelle nous avons mis en place une Réunion de Concertation pluridisciplinaire et développé un réseau de soins.

Le service est également centre constitutif du « Centre de Référence Maladies Rares : Dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves » en collaboration avec le service des Grands Brûlés, et le service de médecine interne du groupement Hospitalier Centre.

Enfin, le service a développé une compétence dans la dermatologie interventionnelle avec prise en charge chirurgicale, interventions laser et dermatologie esthétique.

### Activités nouvelles et innovantes

**1) Création et animation d'une réunion de Concertation pluridisciplinaire « Hidradénite suppurée et dermatoses auto-inflammatoires » : implication des spécialités suivantes** : infectiologie (Dr André Boibieux, Dr Florent Valour - Croix Rousse), chirurgie viscérale (Pr Olivier Monneuse - Edouard Herriot, Dr Philippe Guillem – Clinique du Val d'Ouest), médecine hyperbare (Dr Thierry Joffre), microbiologie (Dr Anne Tristan), dermatologues (Pr Jullien – Edouard Herriot, Dr Durupt – Croix Rousse, Dr Debarbieux – CHLS).

**2) Développement de la filière médico-chirurgicale « Ongle inflammatoire »** en concertation avec le service de Dermatologie du Centre Hospitalier Lyon-Sud. Si le CHLS était reconnu pour la prise en charge de l'ongle tumoral, il n'existait pas d'offre spécifique « ongle inflammatoire » au sein des Hospices Civils de Lyon. Au travers de ma formation j'ai donc développé mes compétences dans ce domaine ce qui m'a permis de mettre en place une expertise « ongle » dans le service de dermatologie du groupement Hospitalier Centre.

**3) Développement de la consultation multidisciplinaire « Cas complexes »** : cette consultation réalisée conjointement avec le Dr Vignot (rhumatologie inflammatoire) est une

activité de recours pour les patients auto-immuns et auto-inflammatoires les plus complexes, souvent avec une atteinte cutané-articulaire ou multisystémique. A terme ces consultations seront associées au projet de recherche PREDIRE qui vise à développer la Médecine de précision en dermatologie inflammatoire. Ce projet pourra ensuite s'étendre à d'autres spécialités comme la rhumatologie.

## Projet clinique et hospitalier

La poursuite de mon activité clinique au sein du service de dermatologie de l'hôpital Edouard Herriot est particulièrement adaptée aux domaines de compétence déjà en place :

- Dermatologie générale, qui constitue un socle essentiel pour notre spécialité, tant pour l'offre de soins que pour l'enseignement universitaire
- Dermatoses inflammatoires chroniques : notre service possède une compétence reconnue en immuno-dermatologie. Depuis mon retour de mobilité, j'ai renforcé cette thématique notamment pour les dermatoses auto-inflammatoires complexes et l'hidradénite suppurée (HS), maladie particulièrement invalidante, et pour laquelle les solutions thérapeutiques restent à ce jour insuffisantes. J'ai développé dans le service un centre de recours et d'expertise pour cette pathologie : prise en charge d'une large cohorte de patients HS (>600), investigateur principal d'études de phases II et III, nombreux protocoles de recherche clinique et développement d'une RCP régionale «Hidradénite suppurée et dermatoses auto-inflammatoires complexes». Mon objectif est de poursuivre et d'étendre cette activité de recours, au travers de consultations pluridisciplinaires (collaboration service d'Immunologie et Allergologie clinique) et du projet PREDIRE (médecine de PREcision en Dermatologie inflammatoIRE) qui a pour but de déterminer le meilleur traitement ciblé pour un patient donné grâce à une analyse des transcrits ARN et des voies JAK/STAT activées.
- Dermatoses inflammatoires dans un contexte d'urgence : au-delà de la mise en place des consultations d'urgence dermatologique, je souhaite développer en collaboration avec le Pr Tazaroute un centre d'expertise urgences-dermatologie inflammatoire : plusieurs pathologies inflammatoires complexes comme l'HS et le psoriasis pustuleux généralisé sont fréquemment prises en charge aux urgences. La méconnaissance de ces pathologies et de leurs traitements induit un retard de prise en charge. L'objectif de ce centre sera la création d'un réseau de soins pour sensibiliser les médecins urgentistes à ces pathologies, et accélérer la prise en charge de ces patients.

Mon activité de recherche portera sur les dermatoses inflammatoires, en favorisant une approche translationnelle, en impliquant notre service, le Centre International de Recherche en Infectiologie (INSERM U1111, Dr Vocanson), le groupe LIFE et des collaborations avec les laboratoires d'immuno-dermatologie des Pr Guttman-Yassky et Krueger (New York), chez qui j'ai effectué mon post-doctorat. Mes objectifs sont ainsi de :

- développer la recherche translationnelle sur la physiopathologie des dermatoses auto-inflammatoires comme l'HS : plus précisément, nous nous intéressons aux conséquences pathogéniques de l'interaction immunité-microbiote avec des études sur échantillons humains et au travers du développement de modèles d'étude in vitro (organoïdes de follicules pileux).
- développer l'innovation thérapeutique en dermatologie inflammatoire au travers du projet PREDIRE : avec l'émergence de nombreuses thérapies ciblées dans notre discipline, le développement de biomarqueurs thérapeutiques fiables va devenir essentiel. L'analyse simultanée des transcrits ARN et des voies JAK/STAT activées nous permettra de déterminer le meilleur traitement ciblé pour un patient donné. A terme, ce projet pourra être étendu à d'autres tissus et d'autres spécialités.