











Rapport Annuel 2012

Département Allergologie et Immunologie Clinique

CHU Lyon

Sommaire

1. Introduction	2
2. Nos missions	2
3. Présentation de l'Equipe	3
4. Activités de soins	4
5. Recherche Expérimentale	
6. Recherche Clinique	
7. Allergobiotec	
8. Centre de Compétence Allergies aux Médicaments	8
9. Enseignement	9
10. Formations	9
11. Thèmes de recherche	
11.1. Allergie aux médicaments	
11.2. Eczémas	
11.3. Psoriasis	10
11.4. Urticaire	11
11.5. Education thérapeutique	11
12. Partenaires / Collaborations	12
13 Publications	12

1. Introduction

Nous sommes heureux, au nom de nos collaborateurs du Département d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (DAIC) du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Lyon, de partager avec vous notre rapport annuel pour l'année 2012. La rédaction de ce rapport nous permet de nous arrêter quelques instants, prendre le temps de regarder en arrière et de revoir les réalisations de notre département et du personnel au cours de l'année écoulée. Le DAIC a pour but d'améliorer les soins aux patients, de développer la recherche et de renforcer la formation dans les domaines de l'Allergologie et de l'Immunologie clinique, avec un intérêt particulier pour l'allergie médicamenteuse, l'immunodermatologie et l'immunothérapie.

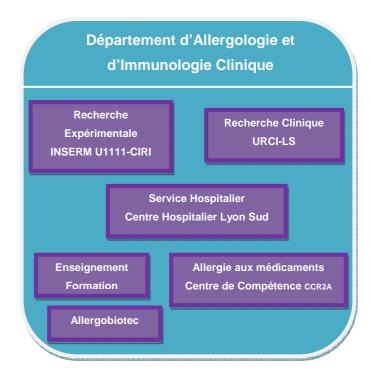
<u>L'activité de soins</u> a débuté en 1998 comme une unité fonctionnelle des Hôpitaux de Lyon (Hospices Civils de Lyon - HCL) localisée sur le centre hospitalier Lyon-Sud (CHLS). Cette unité est devenue un service en 2009 comprenant un secteur d'hospitalisation de semaine, de jour, des consultations et un plateau technique.

Plusieurs structures ont été développées pour soutenir l'activité de soins :

- i) *l'équipe INSERM* concentre ses recherches sur l'immunologie des allergies de la peau et la vaccination (cf. § 5):
- ii) l'unité de recherche clinique (URCI-LS) coordonne les essais cliniques sur les maladies inflammatoires et la vaccinologie (cf. § 6);
- iii) la biothèque Allergobiotec collecte et stocke les échantillons des patients qui sont utilisés dans des recherches académiques et industrielles (cf. § 7);
- iv) le Centre de Compétences Interrégional pour les allergies médicamenteuses (CCR2A) prend en charge les réactions les plus sévères aux médicaments (cf. § 8);
- v) *l'Education Thérapeutique* est un programme mis en place récemment pour donner aux patients des outils leur permettant d'être autonomes dans la gestion de leur maladie au quotidien (cf. § 11.5).

<u>La recherche</u> s'intéresse avant tout à la physiopathologie des maladies inflammatoires de la peau, en particulier des eczémas et de l'allergie aux médicaments. Le but est de comprendre les mécanismes à l'origine des pathologies afin d'améliorer le diagnostic, la prévention et le traitement de ces maladies.

<u>La formation</u> à l'immunologie et à l'allergologie s'adresse aux étudiants en médecine durant leur cursus (Master d'Immunologie médicale), aux internes en médecine (DESC Allergologie et Immunologie Clinique) et aux médecins thésés (Formation Médicale Continue). Un effort important est dévolu à la transmission des connaissances immunologiques fondamentales nécessaires à la compréhension des maladies allergiques.







Pr NICOLAS Jean-François

Pr BERARD Frédéric

2. Nos missions

Notre principale mission est l'amélioration des soins aux patients dans nos thématiques d'intérêt que sont l'allergie aux médicaments et les dermatoses inflammatoires.

Les priorités du DAIC, en étroite collaboration avec les autres acteurs de santé des Hôpitaux de Lyon et de la région sont les suivantes :

- offrir des soins individualisés de haute qualité.
- effectuer des recherches cliniques et physiopathologiques dans le but de contribuer à l'amélioration des soins aux patients,
- fournir un niveau élevé d'enseignement et de formation,
- élargir nos connaissances sur le système immunitaire cutané dans nos deux thématiques principales : 1) les allergies aux médicaments, 2) les allergies cutanées.

3. Présentation de l'Equipe

Département d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

INSERM

Scientifiques/Chercheurs Ingénieurs d'étude, Assistants Ingénieur d'étude, Techniciens Etudiants

Allergobiotec

Scientifique

Assistants Ingénieur d'étude

Service hospitalier

Chef de clinique Praticiens hospitaliers Internes

Praticiens hospitalier attachés

Cadre de santé

Infirmières

Aide soignantes

Agents de service hospitalier

Assistantes

URCI-LS

Investigateurs Cliniques (PH)
Attachés de Recherche Clinique
Assistant

CCR2A

Praticiens hospitaliers Infirmières



Inserm U1111-CIRI, Equipe 14
et personnel de l'Allergobiotec



Personnel du service hospitalier, URCI-LS et du CCR2A

4. Activités de soins

Service Allergologie et Immunologie du CH Lyon-Sud

Le service clinique hospitalier intitulé « Allergologie et Immunologie Clinique » est localisé pavillon 1K dans le Centre Hospitalier Lyon-Sud (Pr Frédéric Bérard, chef de service). C'est un centre d'expertise et de recours qui propose une prise en charge de problèmes complexes d'allergies aux médicaments, d'allergies alimentaires et de dermatoses inflammatoires. Un aspect important de l'activité consiste en la réalisation et l'optimisation des protocoles de désensibilisation/induction de tolérance.

Le service s'est structuré à travers 4 principales actions :

- 1. La création en **1999** d'une unité de soins « allergie aux médicaments » au sein du service de pneumologie du CHLS autour de consultations, d'hospitalisation de jour (HDJ) et de semaine (HDS). Cette UF est devenue en quelques années un centre de recours et d'expertise régional et national dans les allergies au médicament ;
- 2. La création en **2000** du DESC (Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires) « Allergologie et Immunologie Clinique » ;
- 3. La création en **2004** de la Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon qui a permis le rapprochement ville-hôpital et la mise en place d'un travail de validation des bonnes pratiques au sein de la spécialité;
- 4. La création en **2009** du service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Le service collabore étroitement avec deux structures auxquelles sont rattachés certains de ses membres : URCI-LS pour la recherche clinique et Inserm U1111-CIRI pour la recherche fondamentale et physiopathologique. Ainsi les patients suivis dans le service sont susceptibles d'être inclus dans des protocoles de recherche clinique. A l'inverse, des patients présentant un incident clinique au cours d'un protocole de recherche peuvent être pris en charge dans le service.

Notre équipe est constituée comme suit :

Personnel médical :

- 2 PU/PH
- 1 chef de clinique
- 2 internes (un de spécialité médicale, un DES de médecine générale)
- 17 vacations médicales (17 x 0.5 jour/semaine) dont 8 sont HCL et 9 dépendent des crédits des projets de recherche clinique

Personnel non médical:

- 1 cadre de santé
- 10.25 infirmières
- 5.5 aides soignantes
- 2 agents des services hospitaliers
- 2.5 secrétaires

Structure du service, répartition des patients

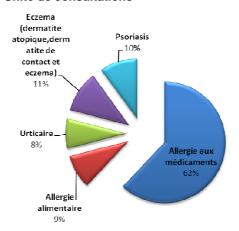
Le service comporte des consultations, un plateau technique lieu d'explorations fonctionnelles, un secteur d'hospitalisation de semaine et d'hospitalisation de jour.

1- Unité de Consultations et Plateau technique.

3500 consultations externes (UF 36730) et 1500 soins ambulatoires spécialisés (UF 36431), dont la réalisation des batteries de tests cutanés, sont réalisés en moyenne chaque année.

Le schéma ci-dessous montre les différents motifs de consultation. Très clairement, c'est l'allergie aux médicaments qui est notre activité principale.

Unité de consultations

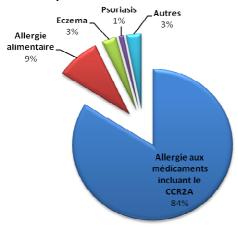


2- Hôpital de semaine

L'unité d'hospitalisation de semaine (10 lits; UF 36501) accueille les patients du lundi au vendredi. Elle est sous la responsabilité du chef de clinique qui encadre le travail de deux internes, dont un interne DES de médecine générale. L'unité de semaine réalise principalement des bilans immuno-allergologiques chez des patients dont l'hospitalisation est programmée. 750 patients sont pris en charge chaque année avec une durée moyenne de séjour de 2.5 jours car les patients sont hospitalisés en 2 vagues : du lundi au mercredi et du mercredi au vendredi.

Les gestes réalisés sont des tests cutanés à lecture immédiate ou retardée, des explorations biologiques standard (laboratoires hospitaliers) ou spécialisées (Allergobiotec et Inserm U1111-CIRI), des tests de réintroduction et de provocation, enfin des protocoles d'induction de tolérance aux médicaments et aux aliments. La prise en charge des malades du centre de compétence CCR2A nécessite le plus souvent 5 jours d'hospitalisation en raison du risque potentiel d'accident sévère aux tests cutanés ou aux tests de réintroductions des médicaments. Le schéma ci-dessous montre les différents motifs d'hospitalisation de semaine. Là encore, c'est l'allergie aux médicaments qui est notre activité principale.

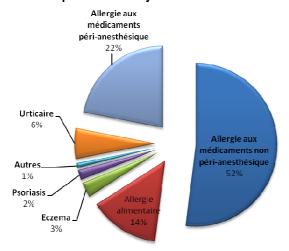
Unité Hospitalisation de semaine



3- Hôpital de jour

L'unité d'hospitalisation de jour (HDJ; UF 36408) comporte 4 places. Chaque année ce sont 750 patients qui sont admis. L'HDJ est sous la responsabilité du chef de clinique qui encadre le travail d'un interne. C'est ici que les patients porteurs d'allergie per-opératoire sont pris en charge par les médecins allergo-anesthésistes du service. De plus, c'est dans l'HDJ que certains gestes sont réalisés comme l'administration d'immunobiologiques pour le traitement des patients porteurs de dermatoses inflammatoires sévères. Le schéma ci-dessous montre les différents motifs d'hospitalisation de jour.

Unité Hospitalisation de jour



5. Recherche Expérimentale

INSERM U1111-CIRI (Equipe 14)

Nos travaux de recherche expérimentaux se déroulent dans l'unité INSERM 1111-CIRI, localisée sur le site de Gerland et faisant partie du campus Biosciences Lyon-Sud/Gerland.

Notre thématique de recherche concerne la physiopathologie des maladies inflammatoires cutanées. en particulier les eczémas (de contact et dermatite atopique) et l'allergie aux médicaments. Ces pathologies sont la conséquence de la rupture de la tolérance immunitaire envers les molécules de notre environnement quotidien qui deviendront des allergènes chez les patients sensibilisés. Les allergènes d'intérêt sont : 1) les chimiques organiques en contact avec la peau à l'origine des eczémas allergiques ; 2) les pneumallergènes (poussière de maison par exemple) à l'origine de l'eczéma atopique ; 3) les médicaments à l'origine des toxidermies.

Nous cherchons à décrypter les mécanismes par lesquels ces allergènes contournent la tolérance immunitaire et sont donc responsables d'allergie. Nous utilisons pour cela des modèles pré-cliniques et des échantillons provenant des patients.

Notre objectif final consiste à développer de nouvelles stratégies pour rétablir la tolérance cutanée aux allergènes.

<u>Nos résultats majeurs</u> des dernières années sont les suivants :

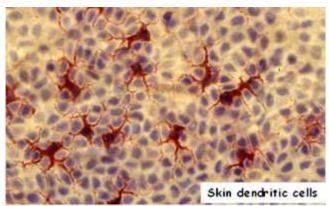
- * Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTLs) sont les effecteurs principaux de toutes ces maladies. Ils sont nécessaires à l'initiation de la réponse immunitaire spécifique d'allergène. Nos projets actuels visent à comprendre les mécanismes d'activation des CTLs qui pourraient expliquer que les mêmes cellules sont responsables de maladies aussi différentes sur le plan clinique, sur le plan sévérité et sur le plan évolutif.
- * Les lymphocytes T CD4+ régulateurs contrôlent les CTLs. Ils sont responsables de la tolérance chez le sujet non allergique en contact quotidien avec les allergènes et ils limitent l'intensité de la maladie chez les individus allergiques. Un sous-ensemble de CD4+ Treg fortement suppressif contrôle activement l'expansion et l'activation des CTLs effecteurs dans ces maladies. Nos projets actuels visent à développer des techniques d'activation des LT reg *in vivo* de façon à ré-induire une tolérance cutanée aux allergènes.

De plus, nous avons développé des méthodes *in vivo* ou *in vitro* pour le diagnostic d'allergie aux médicaments et pour la prédiction des propriétés sensibilisantes des produits chimiques.

Enfin, notre expertise dans l'immunité de la peau nous a amené à participer à des projets du pôle de compétitivité Lyonbiopôle pour développer de nouvelles approches pour la vaccination et le diagnostic utilisant la voie intradermique.

Les méthodes que nous utilisons incluent :

- modèles pré-cliniques : notre laboratoire a une longue expertise sur l'utilisation et le développement des modèles expérimentaux des maladies allergiques cutanées;
- médecine translationnelle : des échantillons de patients (sang, biopsies de peau, liquide de bulles) provenant du service clinique sont traités quotidiennement. À cette fin, nous collaborons étroitement avec 4 équipes cliniques à l'Hôpital de Lyon-Sud : a) le service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique ; b) l'Unité de Recherche Clinique URCI-LS ; c) l'Allergobiotec et d) le Centre de Compétence Interrégional pour les Allergies aux Médicaments ;
- Immunologie cellulaire, cytométrie en flux, qPCR, puces-à-ADN, immunohistochimie pour caractériser la peau et des échantillons cellulaires.



Cellules dendritiques (cellules de Langerhans) marquées par un anticorps anti-CMH classe II (rouge) au sein d'un épiderme humain (les kératinocytes sont contre colorés en bleu).

Pour plus d'informations :

http://www.ifr128.prd.fr/Nicolas/index.htm

6. Recherche Clinique

Unité de Recherche Clinique en Immunologie Lyon Sud (URCI-LS)

Nos travaux de recherche clinique s'effectuent grâce à URCI-LS créée en 2001 (UF 36768) et située dans le service d'allergologie et d'immunologue clinique du CHLS. L'agrément de lieu de recherche clinique (N°22256 MHCS) a été obtenu le 16 octobre 2001.

<u>L'activité</u> d'URCI-LS consiste en la conception, la réalisation et la coordination d'études cliniques (phases I à IV) avec pour thématique principale : 1) des projets de physiologie cutanée ; 2) l'étude des mécanismes immunitaires induits par la vaccination (intradermale et épicutanée) ; et 3) les traitements innovants de maladies inflammatoires cutanées chroniques (psoriasis, eczéma, urticaire) en particulier les immunobiologiques.

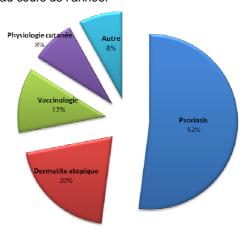
L'équipe est constituée de 7 membres permanents parmi lesquels, investigateurs, chefs de projet, infirmières de recherche clinique, attachés de recherche clinique et ingénieur qualiticien peuvent être secondés par du personnel temporaire recruté en fonction des projets. Cette équipe, de part sa petite taille, sa motivation, la diversité des profils qui la composent, la formation et l'expérience du personnel, offre une grande réactivité et une faculté d'adaptation qui conduisent de nombreux promoteurs industriels à la solliciter pour des activités « sur mesure » ou pour une prise en charge globale de leurs projets.

Bilan d'activité 2012

1- Répartition des projets par domaine scientifique

En 2012, 25 projets ont été conçus, coordonnés et/ou réalisés dans le psoriasis, la dermatite atopique, la vaccinologie, la physiologie cutanée, la fibromyalgie et les kératoses actiniques. Parmi eux, 5 ont été conçus et coordonnés par l'URCI-LS, 17 sont à promotion industrielle et 8 à promotion institutionnelle.

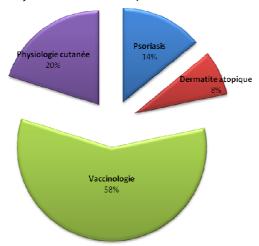
La figure ci-dessous donne la répartition du type de projet au cours de l'année.



En plus de ces 25 projets, l'URCI-LS a travaillé sur 9 projets (étude de faisabilité, rédaction de synopsis, etc...) concernant les maladies cutanées inflammatoires, la vaccinologie et la cosmétologie n'ayant pas encore abouti à des contrats publics ou privés pour des raisons diverses.

2- Répartition des inclusions par domaine scientifique et nombre de patients

En 2012, 313 sujets (patients et volontaires sains) ont été inclus au sein de l'unité. Parallèlement, 300 sujets ont été inclus par d'autres centres d'investigation dans des études conçues et coordonnées par l'URCI-LS.



La figure ci-dessus donne la répartition du nombre de patients en fonction du type d'étude.

Projets de développement

La valorisation de la recherche clinique au sein des HCL est également une des priorités de cette unité :

Plateforme recherche du CHLS

La commission recherche du pôle Médecine du CHLS a décidé de développer une plateforme de recherche clinique (PRC) autour d'URCI-LS. L'objectif de cette plateforme sera d'apporter aux différents services cliniques hospitaliers du CHLS une aide à la conception, réalisation et valorisation de leurs projets de recherche clinique permettant ainsi une augmentation du nombre de projets et du nombre de patients inclus dans ces projets, associé à la mise en place d'une démarche qualité globale. La plateforme de recherche sera à l'interface entre chercheurs, cliniciens et laboratoires industriels.

• Centre de Recherche Clinique

A moyen terme, nous avons le projet de coordonner un Centre de Recherche Clinique labélisé par le Ministère de l'emploi, du travail et de la santé dans le cadre des appels d'offres multi-annuels. Ce centre sera fortement associé au pôle de compétitivité Lyonbiopôle et au réseau scientifique, médical et industriel régional.

En conclusion l'année 2012, tout en intensifiant le nombre d'études cliniques et le nombre d'inclusions, est une année charnière en terme de décision pour l'évolution et la reconnaissance de l'URCI-LS au niveau du CHLS.

Pour plus d'informations :

http://allergo.lyon.inserm.fr/urci/index.htm

7. Allergobiotec

L'Allergobiotec est une unité fonctionnelle des HCL (UF 36853) dont la vocation est de stocker des échantillons de tissus et de sang de sujets sains participant aux études cliniques de vaccination préventive ainsi que de patients atteints de maladies inflammatoires de la peau (eczéma, dermatite atopique, psoriasis) et d'allergies aux médicaments. Ces échantillons sont utilisés dans le cadre de projets de recherche, conformément aux lois du 29 juillet 1994 relatives au respect du corps humain ainsi qu'au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

Allergobiotec collabore activement avec le service d'allergologie, les services impliqués dans le réseau du CCR2A sur l'allergie aux médicaments, l'unité de recherche clinique URCI-LS et l'équipe Inserm U1111-CIRI.

L'Allergobiotec est localisée sur le site de la Faculté de Médecine de Lyon Sud où sont réalisées les activités suivantes :

- réception et enregistrement des prélèvements à l'aide du logiciel de gestion de collections biologiques TumoroteK;
- conditionnement des prélèvements ;
- stockage des prélèvements à -80℃ ou en azote liq uide.

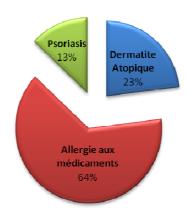
Bilan d'activité

1- Inclusion des sujets

En 2012, 354 sujets ont été inclus comprenant 1668 échantillons de sang, 786 échantillons de sérum et 142 biopsies de peau.

2- Répartition des échantillons par pathologie

La figure ci-dessous montre la répartition des échantillons par pathologie sans tenir compte des projets de vaccinologie.



Le tableau ci-dessous montre la répartition des prélèvements réalisés chez des sujets sains inclus dans les études de vaccinologie.

COLLECTION	Nombre de patients	Nombre Total d'échantillons	Cellules mononuclées	Sérum	Salive
Immunosénescence	720	2153	0	2153	0
Vaccination Grippe (18 - 40 ans)	80	1950	1150	478	322
Vaccination Grippe (60 - 85 ans)	80	2048	1232	482	334
Vaccination et immunosénescence	226	2431	1503	928	0
Total	1106	8582	3885	4041	656

Tableau récapitulatif des prélèvements stockés au 1° janvier 2013

3- Participation aux essais cliniques

En 2012, Allergobiotec a été sollicitée pour stocker des échantillons provenant de plusieurs études cliniques: 1) Psoriasis : échantillons de 100 patients traités par biothérapie ; 2) Dermatite Atopique : échantillons de 19 patients ayant reçu un traitement par immunosuppresseurs ; 3) Vaccin grippe : échantillons de 291 volontaires sains vaccinés par voie intradermique ou intramusculaire.

Pour plus d'informations :

http://allergo.lyon.inserm.fr/allergobiotec.htm

8. Centre de Compétence Allergies aux Médicaments

CCR2A

Le Centre interrégional de Compétences Allergies aux Médicaments (CCR2A) a été labélisé en 2009 dans le cadre du plan national « maladies rares ». Il est co-dirigé par le service d'allergologie du CHLS et le service de dermatologie de Clermont-Ferrand et opère sous la responsabilité du centre national de référence (Hôpital Henri Mondor, Créteil).

Maladies concernées

- Nécrolyse épidermique (Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson)
- Syndrome d'hypersensibilité (DRESS)
- Pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG)
- Erythème pigmenté fixe bulleux (EPF)
- Erythème polymorphe majeur (EP)
- Dermatose bulleuse à IgA linéaire médicamenteuse (DLA)
- Autres manifestations cutanées graves aux médicaments



La figure ci-dessus montre la présentation clinique des 7 maladies qui entrent dans le champ de compétences du CCR2A.

Buts du CCR2A

- homogénéiser la prise en charge des patients souffrant de toxidermies sévères ;
- raccourcir le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de toxidermie ;
- assurer le suivi des patients, la prévention et le traitement des séquelles ;
- interagir étroitement avec les associations de patients ;
- développer des projets de recherche clinique, biologique, thérapeutique, épidémiologique et physiopathologique sur ces affections en lien avec les structures de recherche INSERM.

Equipes constitutives du CCR2A

Le CCR2A regroupe l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients sur les CHU et CHR de Saint-Etienne, Grenoble, Clermont-Ferrand et Lyon. La liste des services, des médecins et soignants rattachés au CCR2A est disponible sur le site Internet (voir infra).

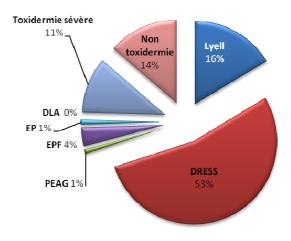
Bilan d'activité

En 2012, le CCR2A est intervenu pour donner un avis sur 149 patients, il a vu en phase aigüe 102 patients et a réalisé un bilan immuno-allergologique et un suivi chez 66 patients.

Répartition des patients en fonction de la pathologie

La figure ci-dessous donne la répartition des patients vus en phase aigüe en fonction de la pathologie.

Les DRESS et nécrolyses épidermiques (Lyell) sont les pathologies les plus fréquemment observées par le CCR2A. La gravité de ces toxidermies est reflétée par l'évolution qui a été défavorable chez 9 patients.



Pour plus d'informations : http://allergo.lyon.inserm.fr/ccr2a.htm

9. Enseignement

L'enseignement représente un gros investissement des enseignants-chercheurs et des médecins du service. Il s'adresse aux étudiants en médecine, aux internes et aux médecins.

http://allergo.lyon.inserm.fr/enseignement.htm

Enseignement au cours des études médicales

Les enseignants du DAIC sont responsables de plusieurs enseignements et participent à différentes formations.

Responsables d'enseignement (Université Lyon1) :

- immunologie aux 3°et 4°années de médecine
- mécanismes immunitaires des maladies en 4° année de médecine
- Master 1 « Immunologie et mécanismes immunopathologiques »
- DESC « allergologie et immunologie clinique ». Cette formation en deux ans permet aux internes en médecine de se spécialiser en allergologie et/ou immunopathologie d'organe.

Enseignement post-universitaire

- Le DIUFRAL est un diplôme interuniversitaire francophone d'allergologie qui s'adresse aux médecins des pays de l'océan indien et d'Afrique sub-saharienne désireux d'acquérir une compétence en allergologie. Il est organisé par l'Université Lyon 1 et Paul Sabatier (Toulouse). http://allergo.lyon.inserm.fr/DIUFRAL.htm
- Les personnels du département participent à de nombreux enseignements post-universitaires organisés par les HCL, l'Université ou l'INSERM

10. Formations

Les formations sont nombreuses et s'adressent aussi bien aux médecins et personnels de santé public et privée, qu'aux scientifiques, aux associations de patients, aux patients et plus généralement au grand public.

Séminaires annuel AllergoLyon

Chaque année un séminaire de 2 ou 3 jours est organisé avec plusieurs journées thématiques : J1 : immunodermatologie ; J2 : allergie aux médicaments ; J3 : focus sur une maladie inflammatoire cutanée.

• Journée thématique

Chaque année une ou plusieurs conférences thématiques sont organisées en fonction de l'actualité. A titre d'exemple, nous avons organisé une journée urticaire, une journée dermatite atopique.

• Journée mondiale des maladies.

Le service participa chaque année aux journées organisées par les associations de patients concernant : le psoriasis, la dermatite atopique, les allergies.

Conférences invitées

Nous invitons régulièrement des scientifiques et cliniciens à venir exposer leurs travaux au cours de conférences ou séminaires qui sont l'occasion d'établir des collaborations avec eux.

Nous avons reçu en 2012 : Olivier Adotevi (UMR 1098 INSERM/EFS/UFC, Cancer Immunotherapy, Besançon), Ralph Rühl Debrecen, Allemagne), Osami Kanagawa (Tokyo University), Janet Maryanski (Université de Nice), Anne-Sophie Korganow (Université de Strasbourg), Keiji Iwatsuki (Okayama University, Japon), Bertrand Arnulf (Hôpital Saint Louis, Paris.

• Colloques du service clinique

Ils sont mensuels et abordent les thématiques d'expertise du service.

• Réunion de laboratoire de l'équipe INSERM

Ils sont hebdomadaires et les différents étudiants et chercheurs présentent régulièrement l'avancée de leurs travaux.

• Site web AllergoLyon

Le DAIC a développé un site internet hébergé par l'INSERM où de nombreux documents et informations sont disponibles pour les professionnels de santé et les patients : http://allergo.lyon.inserm.fr

11. Thèmes de recherche

11.1. Allergie aux médicaments







ROZIERES Aurore, PhD

Cette thématique est portée par le service clinique et le centre de compétences CCR2A. Les maladies allergiques d'intérêt sont rares et comportent plusieurs présentations cliniques dont les nécrolyses épidermiques toxiques et les DRESS qui sont les plus graves. Nos travaux sont cliniques, épidémiologiques et immunologiques translationnels. Ils sont décrits dans les chapitres CCR2A (cf. § 8);et Equipe Inserm (cf. § 5).

11.2. Eczémas







VOCANSON Marc, PhD

Les eczémas sont des maladies fréquentes dues au contact répété avec les molécules de notre environnement quotidien. Ces molécules peuvent être des chimiques organiques à l'origine d'eczémas allergiques de contact, qui sont les maladies professionnelles les plus fréquentes (coiffeurs manipulant les colorants capillaires, maçons allergiques au chrome du ciment, ..). Ces allergènes peuvent aussi être des protéines en contact avec la peau comme celles d'acariens, de poils d'animaux ou de pollen, capables d'induire un eczéma atopique (encore appelé dermatite atopique) particulièrement fréquent chez l'enfant. Nos travaux sur les eczémas sont cliniques chez les patients du service et physiopathologiques grâce à l'utilisation de modèles précliniques.

Nous avons récemment montré que le méthotrexate (MTX), un médicament utilisé dans le traitement du psoriasis, est très efficace dans le traitement de la dermatite atopique. Cette observation est importante pour la prise en charge des patients qui ne disposent actuellement que des traitements locaux, contraignants, ou de ciclosporine, aux nombreux effets secondaires. Nous confirmons actuellement ces résultats dans le protocole de recherche clinique (PHRC) « MethoDa » comparant l'efficacité et la tolérance du MTX et de la ciclosporine dans la DA de l'adulte.

Sur le plan expérimental, nous utilisons des modèles animaux d'eczéma pour comprendre la maladie et développer de nouveaux traitements locaux et systémiques.

Enfin, nous avons mis en place un programme d'éducation thérapeutique s'adressant autant aux adultes qu'aux enfants. L'impression que nous avons est que les patients intégrant ce programme sont capables de mieux gérer leur maladie et ont une qualité de vie meilleure que les patients ne pouvant pas l'intégrer. Cette impression est en train d'être confirmée dans un travail de thèse de médecine.

11.3. Psoriasis



Dr GOUJON Catherine

Notre activité immunologie clinique et le fait que le département comporte 10 dermatologues expliquent que les confrères nous adressent les patients psoriasis résistant aux traitements conventionnels. Ces patients sont en général adressés aux médecins de l'unité recherche clinique URCI-LS.

Plusieurs travaux sont actuellement en cours :

- <u>Etudes observationnelles</u> : évaluation de la sévérité du psoriasis en plaques avec comparaison de la perception patient-médecin et validation psychométrique d'un questionnaire commun d'évaluation.
- Quand peut-on (doit-on) arrêter le traitement? La question de l'arrêt du traitement chez un patient qui n'a plus de lésions cutanées après quelques semaines ou moins de traitement est très souvent posée. Une étude est actuellement en cours pour comparer 2 stratégies d'arrêt de traitement chez des sujets blanchis ou presque blanchis par l'anti-TNFa etanercept 50mg: arrêt du traitement brutal ou diminution de la posologie à 25mg avant arrêt.
- <u>Nouveaux traitements.</u> Les immunobiologiques sont particulièrement nombreux dans le traitement du psoriasis et sont d'une efficacité extraordinaire. De nouvelles molécules ou de nouvelles présentations sont actuellement en essai : anticorps IL-12/IL-23, anticorps IL-17, inhibiteur de la protéine kinase p38, inhibiteur de la famille des Janus kinases.
- Education thérapeutique. Un programme d'éducation thérapeutique concernant le psoriasis sous traitement systémique est évalué dans le cadre d'un PHRC national avec pour critère d'évaluation principal un score dermatologique de qualité de vie le Skindex. Ce programme a débuté en octobre 2011 avec inclusion de 6 patients dont 2 ont bénéficié du programme d'éducation thérapeutique, et se poursuit jusqu'en octobre 2013.

11.4. Urticaire



Dr AUGEY Frédéric

L'urticaire est un des motifs de consultation dans notre service les plus fréquents car il est considéré, à tort, comme une maladie allergique.

- Urticaire : une maladie simple méconnue des patients et des médecins. Grâce à une meilleure compréhension de la maladie, une information simple, facilement compréhensible peut être donnée aux patients dès la première consultation, accompagnée d'un support écrit que son médecin peut récupérer sur le site internet du DAIC (http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/URTICAIRE_2010.pdf). Une minorité des patients que nous voyons nécessite un bilan plus approfondi, comportant le plus souvent une recherche de stigmates d'auto-immunité et des tests cutanés.
- Education thérapeutique. Le service a développé un programme d'Education Thérapeutique dans l'urticaire chronique (53 patients pris en charge en 2012 en 9 sessions) ouvert à tous les patients y compris ceux n'ayant jamais consulté dans le service, s'adressant en priorité à ceux ayant une qualité de vie très altérée.
- Nouveaux traitements. Lorsque les traitements conventionnels n'ont pas apporté de soulagement suffisant et que la qualité de vie des patients est altérée, ils peuvent bénéficier de traitements d'exception et/ou innovants (tel que l'omaluzimab) s'ils acceptent de se soumettre à une surveillance renforcée.
- Travailler en réseau pour progresser. Le service participe très activement au Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie dont il a contribué à la création en 2010. A ce titre il a été impliqué dans la rédaction d'un document d'information consensuel sur l'urticaire chronique, il participe à des études cliniques prospectives multicentriques, et il coordonne un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) national destiné à évaluer le bénéfice éventuel de l'augmentation de posologique des anti-histaminiques de 2^e génération.

Nous avons participé à des actions de formation médicale sous forme de FMC (formation médicale continue) aux Journées Dermatologiques de Paris 2011 et au Congrès Francophone d'Allergologie 2012.

11.5. Education thérapeutique







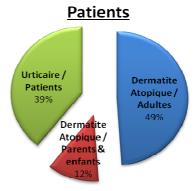
BERION Céline, Cadre de santé

VERDU Virginie,

FABRE Laure, IDE coordination Secrétaire coordination

Le programme que nous proposons est appelé « Programme Thérapeutique d'Accompagnement dans les Affections Chroniques et Allergiques de la Peau (TPA CAP) » et s'adresse aux patients atteints d'une des maladies suivantes : dermatite atopique, eczéma, urticaire, psoriasis. Il a été labélisé par l'ARS en 2011.

- Objectif. Organisé grâce à l'engagement d'une équipe pluridisciplinaire (médecins dermatologues, allergologues, pneumologues, psychologues, cadre de secrétaires, infirmières, aides soignantes) formée à l'éducation thérapeutique, son objectif est d'accompagner le patient vers d'avantage d'autonomie et responsabilité dans la gestion quotidienne de sa maladie et de son traitement.
- Comment ça marche ? Le patient est adressé par un médecin de ville ou hospitalier, sur courrier, pour prise en directement à l'infirmière éducative coordination. Ce médecin reste en contact avec l'équipe afin de suivre l'évolution de son patient à travers le programme. Un contrat éducatif d'accompagnement, négocié et signé par le duo soignant/soigné, dessine un schéma personnalisé de prise en charge mêlant séances et/ou collective jusqu'à individuelle une d'évaluation finale.
- Combien de patients en ont profité ? Le schéma cidessous donne la répartition des patients inclus dans le programme TPA CAP en 2012.
- Dermatite Atopique : 66 adultes ont suivi la formation lors de 19 sessions; 16 enfants accompagnés de leurs parents ont été formés lors de 4 sessions.
- Urticaire: 53 patients ont suivi la formation lors de 9 sessions.



<u>Valorisation – Conférences – Présentations affichées</u> L'expertise du service se retrouve dans les conférences invitées et les congrès auxquels participent les soignants : congrès AFEDI en 2011 intitulé "Où et comment commence l'éducation thérapeutique?"; Congrès francophone d'allergologie 2012 (prix du meilleur poster).

12. Partenaires / Collaborations

- HCL/Université/INSERM: L'ensemble de notre activité est réalisée grâce aux Hospices Civils de Lyon, à l'Université Lyon 1 et à l'INSERM.
- <u>Collaborations académiques</u>: Inserm U1111-CIRI, IBCP, Ecole Centrale de Lyon, Université de Grenoble, INSERM U996, Université Paris-Sud (Marc Pallardy, Saadia Kerdine-Römer), Fukushima University (Hitoshi Akiba, Masataka Sato), Ricken Institute Okoyama (Osami Kanagawa), Freiburg University (Stefan Martin), CIML (Eric Vivier, Elena Tomasello), Yale University (Ulrich von Adrian, Philip Askenase), Liverpool University (Dean Naisbitt)
- Pôle de compétitivité : Lyonbiopôle
- Collaborations industrielles : Pierre Fabre/CERPER
- Sociétés savantes : SFI, SFA, SRD, SFD
- <u>Consortium européens</u>: Cosmetics Europe, Colipa, IFRA, SIAF Davos Institute
- <u>Fondations d'entreprise</u>: Fondation Dermatite Atopique /Pierre Fabre, Fondation Bioderma

13. Publications

de Masson A, Ben Said B, Parier J, Begon E, Augey F, Goujon C, Dahel K, Nicolas JF, Bérard F, Bachelez H, Bagot M, Bouaziz JD. Optic neuritis associated with tumor necrosis factor-alfa antagonists for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):e280-2.

Goujon C, Nosbaum A, Bensaid B, Rozières A, Nicolas JF, Bérard F. Diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) before anti-TNF-alpha treatment--the tuberculin skin test is useful. *Eur J Dermatol.* 2012 Sep-Oct;22(5):701-2.

Goebel C, Diepgen TL, Krasteva M, Schlatter H, Nicolas JF, Blömeke B, Coenraads PJ, Schnuch A, Taylor JS, Pungier J, Fautz R, Fuchs A, Schuh W, Gerberick GF, Kimber I. Quantitative risk assessment for skin sensitisation: consideration of a simplified approach for hair dye ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012 Dec;64(3):459-65

Beaussant Cohen S, Fenneteau O, Plouvier E, Rohrlich PS, Daltroff G, Plantier I, Dupuy A, Kerob D, Beaupain B, Bordigoni P, Fouyssac F, Delezoide AL, Devouassoux G, Nicolas JF, Bensaid P, Bertrand Y, Balabanian K, Chantelot CB, Bachelerie F, Donadieu J. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Sep 25;7:71.

Bensaid B, Rozieres A, Nosbaum A, Nicolas JF, Berard F. Amikacin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: delayed skin test and ELISPOT assay

results allow the identification of the culprit drug. J Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;130(6):1413-4.

Fernandez S, Pralong P, Nicolas JF. Angioedema and anaphylaxis. *Rev Prat.* 2012 Jun;62(6):829-35

Penel-Sotirakis K, Simonazzi E, Péguet-Navarro J, Rozières A. Differential Capacity of Human Skin Dendritic Cells to Polarize CD4(+)T Cells into IL-17, IL-21 and IL-22 Producing Cells. *PLoS One.* 2012;7(11):e45680

Nosbaum A, Dupin C, Nicolas JF, Bérard F. Severe immediate hypersensitivity and allergic contact dermatitis caused by hair dyes. *Contact Dermatitis*. 2012 Jul;67(1):52-3.

Nosbaum A, Pralong P, Rozieres A, Dargaud Y, Nicolas JF, Bérard F. Delayed-type hypersensitivity to heparin: diagnosis and therapeutic management. *Ann Dermatol Venereol.* 2012 May;139(5):363-8. doi: 10.1016/j.annder.2012.01.017.

Luci C, Gaudy-Marqueste C, Rouzaire P, Audonnet S, Cognet C, Hennino A, Nicolas JF, Grob JJ, Tomasello E. Peripheral natural killer cells exhibit qualitative and quantitative changes in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2012 Apr;166(4):789-96.

Roujeau JC, Bricard G, Nicolas JF. Drug-induced epidermal necrolysis: Important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1277-8.

Said BB, Rozieres A, Martin O, Nicolas JF, Berard F. Severe hypocalcemia and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome under deferasirox therapy for myelodysplasic syndrome. *Am J Hematol.* 2012 Feb;87(2):233.

Rouzaire P, Luci C, Blasco E, Bienvenu J, Walzer T, Nicolas JF, Hennino A. Natural killer cells and T cells induce different types of skin reactions during recall responses to haptens. *Eur J Immunol.* 2012 Jan;42(1):80-8.

Vanbervliet B, Tourdot S, Mascarell L, Rouzaire P, Vocanson M, Rozières A, Benetière J, Moingeon P, Nicolas JF, Hennino A.. SLIT prevents the development of eczema in percutaneous allergen-sensitized mice. *J Invest Dermatol.* 2012 Jan;132(1):244-6.

Augey F, Nosbaum A, Ben-Said B, Bérard F, Nicolas JF. Urticaire chronique et corticodépendance: les corticoids n'ont pas de place dans le traitement de l'urticaire chronique. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 Jan;138(1):3-4.

Feldmeyer L, Guenova E, Torres T, Nosbaum A. Residents' corner March 2011. *Eur J Dermatol.* 2011 Mar-Apr;21(2):304-6.

Vanbervliet B, Akdis M, Vocanson M, Rozières A, Benetière J, Rouzaire P, Akdis CA, Nicolas JF, Hennino A. Histamine receptor H1 signaling on dendritic cells plays a key role in the IFN-γ/IL-17 balance in T cell-mediated skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr;127(4):943-53.e1-10.

Hennino A, Jean-Decoster C, Giordano-Labadie F, Debeer S, Vanbervliet B, Rozières A, Schmitt AM, Nicolas JF. CD8+ T cells are recruited early to allergen exposure sites in atopy patch test reactions in human atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr;127(4):1064-7.

Nosbaum A, Ben Said B, Halpern S.J., Nicolas J.F. Bérard F. Systemic allergic contact dermatitis to black cumin essential oil expressing as generalized erythema multiforme. *Eur J Dermatol* 2011 May-Jun;21(3):447-8.

Augey F, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Corticosteroids should not be used in urticaria because of the potential risk of steroid dependence and development of severe anti-H1- resistant urticaria. *Eur J Dermatol.* 2011 May-Jun;21(3):431.

Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol.* 2011 May-Jun;21(3):349-53.

Feldmeyer L, Guenova E, Torres T, Nosbaum A. Residents'corner May 2011. *Eur J Dermatol*. 2011 May-Jun;21(3):461-2.

Feldmeyer L, Guenova E, Torres T, Nosbaum A. Residents'corner July 2011. *Eur J Dermatol.* 2011 Aug 24.

Feldmeyer L, Guenova E, Torres T, Nosbaum A. Residents' corner September 2011. Residents' editorial choice. *Eur J Dermatol.* 2011 Sep-Oct;21(5):826-7.

Rouzaire P, Nosbaum A, Denis L, Bienvenu F, Bérard F, Cozon G, Bienvenu J. Negativity of the Basophil Activation Test in Quinolone Hypersensitivity: A Breakthrough for Provocation Test Decision-Making. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011 Oct 31;157(3):299-302.

Ploin D, Schwarzenbach F, Dubray C, Nicolas JF, Goujon C, Trong MD, Laurent PE. Echographic measurement of skin thickness in sites suitable for intradermal vaccine injection in infants and children. *Vaccine*. 2011 Oct 26;29(46):8438-42.

Nosbaum A, Pecquet C, Bayrou O, Amsle E, Nicolas J.F, Bérard F, Francès C. Treatment with propranolol of six patients with idiopathic aquagenic pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Nov;128(5):1113.

Torres T, Guenova E, Feldmeyer L, Nosbaum A. Residents' corner December 2011. Residents' editorial choice. *Eur J Dermatol.* 2011 Dec ;21(6):1029.

Roujeau JC, Bricard G, Nicolas JF. Drug-induced epidermal necrolysis: Important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec;128(6):1277-8.

Kanjarawi R, Dercamp C, Etchart N, Adel-Patient K, Nicolas JF, Dubois B, Kaiserlian D. Regulatory T Cells Control Type I Food Allergy to Beta-Lactoglobulin in Mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:387-396

Baeck M, Chemelle JA, Goossens A, Nicolas JF and Terreux R. Corticosteroid cross-reactivity: clinical and molecular modelling tools. *Allergy*, 2011; 66: 1367–1374.

Soria A, Baeck M, Goossens A, Marot L, Duveille V, Derouaux AS, Nicolas JF and Tennstedt D. Patch, prick or intradermal tests to detect delayed hypersensitivity to corticosteroids? *Contact Dermatitis*, 2011; 64: 313–324.

Theodosiou M, Colin A, Schulz J, Laudet V, Peyrieras N, Nicolas JF, Schubert M and Hirsinger E. Amphioxus spawning behavior in an artificial seawater facility. *J. Exp. Zool.*, 2011; 316B: 263–275.

Ebo DG, Leysen J, Mayorga C, Rozieres A, Knol EF and Terreehorst I. The *in vitro* diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*, 2011; 66: 1275–1286.

Augey F, Nicolas JF, Doutre MS, Amsler E, Mathelier-Fusade P, Lambert C, Martinage C, Nosbaum A. Pourquoi un Groupe Urticaire à la Société Française de Dermatologie? *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138(4):281-3.

Amsler E, Nosbaum A. Urticaire chronique et corticothérapie générale, les liaisons dangereuses. *Ann. Fr. Med. Urgence*. 2011;1:303-304.

Luez I, Nosbaum A, Rouzaire P, Bienvenu F, Nicolas JF, Bérard F. Choc anaphylactique au latex favorisé par l'oxytocine. *Rev Franç Allergol.* 2011;51: 451-3.