

Création d'une peau autologue, un espoir pour les grands brûlés !

Dans un laboratoire de recherche bordelais, des scientifiques innovent et réussissent à amplifier de la peau, dans le but de greffes de peau ou de support pour tester des médicaments. Une start-up dédiée à cette technique est en cours de création.

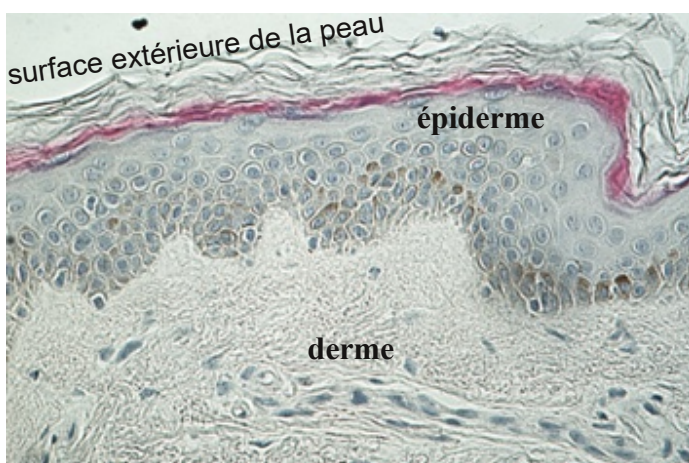
La survie des grands brûlés est un challenge pour les chirurgiens. En effet, la greffe de peau est possible uniquement avec une peau compatible, pour éviter tout rejet de greffe. La solution actuelle consiste à prendre un morceau de peau saine du patient et à l'expander. Une équipe du service des grands brûlés de l'hôpital Saint-Louis, à Paris, dirigé par les professeurs Maurice Mimoun et Alexandre Mebazaa a réussi à sauver un grand brûlé qui avait par chance un jumeau qui a pu donner plusieurs morceaux de peau. Mais les chirurgiens n'ont pas toujours à portée de main un jumeau homozygote, et la peau universelle n'existe pas encore.

Au sein du laboratoire mixte INSERM et université de Bordeaux, intitulé Biothérapie des Maladies Génétiques, Inflammatoires et Cancer (BMGIC) dirigé par le professeur Alain Taïeb, un groupe de chercheurs et médecins appartenant à l'équipe Dermatologie a déposé deux brevets qui devraient révolutionner la greffe de peau. Ces deux brevets ont été enregistrés en septembre 2016 au registre européen des brevets (Procédé de reconstruction de peau, ref EP 3072535 B1 et Équivalent de peau et utilisation, ref WO/2016/151134) et les déposants et propriétaires sont l'INSERM, l'université de Bordeaux et le CHU de Bordeaux. Les inventeurs principaux, le docteur Vincent Casoli, professeur de chirurgie plastique au sein du service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique - brûlés, et le docteur Muriel Cario-André, chercheur en physiopathologie de la pigmentation et ingénierie

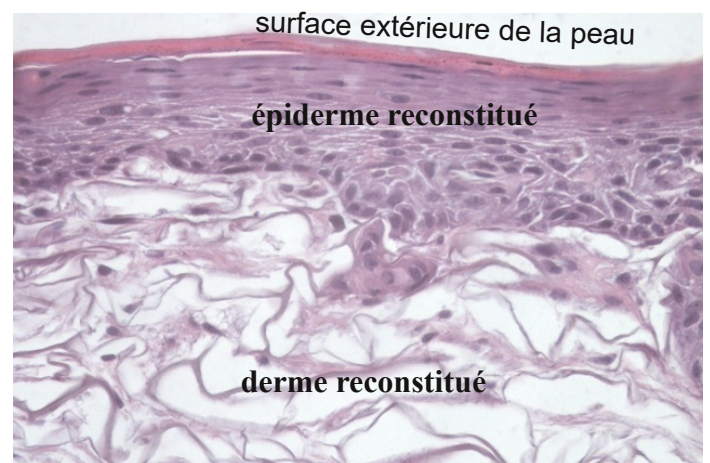
tissulaire ont démontré qu'il était possible de reconstituer une peau pigmentée contenant les couches principales de la peau telles que le derme et l'épiderme, à partir des différentes cellules isolées d'une biopsie de peau. Jusqu'à maintenant, les amplifications similaires étaient limitées à la couche dermique ou à un feuillet épidermique.

Ainsi, dans un premier temps, les cellules nommées fibroblastes, qui ont été isolées, vont être cultivées et amplifiées séparément puis ensemencées sur matrice de collagène, protéine naturellement présente dans le derme, responsable de la résistance mécanique, et qui permet une structuration en 3D, équivalente au derme. Les fibroblastes, aussi appelés cellules de soutien, assurent la souplesse du derme, en produisant ou dégradant les composants de la matrice extracellulaire, qui font le lien entre les différentes cellules qui composent le tissu. Le derme est très important au niveau de la peau, c'est la partie qui se « répare » en premier lors d'une coupure, évitant de longs saignements.

Parallèlement à cette amplification du derme en laboratoire, des cellules composant l'épiderme (partie supérieure de la peau) et aussi isolées de la biopsie, vont être également amplifiées. Il s'agit des kératinocytes (qui synthétisent la kératine, permettant à la peau d'assurer une fonction de protection contre les agressions extérieures) et des mélanocytes (qui synthétisent la eumélanine, pigment de couleur foncé qui protège la peau des UV).



coupe de peau normale issue d'une biopsie.



coupe de peau reconstituée.

Enfin, le substitut de derme obtenu précédemment est ensemencé avec le mélange de kératinocytes et de mélanocytes. Pour finir, une étape de différenciation cellulaire permet d'obtenir en finalité un substitut de peau dont la taille peut aller jusqu'à 25 cm², correspondant à un agrandissement de la surface de peau initialement prélevée d'au moins six fois. La technique utilisée permet la formation d'une couche cornée en superficie du substitut de peau, rendant la structure de ce substitut d'autant plus proche de la structure de la peau d'origine. Ainsi, avec ce système d'amplification des couches principales de la peau, la greffe de peau des grands brûlés devient envisageable. D'autre part, cette amplification de substitut de peau est réalisée en moins de trente jours, permettant une prise en charge relativement rapide pour les patients.

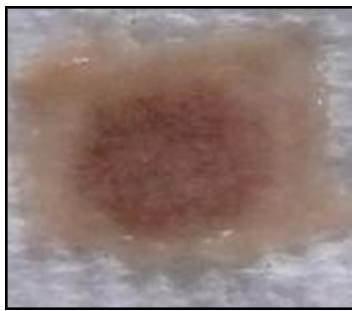
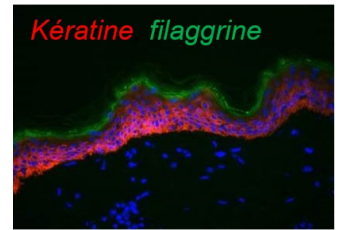
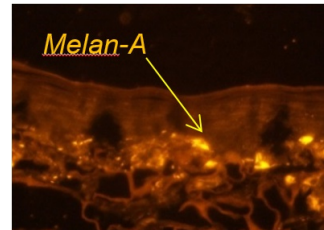
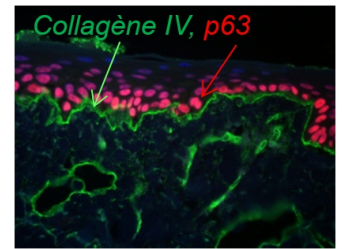
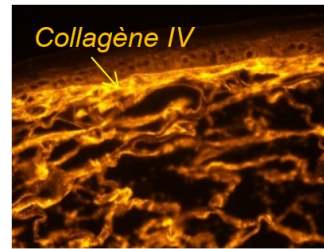


photo macroscopique : le substitut de peau peut mesurer jusqu'à 25 cm²

Ce modèle in vitro d'amplification de peau pourrait aussi servir de base de test pour des médicaments ou en cosmétologie, évitant les tests sur animaux ; ou pour des traitements par greffe pour d'autres pathologies, telles que les ulcères des jambes. Les chercheurs ont reçu le soutien juridique et financier de la part de la Société d'Accélération du Transfert de Technologies de la Région Aquitaine (SATT Aquitaine). Les essais précliniques sur la souris vont commencer en février 2018 pour une durée de 6 à 18 mois. Ce test dure longtemps car il permettra de surveiller les greffes réalisées sur du long terme pour vérifier notamment qu'il n'y ait pas de migration des mélanocytes, risquant de créer un mélanome. Dans le même temps, un essai clinique à usage compassionnel va être réalisé sur un jeune patient sans espoir de guérison. Le substitut de peau défini par ces brevets est déjà classé Matériel de Thérapie Innovante (MTI) par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM). Son autorisation de mise sur le marché pourra être effective en fonction des résultats des différents tests précliniques et cliniques. Début 2018, une création d'entreprise est envisagée sur le territoire girondin. Cette entreprise sera dédiée à cette technique d'amplification de peau dans des conditions de stérilité permettant la greffe de la peau amplifiée.



Marquages des différents composants du substitut de peau (marqueur de prolifération et de différenciation des kératinocytes, marqueur de la jonction dermo-épidermique, marqueur des mélanocytes).

Bibliographie sélective

- Cario-André M, Pain C, Gauthier Y, Casoli V, Taieb A. **In vivo and in vitro evidence of dermal fibroblasts influence on human epidermal pigmentation.** *Pigment Cell Res.* 2006 Oct;19(5):434-42
- Casoli V, Cario-André M, Costet P, Pain C, Taïeb A. **Comparison of long-term survival of pigmented epidermal reconstructs cultured in vitro vs. xenografted on nude mice.** *Pigment Cell Res.* 2004 Feb;17(1):87-92

Brevets

- **Procédé de reconstruction de peau.** ref EP 3072535 B1
- **Équivalent de peau et utilisation.** ref WO/2016/151134

Contacts

Muriel Cario-André

muriel.cario-andre@u-bordeaux.fr
+ 33 (0)5.57.57.14.32

U1035 BMGIC

INSERM / université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux

www.u1035-inserm.fr