

Ecole doctorale Environnements-Santé
Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »
ANNEE 2026

DERMABIOME – Deciphering the Skin Microbiome in iatrogenic skin inflammation (ISI): From Biologics to Immunotherapies

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : AUBIN

Prénom : François

Section CNU : 5003, dermatologie

Grade : PUPH

HDR : Date de soutenance 1996 Discipline : dermatologie, HPV

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : faubin@chu-besancon.fr

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : UMR 1098 RIGHT, Pr Adotevi

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : GALLAIS SEREZAL

Prénom : Irène

Section CNU : 5003

Grade : MCUPH

HDR : non X ;

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : igallaisserozal@chu-besancon.fr

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : RIGHT, Pr Adotevi

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu) : RIGHT INSERM
- localisation Besançon, UMLP
- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu, AUBIN François, GALLAIS SEREZAL Irène
- adresse courriel du contact scientifique igallaisserozal@chu-besancon.fr
- titre du projet : *DERMABIOME – Décryptage du microbiote cutané dans les inflammations cutanées iatrogènes (ICI) : des biothérapies aux immunothérapies anti-cancéreuses*

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

- description du projet (2 pages maximum)

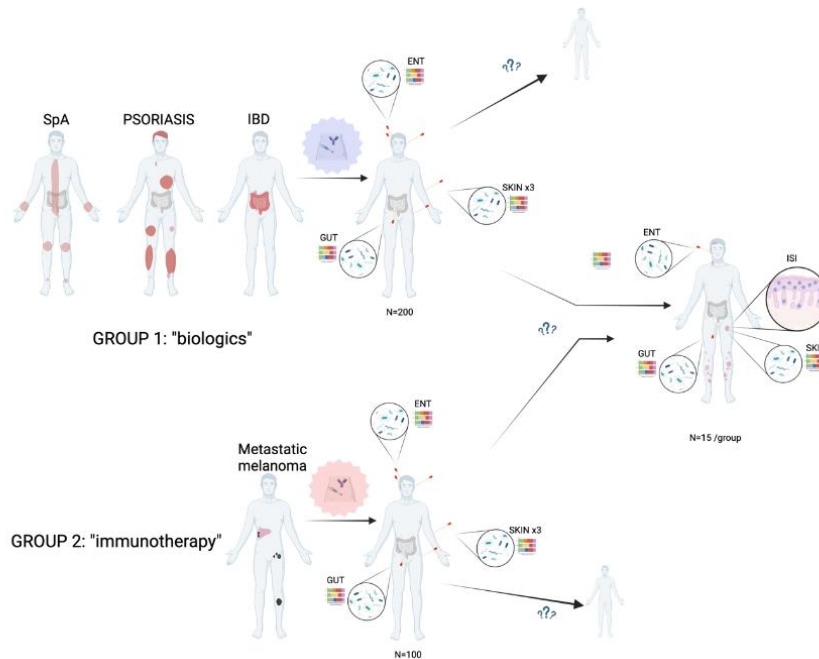


Figure 1: résumé graphique du projet

Les inflammations cutanées iatrogènes (ICI), touchant 10 à 30 % des patients sous biothérapies (anti-TNF/anti-IL17/23 pour les maladies chroniques comme le psoriasis) ou immunothérapies (anti-PD1/anti-CTLA4 molécules anti-cancéreuses). Les lésions (psoriasis, eczéma, lichen, pelade, pemphigoïde bulleuse, etc.) sont dues à une bascule d'une voie immunitaire à une autre et débouchent souvent sur un arrêt du traitement en cause, aggravant le pronostic des maladies sous-jacentes. Contrairement aux dermatoses spontanées (ex. : psoriasis classique), les ICI apparaissent de manière relativement attendue après l'initiation du traitement, offrant un modèle pour étudier les mécanismes précoces de l'inflammation cutanée. Leurs facteurs déclenchants sont mal connus.

Hypothèse:

Les facteurs microbiens et environnementaux actionnables contribuent à la bascule immunitaire responsable des inflammations cutanées iatrogènes.

Objectifs:

Une approche multidisciplinaire combinera métagénomique pan-microbienne, et analyses environnementales, pour :

- Identifier des biomarqueurs microbiens prédictifs des ICI, par l'analyse cutanée, ORL, et de selles, stratifiée selon :
 - o Le contexte thérapeutique (biothérapies vs. immunothérapies).
 - o Le type de manifestation (psoriasiforme, eczéma, éruption).

- Intégrer des données de pollution atmosphérique (PM2.5/PM10/NO₂) de Bourgogne-Franche-Comté pour étudier comment les stressors environnementaux modulent la composition du microbiote et la survenue des ICI.
- Créer une biobanque translationnelle de souches cultivables, à caractériser ensuite par des tests *ex vivo* pour leur potentiel probiotique ou antimicrobien.

Méthodes :

Critère de jugement principal : Détecter une différence de composition (composition taxonomique, abondance relative, diversités, LEfSe- analyse linéaire discriminante) du microbiote cutané entre les patients qui vont développer un ICI (histologie à l'appui), et ceux ne vont pas en développer.

DERMABIOME utilise une approche de séquençage non-supervisé et analyse métagénomique pan-microbienne (bactéries, virus, champignons). Les prélèvements longitudinaux permettront d'identifier les inter-connexions entre dysbiose (cutanée), infections intercurrentes (ORL et digestives), et pollution atmosphérique qui peuvent influencer sur le développement d'une inflammation cutanée, ouvrant la voie à des interventions thérapeutiques centrées sur la modification de colonisation microbiologique de la peau :

- Prélèvement de microbiote cutané: écouvillon humidifié puis frotté/passé sur la peau, 50 passages; puis congélation à -80°C. Prélèvement de microbiote respiratoire: écouvillon rhinopharyngé et intrabuccal au sillon gingivo-labial [IGS1.1] puis congélation à -80°C. Des écouvillons supplémentaires sont prévus pour congélation dans un milieu glycérolé permettant une mise en culture secondaire²⁷. Prélèvement de selles congelé pour analyse ultérieure.
- Extraction d'ADN après lyse; kit NucleoSpin Dx virus de Macherey Nagel. Préparation de librairie, protocole développé par l'équipe MAGLAB de l'UMR U1311 DYNAMICURE, avec le kit NEBNext Ultra II, et RNA Library Prep Kit for Illumina.
- Séquençage non supervisé; kit illumina, 600 cycles, reads 300pb en paired-end. Permet un maximum de reads théoriques de 50 millions, pour les échantillons cutanés avec faible biomasse, il est attendu une moyenne de 500000. Un pipeline bioinformatique assemblé par le groupe de Caen permet les contaminants humains et de classifier les reads microbiens jusqu'au niveau de l'espèce.
- Alignement taxonomique par Kraken et Bracken, puis analyses biostatistique sur R (packages Phyloseq, microeco, Decontam).

Impact attendu :

- Scientifique : Révéler des liens entre pollution, dysbiose microbienne et inflammation cutanée
- Clinique : Permettre un évitement ou une prédiction précoce des ICI, réduisant les interruptions de traitement (essentiel pour les patients en oncologie ou maladies auto-immunes).
- Translationnel : Fournir des souches microbiennes pour développement de probiotiques, bactériothérapie, et des données actionnables pour la santé publique (ex. : alertes pollution).

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Association à fleur de peau 10 000 euros

Société Française de dermatologie 5000 euros

- connaissances et compétences requises

Le candidat ou la candidate devra avoir des connaissances en biologie mais surtout une grande capacité à analyser des données complexes et de grandes dimensions, en particulier des données de séquençage de microbiote cutané. De plus, il ou elle devra avoir une bonne capacité à s'intégrer dans une équipe de recherche existante, et une autonomie importante, une bonne capacité à prendre des initiatives. Le contact avec des patients sera régulier, y compris des patients en situation de grande détresse due à une maladie grave, de bonnes compétences sociales seront essentielles.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

FRANÇAIS

Les **inflammations cutanées iatrogènes (ICI)**, touchant **10 à 30 % des patients** sous **biothérapies** (anti-TNF/anti-IL17/23 pour les maladies chroniques comme le psoriasis) ou **immunothérapies** (anti-PD1/anti-CTLA4 molécules anti-cancéreuses). Les lésions (**psoriasis, eczéma, lichen, pelade, pemphigoïde bulleuse, etc.**) sont dues à une **bascule d'une voie immunitaire à une autre** et débouchent souvent sur un **arrêt du traitement en cause**, aggravant le pronostic des maladies sous-jacentes. Contrairement aux dermatoses spontanées (ex. : psoriasis classique), les ICI apparaissent **de manière relativement attendue** après l'initiation du traitement, offrant un **modèle pour** étudier les mécanismes précoces de l'inflammation cutanée. Leurs facteurs déclenchants sont mal connus.

Hypothèse:

Les facteurs microbiens et environnementaux actionnables contribuent à la bascule immunitaire responsable des inflammations cutanées iatrogènes.

Objectifs:

Une **approche multidisciplinaire** combinera métagénomique pan-microbienne, et analyses environnementales, pour :

- Identifier des **biomarqueurs microbiens** prédictifs des ICI, par l'analyse cutanée, ORL, et de selles, stratifiée selon :
 - o Le **contexte thérapeutique** (biothérapies vs. immunothérapies).
 - o Le **type de manifestation** (psoriasiforme, eczéma, éruption).
- Intégrer **des données de pollution atmosphérique** (PM2.5/PM10/NO₂) de **Bourgogne-Franche-Comté** pour étudier comment les **stresseurs environnementaux** modulent la composition du microbiote et la survenue des ICI.

Méthodes :

DERMABIOME utilise une approche de séquençage non-supervisé et analyse métagénomique pan-microbienne (bactéries, virus, champignons). Les prélèvements longitudinaux permettront d'identifier les inter-connexions entre dysbiose (cutanée), infections intercurrentes (ORL et digestives), et pollution atmosphérique (données ATMO BFC, PREV'EST modelling Platform) qui peuvent influencer sur le développement d'une inflammation cutanée, ouvrant la voie à des interventions thérapeutiques centrées sur la modification de colonisation microbiologique de la peau.

ENGLISH

Iatrogenic skin inflammation (ISI) induced by biologics (targeting cytokines involved in chronic inflammatory diseases) or immunotherapies (anti-PD1, anti-CTLA4 to treat cancers) is triggered by **immune switches**. From psoriasis-like lesions and eczema to rash and vitiligo, they ~~often can~~ force therapy discontinuation, worsening underlying diseases. Preventing their development could critically improve current care. Unlike inflammatory skin diseases arising “unpredictably”, ISI emerge in an expected percentage of patients, within months to years of treatment initiation, offering a **model** to study early inflammatory events and allowing longitudinal sampling before and after their onset. The triggering events are not well understood.

Hypothesis:

Actionable microbial and environmental factors contribute to the immune switch responsible for ISI.

a mis en forme : Justifié

Objectives:

- Identify microbial biomarkers predictive of skin inflammation by analyzing skin/Ear-Nose-Throat (ENT)/stool samples and stratifying microbiome profiles across:
 - o Treatment contexts: biologics versus immunotherapies;
 - o Skin manifestation types; revealing both shared and context-specific microbial signatures.
- **Integrate atmospheric pollution** (PM2.5, PM10, NO₂, O₃) to explore how **environmental stressors** modulate microbiome composition and clinical severity.

Methods:

- Unsupervised sequencing on skin, ENT and gut samples;
- Collection of clinical, environmental and epidemiologic data using a survey and the hospital files;
- Concentrations of four major pollutants around the patient's home address, data from the regional Bourgogne-Franche-Comté air quality monitoring agency (ATMO BFC) using the PREV'EST modelling Platform;
- Histological analysis of ISI.

a mis en forme : Justifié

DERMABIOME proposes a multidisciplinary approach combining pan-microbial (bacteria, fungi, viruses) metagenomics, to therapy-associated manifestations, with a synergic research team.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

- Biologie
- Santé, médecine humaine, vétérinaire

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

Thérapeutique, iatrogénie, transcriptome, inflammation, immunologie, dermatologie, mélanome