

Soutenance de thèse d'Antoine Bernasqué



Titre : Ciblage des couches de la peau par des liposomes multi-lamellaires et application thérapeutique à la dermatite atopique

Date : Mardi 21/11/2023 - 14h

Lieu : Amphithéâtre Bâtiment BBS, Campus Carreire

Langue : Français

Jury :

Mme. Crauste-Manciet Sylvie	Professeure des Universités - Praticienne Hospitalière, CHU Angers	Rapporteur
M. Debret Romain	Chargé de Recherche, Laboratoire de Biologie Tissulaire et Ingénierie Thérapeutique	Rapporteur
M. Simon Michel	Directeur de Recherche, Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires	Examineur
M. Douliez Jean-Paul	Directeur de Recherche, Biologie du Fruit et Pathologie	Examineur
Mme. Faure Chrystel	Professeure des Universités, Institut de Chimie et Biologie des membranes et Nano-objets	Directrice de thèse
Mme. Cario Muriel	Chargée de Recherche, Bordeaux Institute of Oncology	Directrice de thèse
Mme Lecomte Sophie	Directrice de Recherche, Institut de Chimie et Biologie des membranes et Nano-objets	Membre invitée
Mme Krisa Stéphanie	Maître de conférences, Institut des Sciences de la Vigne et du Vin	Membre invitée

Résumé Français :

La délivrance ciblée d'actifs dans les différentes couches de la peau est un formidable levier d'amélioration des traitements topiques. Concentrer l'actif au niveau de la cible thérapeutique permet d'améliorer son efficacité et de diminuer ses pertes ailleurs dans le tissu ou bien dans la circulation générale, réduisant ainsi les risques d'effets secondaires associés et le coût du traitement. Les objectifs de ces travaux de thèse étaient de démontrer la faisabilité et les intérêts de cette stratégie de ciblage en utilisant des liposomes multi-lamellaires de paramètres physico-chimiques contrôlés (taille, charge et élasticité) comme vecteurs des actifs. Différentes formulations ont été développées afin de cibler la couche cornée, l'épiderme, le derme ou même pour augmenter le passage transdermique des actifs et atteindre la circulation sanguine. Un modèle de peau synthétique, la Strat-M®, ainsi qu'une méthode de spectroscopie vibrationnelle, la microscopie confocale Raman, ont été utilisés en premier lieu pour évaluer la capacité de ciblage des formules. Une méthode quantitative, la chromatographie liquide à très haute pression, a été employée pour vérifier ex vivo les résultats obtenus avec les préparations les plus prometteuses. Ces travaux se sont ensuite concentrés sur l'application des préparations d'intérêt au traitement d'une maladie de peau choisie comme modèle : la dermatite atopique. Trois modèles de dermatite atopique ont été mis au point : deux modèles in vitro d'épidermes reconstruits sur derme mort et un modèle ex vivo sur explant. L'un des modèles d'épiderme

reconstruit contient des mélanocytes. L'autre n'a qu'un type cellulaire : les kératinocytes. Les traitements ont été testés sur ce dernier modèle. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec des crèmes pharmaceutiques commerciales. L'efficacité des traitements a été évaluée par des méthodes histologiques, par RT-qPCR et par une évaluation de la qualité de la fonction barrière des épidermes. En définitive, ces travaux démontrent le potentiel des liposomes multi-lamellaires de paramètre physico-chimiques contrôlés pour vectoriser un actif au travers ou dans une couche de la peau choisie. Ils mettent en avant les bénéfices d'un traitement basé sur leur usage : renforcement de la fonction barrière des épidermes, meilleure réponse biologique au traitement et réduction des effets secondaires locaux. Des perspectives variées d'application en pharmaceutique, dermocosmétique et cosmétique découlent de ces travaux. Une preuve de concept illustrant la possibilité d'exploiter ces liposomes pour permettre à des anticorps de franchir la barrière cutanée est présentée en fin de manuscrit. Elle permet d'envisager le développement d'immunothérapies innovantes et localisées contre les cancers cutanés.

Mots clés : Liposomes multi-lamellaires ; Traitement topique ; Couches de la peau ; Ciblage ; Dermatite atopique

Résumé Anglais :

The targeted delivery of active ingredients to different layers of the skin is a powerful tool for topical treatments improvement. Concentrating the active ingredient at the therapeutic target improves its effectiveness and reduces losses elsewhere in the tissue or in the general circulation, thereby reducing the risk of associated side effects and the treatment cost. The aim of this thesis work was to demonstrate the feasibility and benefits of this targeting strategy using multi-lamellar liposomes with controlled physicochemical parameters (size, charge, and elasticity) as carriers for active ingredients. Various formulations were developed to target the stratum corneum, epidermis, dermis, or even enhance the transdermal passage of active ingredients and reach the bloodstream. A synthetic skin model, Strat-M®, and a vibrational spectroscopy method, confocal Raman microscopy, were initially used to assess the targeting capacity of the formulations. A quantitative method, high-pressure liquid chromatography, was then employed to verify ex vivo the results obtained with the most promising preparations. The focus then shifted to the preparations of interest application to the treatment of a chosen model skin disease: atopic dermatitis. Three models of atopic dermatitis were developed: two in vitro models of on dead dermis reconstructed epidermis and one ex vivo model on skin explants. One of the reconstructed epidermis models contains melanocytes, while the other has only one cell type: keratinocytes. Treatments were tested on this latter model and the results were compared to those obtained with commercial pharmaceutical creams. Treatments effectiveness were assessed through histological methods, RT-qPCR, and an evaluation of the epidermal barrier function quality. Ultimately, this work demonstrates the potential of multi-lamellar liposomes with controlled physicochemical parameters to transport an active ingredient through or into a selected skin layer. It highlights the benefits of a treatment based on their use, including strengthening the epidermis barrier function, improving the treatment biological response and reducing local side effects. Various prospects for application in pharmaceuticals, dermocosmetics, and cosmetics stem from this work. A proof of concept illustrating the possibility of using these liposomes to allow antibodies to cross the skin barrier is presented at the end of the manuscript. This opens possibilities for innovative and localized immunotherapies development against skin cancers.

Keywords: Multi-lamellar liposomes; Topical treatment; Skin layers; Targeting; Atopic dermatitis

Publications scientifiques:

A. Bernasqué, S. Krisa, S. Lecomte, M. Cario, C. Faure, Transport of hydrocortisone in targeted layers of the skin by multi-lamellar liposomes, *Journal of Liposome Research*, Feb. 2023, 33:3, 314-327, DOI: [10.1080/08982104.2023.2177309](https://doi.org/10.1080/08982104.2023.2177309)

A. Bernasqué, M. Cario, S. Krisa, S. Lecomte, C. Faure, Prediction of the penetration depth of multi-lamellar liposomes in artificial skin. Application to the vectorization of corticosteroid in human skin, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Oct. 2023, 191, 303-314, DOI:10.1016/j.ejob.2023.09.007.

A. Bernasqué, C. Faure, M. Cario, A new ecofriendly and water-resistant sunscreen agent: lecithin based multi-lamellar liposomes, *Journal of Cosmetic Dermatology*, *accepté Sept. 2023*.