



Lyon, 26-28 juin 2013

Séminaire AllergoLyon® 2013

Jean-François NICOLAS, Frédéric BÉRARD

Université Lyon1 INSERM U1111 - CIRI / Hôpitaux de Lyon
jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

Le séminaire AllergoLyon® 2013 a réuni pendant trois jours 150 participants intéressés par l'immunodermatologie, la dermatologie allergologique, la biologie cutanée et les dermatoses inflammatoires chroniques. Pour tous ceux qui n'ont pu participer au séminaire, et grâce à l'aide du laboratoire Bioderma, nous sommes heureux de vous proposer ce résumé. Bonne lecture et à l'an prochain !

Journée Peau et Immunité (26 juin 2013)

Organisateurs : Marc VOCANSON, Bertrand DUBOIS

Intervenants :

- Marc VOCANSON, ingénieur/chercheur - INSERM U1111, Lyon
- Nicolas BERTHO, chargé de recherche, INRA, Jouy-en-Josas
- Julien SENESCHAL, médecin chercheur, INSERM U1035, Bordeaux
- Julie DECHANET, directrice de recherche, CNRS UMR 5164, Bordeaux
- Béhazine COMBADIÈRE, directrice de recherche, INSERM - UMR-S 945, Paris.
- Shruti NAIK, chercheur post-doctorante, National Institut of Health, Bethesda, États-Unis
- Bérange FROMY, chargée de recherche, UMR CNRS5305, Lyon

Marc Vocanson a introduit cette journée en faisant quelques rappels sur l'anatomie et la physiologie de la peau. Il a ensuite exposé le rôle central joué par le système immunitaire cutané (SIC) et les différents acteurs qui le composent, tels que les cellules dendritiques (CD), les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes. Il a présenté une vision intégrée des interactions entre ces différents types cellulaires permettant d'éliminer les agresseurs ainsi

que les cellules qui sont infectées, transformées ou modifiées. Mais ces mêmes acteurs peuvent avoir un effet néfaste pour l'organisme et initier des réactions immuno-pathologiques, telles que les allergies, vis-à-vis d'antigènes (Ag) cutanés qui sont classiquement tolérés par l'organisme. La 1^{re} session était consacrée à 2 acteurs majeurs du SIC : les cellules dendritiques spécialisées dans la présentation d'Ag et une population particulière de lymphocytes T innés portant un récepteur T (TCR) gamma delta (LT $\gamma\delta$).

Nicolas Bertho, spécialiste des cellules dendritiques, a tout d'abord présenté une synthèse de la diversité des sous-populations de CD qui colonisent l'épiderme (cellules de Langerhans [CLs]) et le derme (CD dermiques CD103^{pos}, CD11b^{pos} et CD inflammatoires...) humain ou murin, à l'homéostasie et en conditions inflammatoires. Son travail chez le porc (dont la peau est structurellement très proche de celle de l'homme), exploitant notamment la technique de canulation lymphatique, montre que les sous-populations de CD cutanées retrouvées chez les différentes espèces (homme, porc, souris) peuvent être unifiées sur la base de signatures transcriptomiques et fonctionnelles communes. Ainsi, ces résultats suggèrent que les différentes sous-populations de CD cutanées puissent exercer chacune un rôle spécifique dans l'établissement des réponses immunes.

Pour illustrer ce dernier aspect, Julien Seneschal, spécialiste des CLs, a discuté d'un débat qui passionne depuis de nombreuses années les immunologistes du monde entier, à savoir quelle est la fonction exacte des CLs de l'épiderme : sont-elles essentielles pour initier l'immunité ou, au contraire, préservent-elles la tolérance cutanée ? À partir d'un modèle expérimental d'explants cutanés humains, son travail réconcilie les 2 hypothèses. Il démontre d'abord que les CLs assurent le maintien de l'homéostasie cutanée à l'état basal, via l'activation

préférentielle des lymphocytes T régulateurs qui résident dans la peau. À l'inverse, en conditions d'infection, celles-ci soutiennent l'immunité en stimulant l'activation des lymphocytes T mémoires (centraux ou effecteurs) spécifiques. Ces résultats illustrent que la plasticité reste une des caractéristiques premières des CD8, leur permettant de rapidement s'adapter fonctionnellement à leur environnement.

Julie Dechanet a, par la suite, abordé le rôle peu connu, mais probablement essentiel, des $LT\gamma\delta$ aux interfaces épithéliales. Ces lymphocytes non conventionnels résident dans les épithéliums de l'organisme, dont la peau, et s'activent en réponse à des situations de stress cellulaire. Ils participent en particulier à la réparation tissulaire en sécrétant des facteurs de cicatrisation. Ils jouent également un rôle essentiel dans le contrôle des infections et des néoplasies en produisant, à l'instar des $LT\ CD8$ conventionnels et des cellules NK, des molécules cytotoxiques et des cytokines inflammatoires. À ce jour, les ligands de stress qui conduisent à l'activation des $LT\gamma\delta$ sont relativement mal connus. Grâce à l'utilisation d'anticorps bloquant l'activation de lignées cellulaires transfectées avec un $TCR\gamma\delta$, Julie Dechanet et son groupe ont identifié plusieurs de ces antigènes (dont l'*Endothelial Protein C Receptor*), ce qui devrait permettre une meilleure compréhension de la fonction de ces cellules, voire leur exploitation thérapeutique.

Administrer spécifiquement les préparations vaccinales dans certains compartiments de la peau (follicules pileux, derme), permet d'améliorer la protection des individus

Au cours de la 2^e session intitulée « **Le système immunitaire cutané en action** », Béhazine Combadière a présenté ses travaux qui visent à développer de nouvelles méthodes de vaccination cutanée. Elle a démontré tout l'intérêt d'administrer spécifiquement les préparations vaccinales dans certains compartiments de la peau (follicules pileux, derme), en lieu et place de la voie classique intramusculaire, pour moduler/améliorer la nature (réponse cellulaire et/ou humorale) et l'intensité des réponses immunes, et donc la protection des individus. Certains de ces travaux prometteurs ont donné lieu récemment à la réalisation de plusieurs essais cliniques pour optimiser la protection anti-grippe.

Si la peau constitue une interface de contact avec les pathogènes et un site privilégié pour la vaccination, il est important de souligner que celle-ci abrite de façon permanente une myriade de micro-organismes (bactéries, parasites, virus) saprophytes

qui assurent un rôle protecteur pour l'organisme en empêchant notamment certains micro-organismes indésirables de s'y installer. Shruti Naik a présenté ses travaux remarquables qui montrent que la nature des bactéries commensales colonisant l'interface cutanée contrôle les fonctions des lymphocytes qui y résident. De ce fait, les réponses immunes qui se développent à l'interface cutanée (suite à la rencontre d'un pathogène, voire d'un allergène) s'en trouvent profondément façonnées. Lorsque ce dialogue entre micro-organismes saprophytes cutanés et SIC sera mieux décrypté, nul doute qu'il constituera un champ de progrès futurs pour le développement de nouvelles stratégies d'immuno-intervention pour mieux traiter les dermatoses inflammatoires. Pour conclure cette journée, Bérangère Fromy a abordé les mécanismes de protection de la peau vis-à-vis des phénomènes de pression (position assise/allongée prolongée...), pour prévenir le risque de formation d'escarres. Elle a démontré que le canal ionique ASIC3, un des nombreux mécano-récepteurs présents dans le tissu cutané, joue un rôle essentiel dans la protection, en ajustant la micro-circulation cutanée (vasodilatation) sous l'effet de la pression afin d'éviter l'hypoxie du tissu cutané. Ces résultats permettent d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques pour le traitement des escarres. Ils posent également la question du rôle de ces mécanorécepteurs dans la survenue/prévention de nombreuses pathologies inflammatoires cutanées (psoriasis, urticaire...), pour lesquelles les stress mécaniques (frottements, phénomène de Kœbner) jouent un rôle important dans la physiopathologie.

Journée Toxidermies - DRESS Lyell (27 juin 2013)

Organisateurs : Benoît BENSAID, Aurore ROZIÈRES

Intervenants :

- Tetsuo SHIOHARA, Kyrorin University School of Medicine, Tokyo, Japon
- Jean-Claude ROUJEAU, Université Paris-Est Créteil
- François SKOWRON, CHU Valence
- Philippe MUSELLE, CHU et INSERM U905, Rouen
- Wen-Hung CHUNG, Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan
- Pauline PRALONG, Service d'immuno-allergologie clinique, Groupement Hospitalier Lyon Sud, Lyon
- Benoît BENSAID, Service d'immuno-allergologie clinique, Groupement Hospitalier Lyon Sud, Lyon
- Aurore ROZIÈRES, Inserm U1111, Lyon
- Stéphanie AMERGER, CHU Clermont-Ferrand

L'objectif de cette journée est d'aborder les avancées dans la compréhension des mécanismes immunologiques et génétiques à l'origine des toxidermies sévères.

Thierry Vial a débuté en rappelant que l'éventail des médicaments impliqués s'agrandit avec les avancées thérapeutiques, comme le telaprevir, et que la notification spontanée reste un élément majeur pour

l'identification des médicaments pourvoyeurs de toxidermies.

PHYSIOPATHOLOGIE DU DRESS

Le DRESS se caractérise par :

- une apparition retardée des symptômes et des atteintes viscérales ;
- une évolution longue ;
- une confusion fréquente avec un sepsis ;
- l'existence de séquelles ;
- la présence de réactivations virales (Benoît Bensaïd).

Une étude histopathologique récente analysant différentes toxidermies de sévérité croissante suggère un continuum entre exanthème maculo-papuleux et DRESS, en faveur d'une physiopathologie proche (François Skowron). Les travaux récents de Tetsuo Shiohara montrent un défaut de fonctionnalité des populations T régulatrices qui favoriserait la survenue de maladies auto-immunes après le DRESS. La fréquence des réactivations virales, herpes virus principalement, dans les DRESS amène la question : le DRESS est-il une maladie virale ? Plusieurs aspects ont été discutés par Frédéric Bérard et Philippe Musette :

- il existe des réactivations virales souvent tardives et inconstante dans les DRESS ;
- la positivité des tests cutanés et immuno-biologiques confirme l'existence d'une allergie médicamenteuse ;
- les réactivations virales ne sont pas spécifiques du DRESS car rapportées dans d'autres maladies non allergiques (rejet de greffe, SDRA) ou chez le sujet sain.

PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE LYELL

Les avancées majeures ont été détaillées par When-Hung Chung :

- amélioration dans les connaissances sur les mécanismes effecteurs responsables de ces réactions et avec le rôle clé des LT cytotoxiques et la sécrétion de granulysine ;
- capacité de certains médicaments à interagir directement avec les molécules du HLA, induisant ainsi la modification des peptides du soi.

TOXIDERMIE ET GÉNÉTIQUE

Jean-Claude Roujeau a expliqué que, depuis plusieurs années, des associations HLA/toxidermie ont été rapportées [abacavir (B*57 :01), carbamazépine (B*15:02), allopurinol (B*58 :01)] en Asie du Sud-Est mais pas au Japon ni en Corée. Les données en Europe (collection REGISCAR) ne montrent pas (encore ?) de lien fort entre HLA et inducteurs fréquents de Lyell (Jean-Claude Roujeau). Les travaux se poursuivent.

QUOI DE NEUF DANS LE DIAGNOSTIC ?

L'allergie retardée aux médicaments correspond aux réactions d'hypersensibilités dues à des lymphocytes T. Le diagnostic de certitude allergologique est donc un élément majeur afin de gérer la prise médicamenteuse ultérieure. La démarche diagnostique doit être rigoureuse et systématique en se fondant sur des données cliniques et allergologiques (tests cutanés et/ou immunobiologiques) (Jean-François Nicolas). Les tests cutanés ont une bonne valeur dans le DRESS, EMP mais celle-ci est dépendante de la nature du médicament. Le diagnostic immunologique, longtemps limité à des tests de prolifération, a récemment été étendu à des tests ciblant des marqueurs fonctionnels (cytokines, cytotoxicité). Ces méthodes représentent un espoir pour le diagnostic immuno-allergologique (Rozières 2009).

RÉINTRODUCTION DE MÉDICAMENTS

Benoît Bensaïd et Jean-Claude Roujeau ont débattu sur la possibilité de réaliser des réintroductions médicamenteuses dans les formes sévères de toxidermies. Il est maintenant admis qu'un test de réintroduction ne se justifie jamais dans les Lyell. Cependant, dans les DRESS et les toxidermies non sévères, l'utilisation de protocoles d'induction de tolérance (IDT) peut être tentée avec succès.

Journée Urticaire – Dermatite atopique (28 juin 2013)

Organisateurs : Karima DAHEL, Riadh Antoine BOUSSAÏD avec la contribution rédactionnelle de Ségolène ARNAUD

Intervenants :

- Communicants algériens : Pr Farid Aït BELKACEM, dermatologue, CHU Mustapha, Alger ; Dr Zhary BACHTARZI, allergologue, Constantine ; Pr Dalila BOUHARATI, dermatologue, CHU Mustapha, Alger ; Dr Riadh Antoine BOUSSAÏD : dermatologue, CHU Ibn Roch, Constantine.
- Équipe lyonnaise (Service d'immuno-allergologie clinique, Groupement Hospitalier Lyon Sud, France) : Dr Frédéric AUGÉY, Dr Benoît BENSÂÏD, Pr Frédéric BÉRARD, Dr Michel BOUVIER, Dr Karima DAHEL, Dr Catherine GOUJON, Pr Jean-François NICOLAS, Dr Pauline PRALONG

Cette journée était la 1^{re} Journée Franco-Algérienne de Dermato-Allergologie (JFADA). Elle a permis aux médecins des deux rives de la Méditerranée d'aborder deux dermatoses fréquentes encore mystérieuses pour certains.

L'urticaire chronique est une maladie du mastocyte qui est fragile et qui va s'activer lors de stimuli physiques, chimiques, alimentaires, médicamenteux et psychologiques

URTICAIRE

La 1^{re} session consacrée à l'urticaire a abordé la physiopathologie (Frédéric Bérard) et les aspects cliniques de la maladie (Riadh Antoine Boussaïd). Il a été rappelé que l'urticaire chronique est une maladie du mastocyte qui est fragile et qui va s'activer lors de stimuli physiques, chimiques, alimentaires, médicamenteux et psychologiques. Il y a une cause de l'urticaire : elle est dans les gènes qui expliquent cette fragilité et qui sont encore inconnus.

Au terme d'une controverse sur le sujet « il faut faire un bilan », Zhary Bachtarzi et Benoît Bensaïd ont recommandé la réalisation à la première consultation d'un examen clinique complet et d'un interrogatoire rigoureux avec explications sur l'urticaire (mastocytes chatouilleux) et prescription d'un traitement. Un bilan peut être envisagé à partir de la deuxième consultation en cas d'inquiétude ou de non-réponse au traitement anti-H1.

L'actualité 2013 du traitement de l'urticaire a été présentée par Pauline Pralong : le traitement médicamenteux est standardisé par le consensus européen de 2009 et revu en 2012.

Le second versant du traitement est l'éducation thérapeutique, essentielle pour comprendre sa maladie et son traitement, définir un objectif de qualité de vie et les moyens d'y arriver. Il faut expliquer la maladie et le traitement en s'appuyant sur les documents mis à disposition par le groupe Urticaire de la SFD (<http://allergo.lyon.inserm.fr/>

[urticaire_chronique.htm](http://www.sfdermato.org/informations-patients/fiches-information-patients.html) ou <http://www.sfdermato.org/informations-patients/fiches-information-patients.html>).

Enfin, Frédéric Augey a démontré qu'il faut éviter les corticoïdes dans l'urticaire chronique car il y a un risque de corticodépendance. Le sevrage en corticoïdes est nécessaire et doit être d'au moins deux mois (immédiat en cas de cure courte, ou progressif en cas de corticothérapie prolongée). Il faut prévenir le patient d'un risque de sevrage difficile avec une possible aggravation de son urticaire dans le mois qui suit.

DERMATITE ATOPIQUE

Les mises au point ont porté sur la physiopathologie de la maladie (Jean-François Nicolas), les aspects cliniques (Farid Ait Belkacem), la prise en charge et le bilan (Dalila Bouharati) puis Catherine Goujon et Karima Dahel ont présenté les résultats préliminaires du PHRC METHODODA mené à l'Unité de Recherche Clinique en Immunologie (URCI) et qui vise à valider l'utilisation du MTX dans la DA.

À la question « la dermatite atopique est-elle une allergie alimentaire ? », Michel Bouvier et Jean-François Nicolas étaient, finalement, d'accord pour dire que, non, la dermatite atopique n'est pas une allergie alimentaire bien qu'elle puisse être aggravée par des facteurs alimentaires chez une minorité de patients.

C'est Riadh Antoine Boussaïd qui a clôturé cette session par la présentation d'un cas clinique hautement interactif.

Le succès de cette 1^{ère} JFADA, très enrichissante, a montré que cette initiative doit être poursuivie afin de permettre des échanges de connaissances et de pratiques des professionnels des deux rives de la Méditerranée.

Rendez-vous dans 2 ans en Algérie ! ■

Il faut éviter les corticoïdes dans l'urticaire chronique car il y a un risque de corticodépendance