



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE

Pôle Clinique Universitaire des Spécialités Médicales

SERVICE DE DERMATOLOGIE



Epidermolyses Bulleuses Héréditaires

CHU de Nice Centre de Référence Maladies Rares

RAPPORT SUR L'ACTIVITE DE RECHERCHE DU CENTRE DE REFERENCE DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES HEREDITAIRES DU CHU DE NICE ANNEE 2016

L'organisation de la recherche du Centre de Référence des Epidermolyses Bulleuses Héréditaires (EBH) du CHU de Nice (CREBHN) se fait autour d'une collaboration officialisée entre le CREBHN et l'Institute for Research on Cancer and Aging (IRCAN).

- L'équipe du CREBHN (Pr JP Lacour, coordonnateur, Dr C Chiaverini, médecin, C. Lagueny, infirmière coordonnatrice et S. Serre, secrétaire) assure la prise en charge clinique, thérapeutique et éducationnelle des patients atteints d'EBH. Le Pr JP Lacour et le Dr C Chiaverini sont également les initiateurs des **projets de recherche épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques**.

- Le laboratoire assure quant à lui son **activité diagnostique** immunohistologique et moléculaire et est le siège de l'**activité de recherche physiopathologique préclinique et fondamentale**.

Financement DEBRA-France

La subvention de DEBRA-France a été réduite à 35 000 euros depuis 2015 (au lieu de 60 000 € les années antérieures). Cette subvention a été **exclusivement dévolue à l'activité de laboratoire** et utilisée au financement partiel du salaire de notre ingénieur de recherche Alexandra Charlesworth (51 080 € annuels). Le salaire de l'ingénieur n'est pas la seule charge financière de l'activité de recherche : le contrat de maintenance pour le séquenceur, appareil indispensable à l'activité d'identification des mutations, l'achat des réactifs et du matériel, et tous les frais propres des projets de recherche doivent être couverts. Les frais de fonctionnement usuels se montent à plus de 30 000 € annuels. Ces coûts ne peuvent être assurés par le CHU, le CREBHN ou l'IRCAN lui-même. Ils ont pu être couverts en 2015 et en 2016 par un reliquat de revenus universitaires assurés par l'activité d'enseignement et de formation de notre équipe, mais ne pourront pas l'être à la même hauteur en 2016.

L'activité d'Alexandra Charlesworth est mixte, diagnostique et de recherche, l'une et l'autre étant indissociables. Qu'il s'agisse de recherche épidémiologique, génétique, thérapeutique médicamenteuse ou génique, rien ne serait possible sans l'activité diagnostique de typage immunohistologique ou génétique qu'elle assure.

La réduction de la subvention de DEBRA-France met gravement en péril l'activité du CREBHN, car ce soutien est indispensable à son fonctionnement et par là même à son activité de recherche.

Activité diagnostique du laboratoire

Les demandes pour diagnostic immunohistologique et/ou moléculaire sont toujours quantitativement importantes. **En 2016, le laboratoire a assuré le diagnostic immunohistologique de 17 nouveaux patients** (5 EBD, 4 EBJ, 3 EBS, 4 autres, 1 APSS, 13 résidant en France, 4 à l'étranger).

Grâce à un délai rendu diagnostique habituellement rapide, nous sommes à même de fournir en période néonatale des éléments pronostiques à court ou long terme des nouveau-nés, notamment pour ceux atteints de certaines formes graves (EB jonctionnelles léthales, EB avec atrésie pylorique, EB dystrophiques récessives).

Cette activité est un élément indispensable à l'annonce du diagnostic par l'équipe médicale en charge du patient en période néonatale.

Diagnostic moléculaire post-natal

Une fois le gène "candidat" identifié, et lorsqu'il existe des arguments médicaux justifiant cette analyse, l'identification des mutations est réalisée chez les patients et leur famille. Cette étude est réalisée depuis plusieurs années dans notre laboratoire par Alexandra Charlesworth pour toutes les formes d'EBH (EBJ, AP-EBJ, GABEB, MD-EBS, EBD).

En 2016, 28 mutations (toutes formes d'EBH confondues) ont été identifiées. Sept mutations sont de nouvelles mutations non encore publiées.

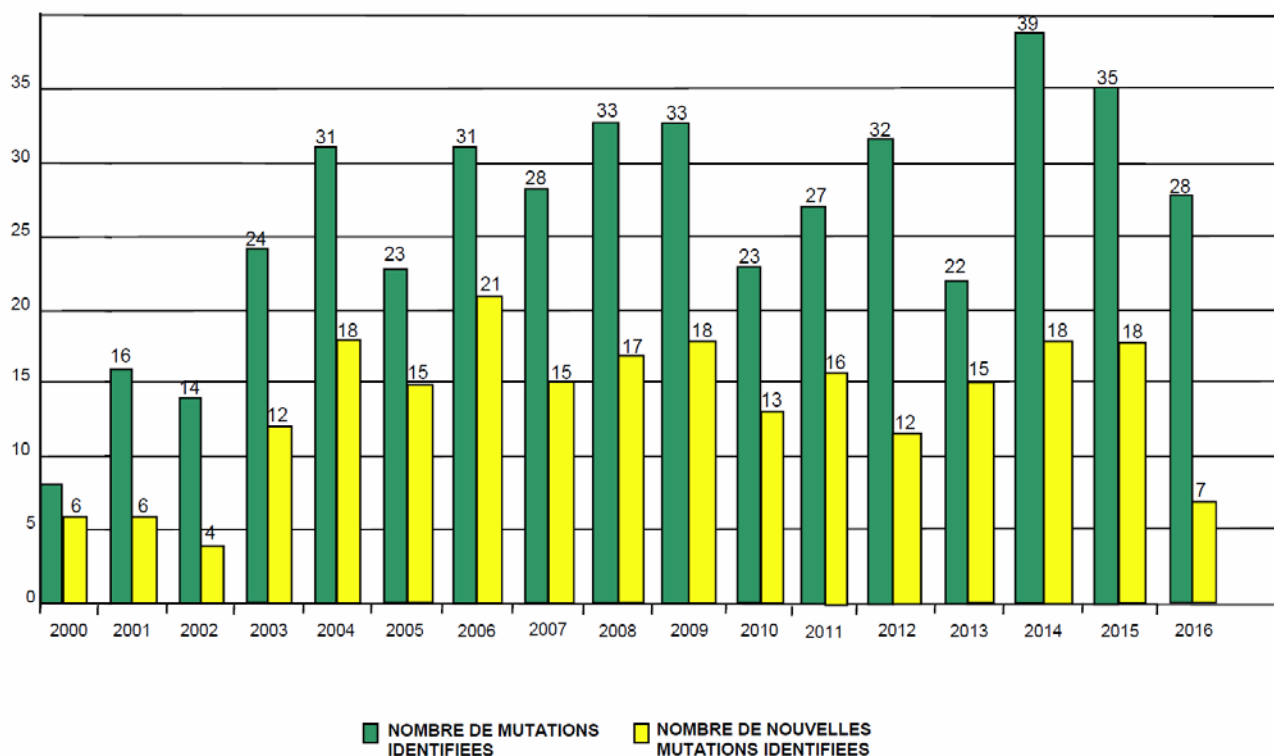
Grâce à la subvention DEBRA, nous avons poursuivi la technique initiée en 2015 pour l'analyse génétique des malades souffrant d'EBS. En 2016, nous avons également pu étendre la recherche de mutations :

- au gène de la transglutaminase 5 (TGM5) pour le diagnostic génétique des EBS de type « acral peeling skin syndrome » (3 patients génotypés),
- au gène de la plakophiline 1 pour le diagnostic génétique des EBS de type « EBS-plakophilin » (1 patient génotypé)
- au gène de l'exophiline 5 pour le diagnostic génétique des EBS de type « EBS-AR exophilin 5 » (1 patient génotypé)

Ceci étend donc les possibilités diagnostiques du CREBHN à **13 gènes différents** pour les EBH.

Diagnostic anténatal

Grâce à l'étude de DNA génomique isolée à partir de villosités choriales, nous avons pu participer au génotypage de 4 fœtus en 2016 dans le cas de grossesses à risque. Notre laboratoire de recherche ne pouvant disposer de l'agrément pour l'activité de diagnostic prénatal, cette activité est confiée à un laboratoire agréé, notre ingénieur de recherche fournissant mutations, technique et matériel génétique nécessaire au laboratoire correspondant.



Evolution de l'activité de diagnostic moléculaire au cours des 17 dernières années

Activité de recherche

Plusieurs projets de recherche ont été initiés ou poursuivis au cours de l'année 2016.

Recherche clinique thérapeutique

Traitement de l'épidermolyse bulleuse dystrophique par l'épigallicatéchine 3-gallate

Niveau d'avancement de l'étude : Etude terminée. Présentation en communication orale lors de congrès en 2014. **Article publié en 2016 : Orphanet J Rare Dis. 2016 Mar 25;11:31.**

Soutien : PHRC 2009 (Dr C Chiaverini) et **DEBRA-France** (financement de l'ingénieur de recherche permettant la caractérisation moléculaire des patients inclus dans l'étude)

Evaluation et prise en charge de la douleur des patients atteints d'épidermolyse bulleuse héréditaire simple localisée aux régions palmo-plantaires

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fréquence, l'intensité et les modalités de prise en charge de la douleur des patients atteints d'épidermolyse bulleuse héréditaire simple dans les régions palmo-plantaires.

Niveau d'avancement de l'étude :

- **Thèse de Doctorat en Médecine soutenue le mardi 5 avril 2016** par Jennifer BRUN.
- **Communication orale au congrès de l'European Society of Paediatric Dermatology (mai 2016)**
- **Communication orale au congrès de la Société Française de Dermatologie (JDP décembre 2016)**
- **Publication en cours.**

Soutien : **DEBRA-France** (financement de l'ingénieur de recherche permettant la caractérisation immunohistochimique et/ou moléculaire des patients inclus dans l'étude) et Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique (GR-SFDP)

Traitement des épidermolyses bulleuses par la crème SD-101 (étude SD-005)

"A Phase 3, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of SD-101 Cream in Patients with Epidermolysis Bullosa"

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la crème SD-101 dans le traitement des lésions cutanées d'épidermolyse bulleuse (simple, jonctionnelle ou dystrophique). Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo.

Niveau d'avancement de l'étude : Inclusions en cours. 80% des inclusions souhaitées ont été réalisées à ce jour dans le monde. 4 patients inclus à Nice.

Soutien : Promoteur laboratoire Scioderm et **DEBRA-France** (financement de l'ingénieur de recherche permettant la caractérisation immunohistochimique et/ou moléculaire des patients inclus dans l'étude).

Traitement des épidermolyses bulleuses par la crème Zorblisa (SD-101) (étude SD-006)

"An Open Label Multi-Center Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of Zorblisa (SD-101-6.0) in Patients with Epidermolysis Bullosa"

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la sécurité à long terme de la crème Zorblisa dans le traitement des lésions cutanées d'épidermolyse bulleuse (simple, jonctionnelle ou dystrophique). Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, ouverte, réservée aux patients ayant terminé l'étude SD-005.

Niveau d'avancement de l'étude : Poursuite des inclusions.

Soutien : Promoteur laboratoire Scioderm et **DEBRA-France** (financement de l'ingénieur de recherche permettant la caractérisation immunohistochimique et/ou moléculaire des patients inclus dans l'étude).

Thérapie génique des épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ-NH)

Objectif principal : montrer la faisabilité de la greffe de feuillet épidermiques transduits *ex vivo*.

Patients ayant une forme d'EBJ-NH causée par des mutations du gène de la chaîne beta 3 de la laminine 332.

Niveau d'avancement de l'étude : Phase clinique non initiée. Le retard de ce projet est lié à la nécessité de mise en conformité des locaux de l'UTCG de Nice avec les textes réglementaires actuels et à l'absence de possibilités financières du CHU de Nice de faire évoluer l'UTCG pour l'instant. Pas de solution alternative trouvée pour l'instant. Soutien : **DEBRA-France**.

Recherche physiopathologique et fondamentale

Epidermolyse bulleuse simple de type Dowling Meara (EBS-DM) et inflammation cutanée

L'objectif principal de cette étude multicentrique était la mise en évidence et la caractérisation des mécanismes inflammatoires cutanés au cours de l'EBS-DM.

Niveau d'avancement de l'étude : Inclusions terminées. L'analyse des premières données a été faite (2013). Présentation du travail à l'European Workshop on Skin Immune Inflammatory Mediated Diseases (Vérone, Italie, avril 2014). **Les résultats de cette étude ont conduit à l'identification de l'intérêt potentiel d'un traitement pour enrayer les poussées inflammatoires des patients atteints d'EBS-DM. Des essais informels sont en cours et pourraient conduire à un essai clinique de plus grande envergure en 2017.**

Soutien : Société Française de Dermatologie et **DEBRA-France** (financement de l'ingénieur de recherche permettant la caractérisation immunohistochimique des patients inclus dans l'étude).

Recherche épidémiologique

Epidermolyses bulleuses et cancers cutanés : revue systématique de la littérature.

Ce projet initié en 2012 pour répondre à l'appel d'offre de l'Association Recommandations en Dermatologie (aRED) de la Société Française de Dermatologie a été mené à son terme par le Dr Henri Montaudié, sous la direction du Pr JP Lacour. Les résultats de cette étude ont été présentés lors de l'AG DEBRA de juin 2013, et au congrès des Journées Dermatologiques de Paris 2014. **L'article scientifique a été publié en 2016. Orphanet J Rare Dis. 2016 Aug 20;11(1):117**

Ce projet a également servi de base à la rédaction du PNDP sur les EBH.

Analyse phénotypique et génotypique de 30 patients atteints d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec mutation du gène COL17A1.

Objectif principal : définir un profil génotypique et phénotypique des patients porteurs d'épidermolyse bulleuse jonctionnelles liée à des mutations du gène COL17A1.

Niveau d'avancement de l'étude : 30 patients ont été inclus. Nous avons montré la fréquence de l'aplasie cutanée congénitale chez le nouveau-né et de l'atteinte muqueuse chez l'adulte. Nous avons identifié 34 mutations donc 24 non publiées jusqu'à présent et pu établir des corrélations génotype/phénotype.

Sujet de thèse de doctorat en médecine, soutenue en octobre 2015 (Dr Anne-Laure Hérissey).

- **Communication orale à la séance de la Société Française de Dermatologie conjointe avec la Société Française de Dermatologie Pédiatrique.** Paris, 10 janvier 2016.

- **Communication orale au congrès de l'European Society of Paediatric Dermatology (mai 2016)**

- **Article en cours de révision pour publication (British Journal of Dermatology).**

Soutien : **DEBRA-France** (financement de l'ingénieur de recherche permettant la caractérisation immunohistochimique et/ou moléculaire des patients inclus dans l'étude).

Epidermolyse bulleuse dystrophique et cancer cutané : projet REBeCCA

L'objectif de ce projet collaboratif est de déterminer la prévalence des cancers diagnostiqués dans une population des patients avec EB et suivis dans des centres de références, déterminer cette prévalence par type de cancer et type d'EB (incluant le génotype), identifier des facteurs de risque de développement des cancers cutanés et non cutanés, rechercher des facteurs de risque de diagnostic retardé et définir des populations particulières nécessitant l'instauration d'un suivi préventif particulier ou le renforcement de ce suivi.

Sont impliqués dans ce travail, les trois centres de références prenant en charge les épidermolyses bulleuses (Nice, Toulouse-Bordeaux, Necker).

Soutien : **DEBRA-France.**

Publications

Communications orales

Séance de la Société Française de Dermatologie conjointe avec la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Paris, 10 janvier 2016

Analyse phénotypique et génotypique de 30 patients atteints d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec mutation du gène COL17A1. Herisse A.-L.* , Chiaverini C., Charlesworth A., Bourrat E., Gaudron S., Meneguzzi G., Hadj-Rabia S., Bodemer C., Lacour J-P.

European Society of Paediatric Dermatology (mai 2016)

- Pain evaluation of patients with localized epidermolysis bullosa simplex Brun J.* , Chiaverini C., Leclerc-Mercier S., Mazereeuw J., Bourrat E., Lacour J. P. et Research Group of the French Society of Pediatric Dermatology (Nice, France).

- Inherited Junctional Epidermolysis Bullosa with COL17A1 mutations: genotypic and phenotypic analysis of 30 cases Herisse A.-L.* , Chiaverini C., Charlesworth A., Bourrat E., Gaudron S., Meneguzzi G. , Hadj-Rabia S., Bodemer C., Lacour J-P. (Nice, France)

Journées Dermatologiques de Paris décembre 2016

Evaluation de la douleur des patients atteints d'épidermolyse bulleuse héréditaire simple localisée. J. Brun* , C. Chiaverini, C. Devos, S. Leclerc-mercier, J. Mazereeuw, E. Bourrat, A. Maruani, S. Mallet, C. Abasq, A. Phan, L. Martin, C. Bodemer, J. P. Lacour and Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique.

Articles

[Hereditary epidermolysis bullosa: French national guidelines (PNDS) for diagnosis and treatment]. Chiaverini C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Lacour JP. Ann Dermatol Venereol. 2016 Dec 5. pii: S0151-9638(16)31102-4. doi: 10.1016/j.annder.2016.07.016. [Epub ahead of print] French.

Topical timolol for chronic wounds in patients with junctional epidermolysis bullosa. Chiaverini C, Passeron T, Lacour JP. J Am Acad Dermatol. 2016 Dec;75(6):e223-e224.

Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. Montaudié H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Orphanet J Rare Dis. 2016 Aug 20;11(1):117

Oral epigallocatechin-3-gallate for treatment of dystrophic epidermolysis bullosa: a multicentre, randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Chiaverini C, Roger C, Fontas E, Bourrat E, Bourdon-Lanoy E, Labrèze C, Mazereeuw J, Vabres P, Bodemer C, Lacour JP. Orphanet J Rare Dis. 2016 Mar 25;11:31