



# AllergoLyon.fr

**Dermatoses Bulleuses  
Toxiques - CCR2A**









**Informations patients**

Actualités

Service d'Immunologie Clinique et Allergologie Lyon Sud

Colloques du Service et DESC Allergologie et Immunologie Clinique 2015-2016 et 2016-2017

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

Equipe de recherche Inserm U1111 - CIRI

Allergobiotec

**Enseignement Allergologie - Immunologie**

- Immunologie pour les nuls – Notions de base
- Cours Immunologie L2 national (ASSIM)
- Cours Immunologie DC1 Médecine Lyon Sud (Immunologie médicale)
- Cours Immunologie DC2 Médecine Lyon Sud (Module 8 - Inflammation et Immunopathologie)
- CNU Immunologie 47.03
- ECNO
- DES ALLERGLOGIE
- DESC Allergologie et Immunologie Clinique
- DIUFRAL
- Capacité allergologie
- Certificat Optionnel d'Allergologie
- M1- Master Immunologie et mécanismes immunopathologiques
- M2R - Master Biologie de la Peau
- L'enseignement de l'allergologie pendant les études médicales en France
- Archives - CONGRES

**Maladies allergiques**

Hypersensibilité aux médicaments

Dermatite atopique

Eczéma de Contact

Urticaire Chronique

Psoriasis

Education thérapeutique

Plan d'accès au Service d'Immunologie Clinique et Allergologie. Plan du Groupement Hospitalier Sud.

Plan d'accès au Groupement Hospitalier Sud.

- L'enseignement de l'allergologie pendant les études médicales en France

- Archives - CONGRES

**Maladies allergiques**

Hypersensibilité aux médicaments

Dermatite atopique

Eczéma de Contact

Urticaire Chronique

Psoriasis

Education thérapeutique

Plan d'accès au Service d'Immunologie Clinique et Allergologie. Plan du Groupement Hospitalier Sud. Plan d'accès au Groupement Hospitalier Sud.

DESC Allergologie et Immunologie Clinique

Publications des étudiants du DESC

NOTICE D'INFORMATION 2016-2017 (en format .doc)

DESC MG : Carnet de Bord 2015-2016 (en format .doc)

DESC - Tronc commun et option immuno. - Programme

DESC - Plaque de présentation (en format .pdf)

Enseignement régional tronc commun Allergologie du DESC 2014 - 2015 et 2015 - 2016

Colloques du Service 2017

**Modules d'enseignement du DESC d'Allergologie**

Présentation et Items des modules DESC

0. Immunologie
1. Allergologie Pédiatrique
2. Allergologie générale
3. Dermatologie
4. Pneumologie
5. Hématoxytaires
6. Allergie alimentaire
7. Médicaments
8. ORL
- 8 Bts. Ophthalmologie
9. Allergologie professionnelle

Enseignement du DESC 2016 - 2017

ENSEIGNEMENT THEORIQUE DU D. E. S. C. ALLERGLOGIE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE 2016-2017  
OPTION ALLERGLOGIE (2<sup>e</sup> année) - Lyon

"Les Modules Allergologie" sont un enseignement régional destiné aux étudiants du D. E. S. C. Allergologie et Immunologie Clinique et à ceux de la Capacité d'Allergologie. Il est ouvert à tous les étudiants de l'Université Claude Bernard Lyon1, Secteur Santé (médecine, odontologie, pharmacie et vétérinaires) et Sciences (biologie, en particulier immunologie) aux scientifiques des EPST et aux professionnels de santé (infirmiers, kinésithérapeutes etc...), intéressés par la thématique. Ils sont aussi ouverts aux personnels de l'industrie pharmaceutique.

L'enseignement se déroule de Décembre à Mai, sous forme de 5 modules de 1 à 2 jours animés par un spécialiste du thème traité.

Pour tous renseignements complémentaires, contacter le Secrétariat du Service (04 26 73 96 98 du mardi au vendredi).

Lieu : Centre Hospitalier Saint Joseph - Saint Luc

Programme en format .pdf

MODULE 1

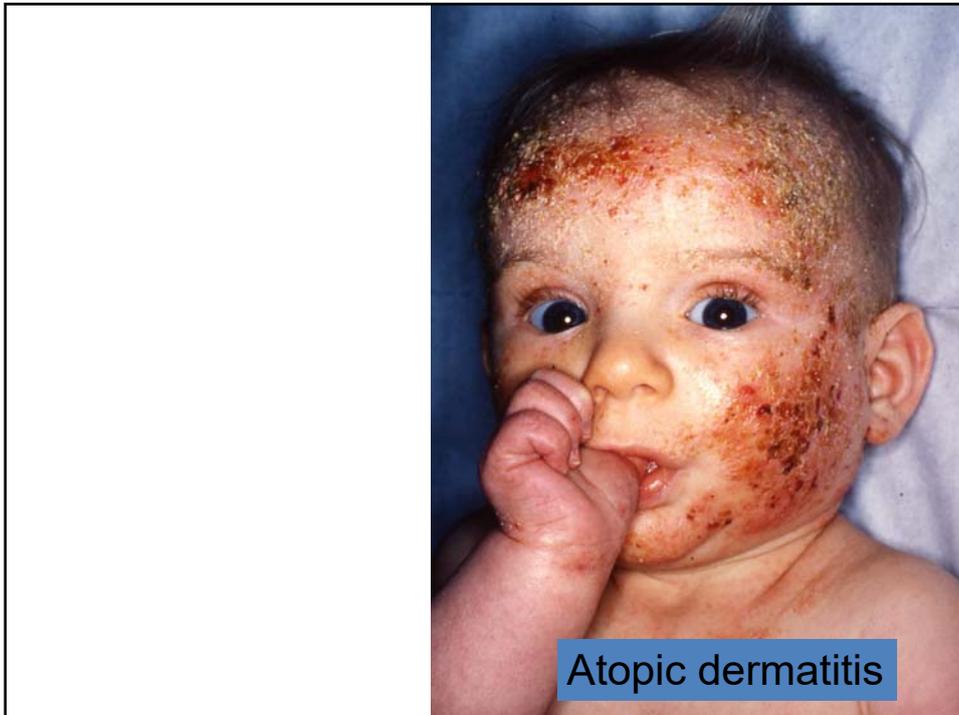
JEUDI 15 DECEMBRE 2016 et VENDREDI 16 DECEMBRE 2016

Lieu : Centre Hospitalier Saint Joseph - Saint Luc - Salle n°1 et 2 - BDC

## Immunologie médicale

### Inflammation et maladies inflammatoires

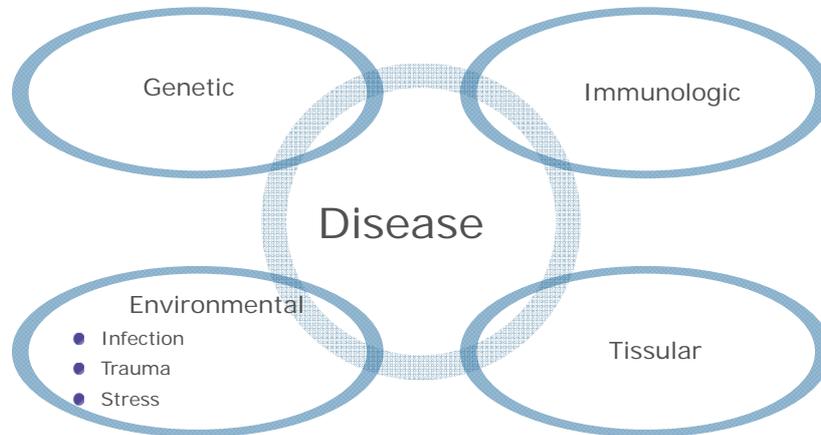
- Introduction: Présentation de l'équipe « Allergologie et Immunologie Clinique Lyon-Sud »
- Histoire naturelle des maladies inflammatoires
- Inflammation et maladies
- Système immunitaire et lymphatique
- Immunité en action : réponse immune anti-infectieuse
- Les sous-populations de lymphocytes T CD4 et CD8
- Hypersensibilité allergique et non allergique
- Maladies allergiques atopiques et non atopiques



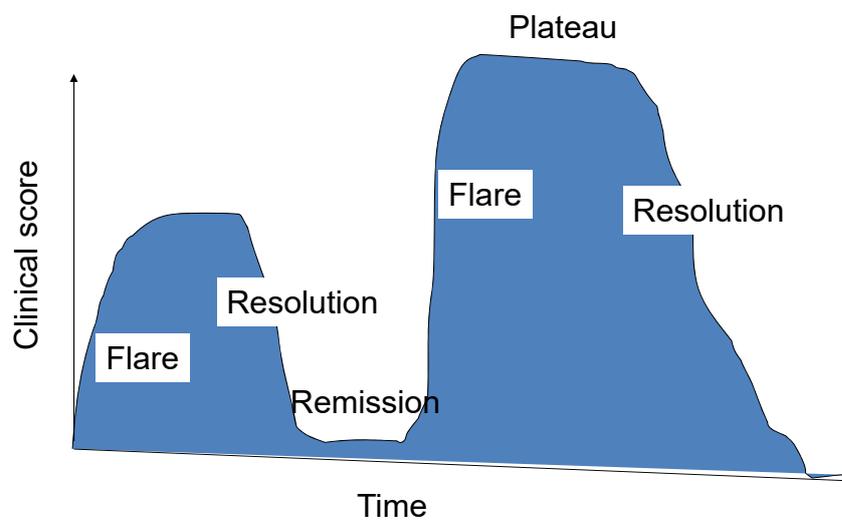


## Etiopathogénie

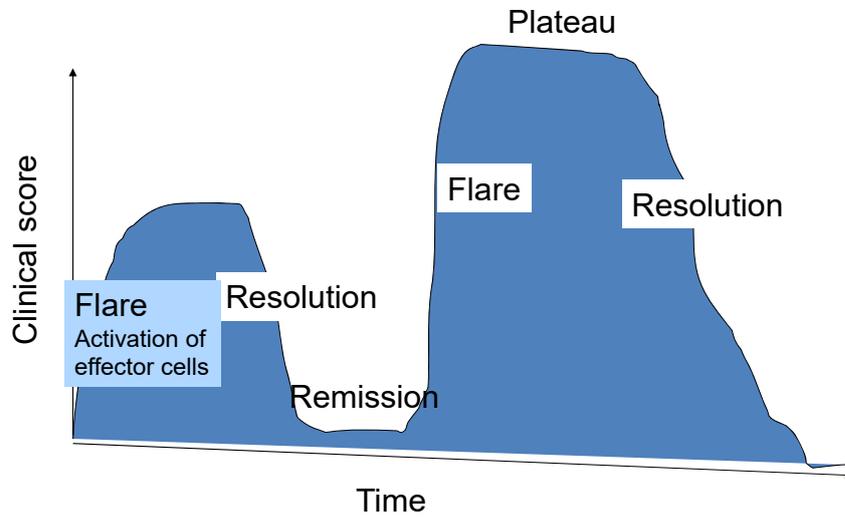
Factors contributing to the development of chronic inflammation



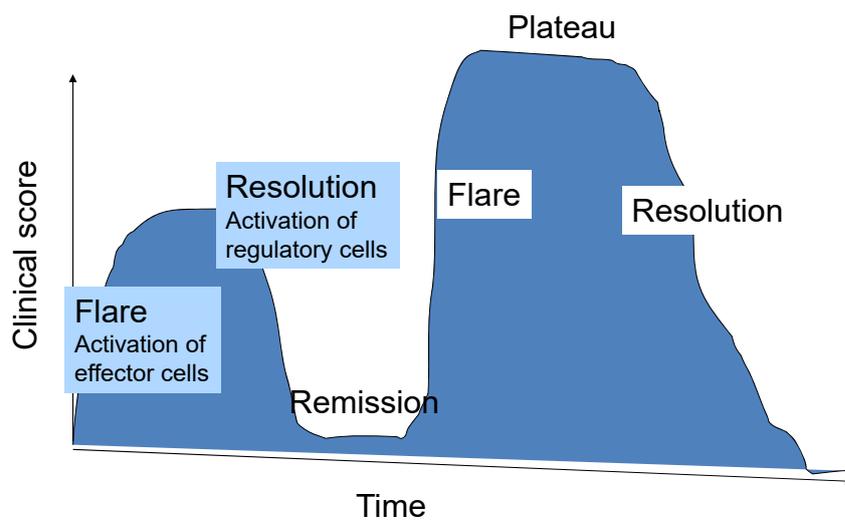
## Histoire naturelle des MIC



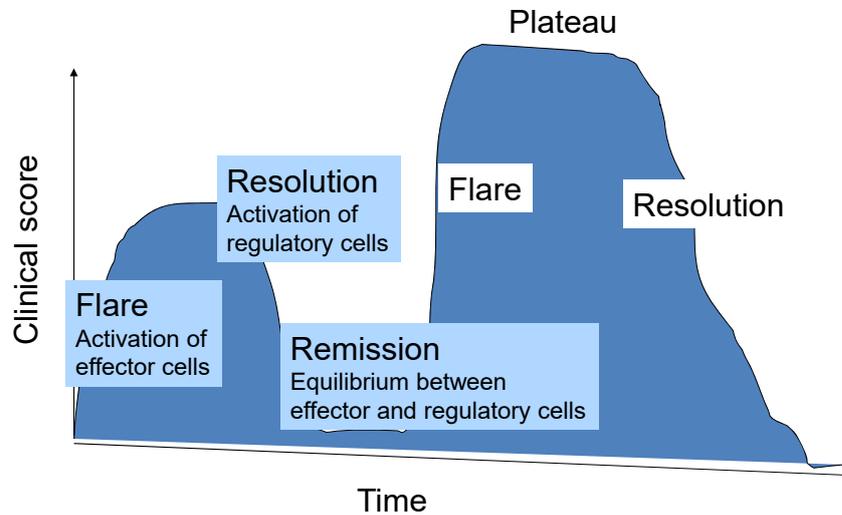
## Histoire naturelle des MIC



## Histoire naturelle des MIC



## Histoire naturelle des MIC



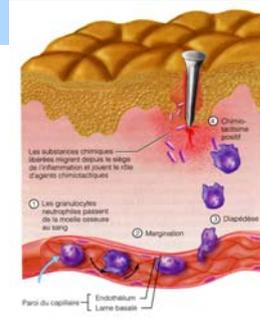
## Immunologie médicale

### Inflammation et maladies inflammatoires

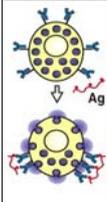
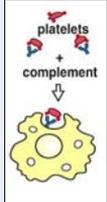
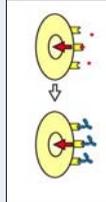
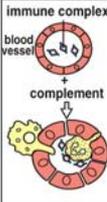
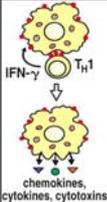
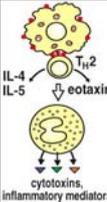
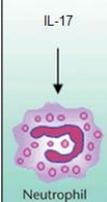
- Introduction: Présentation de l'équipe « Allergologie et Immunologie Clinique Lyon-Sud »
- Histoire naturelle des maladies inflammatoires
- Inflammation et maladies
- Système immunitaire et lymphatique
- Immunité en action : réponse immune anti-infectieuse
- Les sous-populations de lymphocytes T CD4 et CD8
- Hypersensibilité allergique et non allergique
- Maladies allergiques atopiques et non atopiques

# Inflammation

- **Inflammation** = mise en jeu de l'immunité innée et adaptative
  - Immunité adaptative: lymphocytes T et B
  - Immunité innée: leucocytes et toutes les cellules de l'organisme
- **Inflammation physiologique**
  - Réponse immunitaire
  - Réponse physiologique aux agressions
  - Ex: cicatrisation; immunité anti-infectieuse
- **Inflammation pathologique: Maladies**
  - autoinflammatoires } Immunité innée
  - inflammatoires chroniques
  - autoimmunes } Immunité adaptative
  - allergiques }



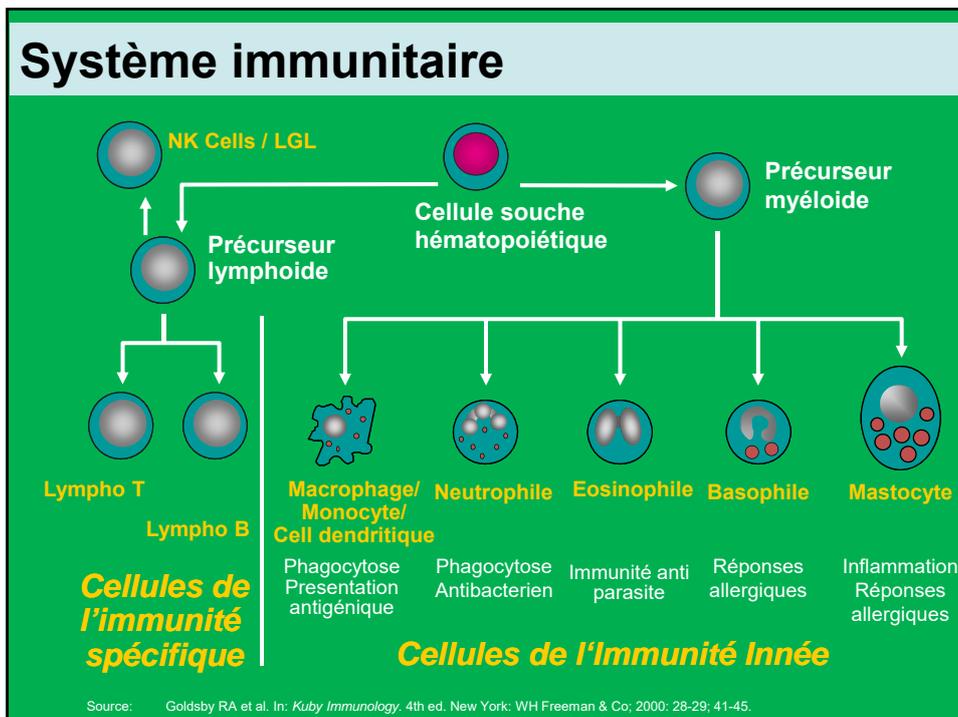
## Classification des hypersensibilités immunologiques Maladies autoimmunes et allergiques

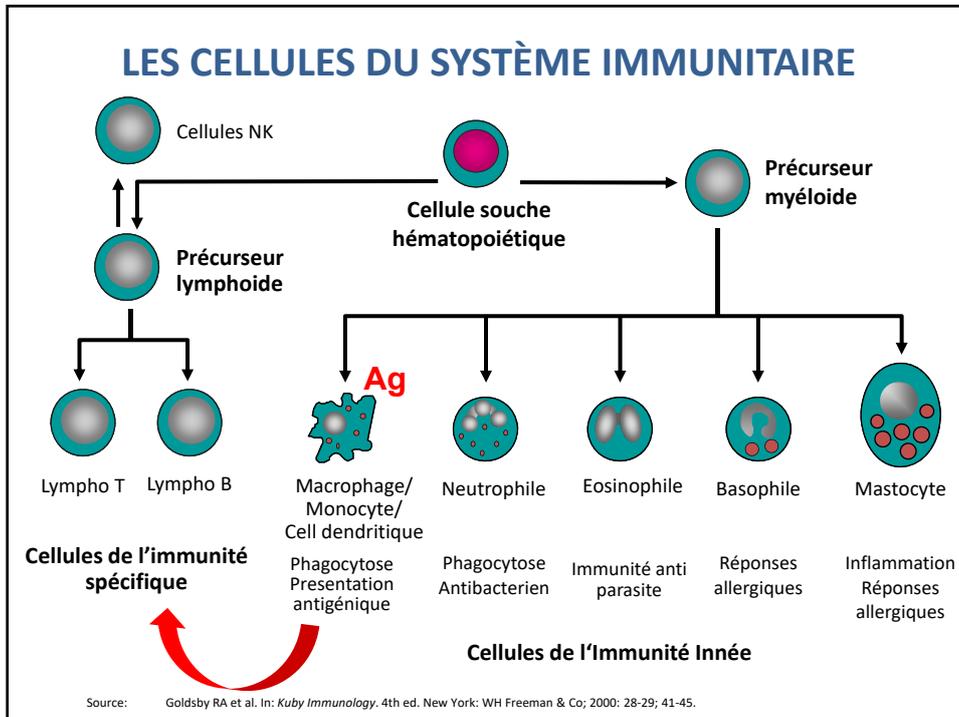
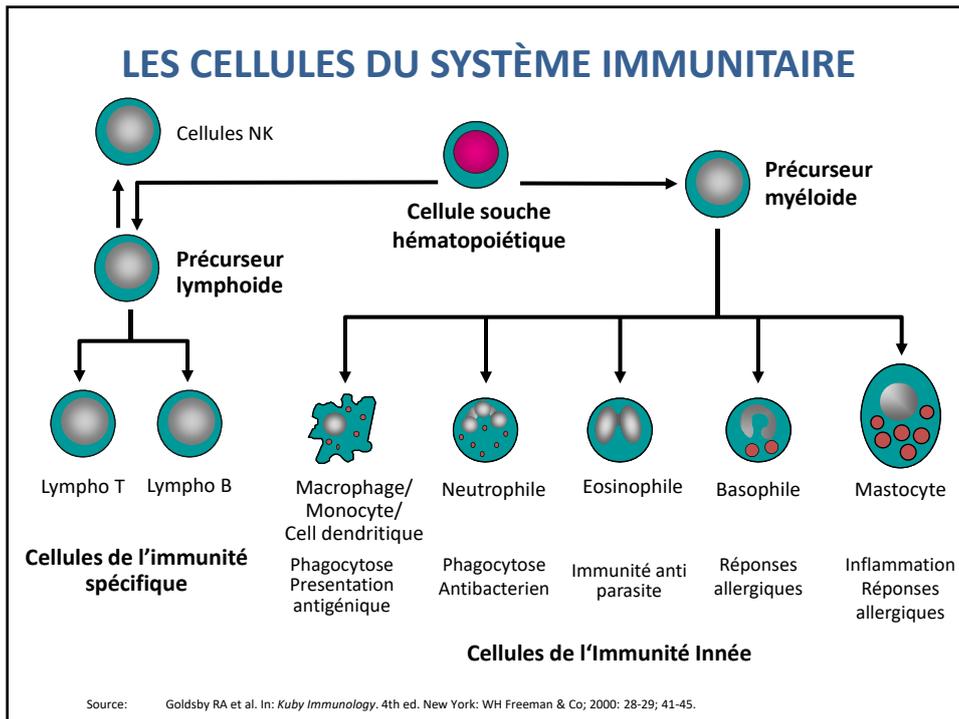
Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Reaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroïdite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Domages tissulaires	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all. de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

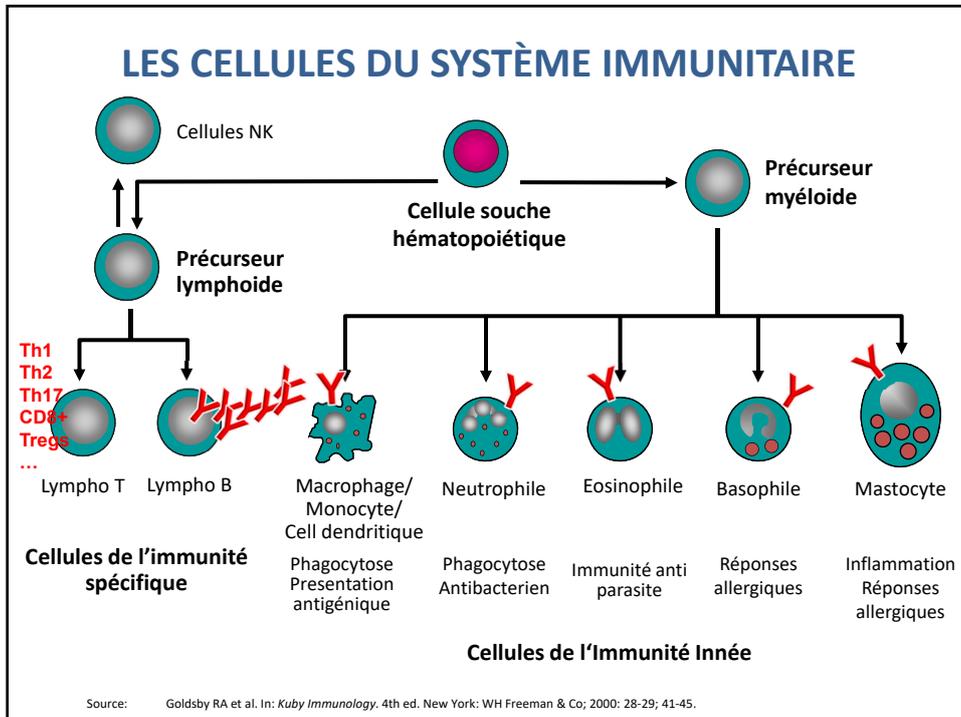
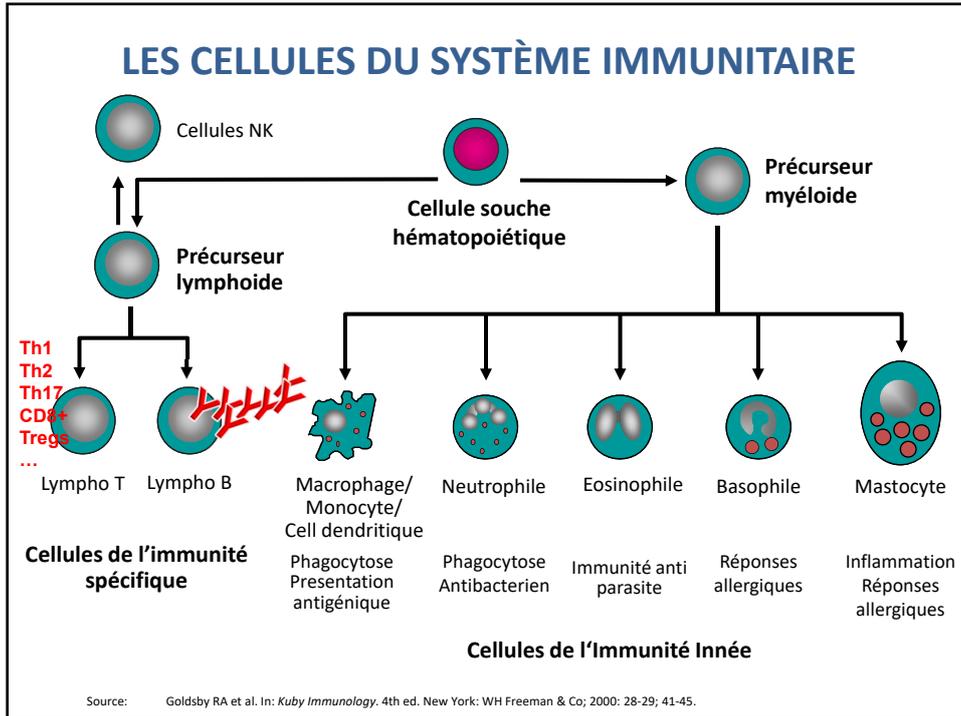
## Immunologie médicale

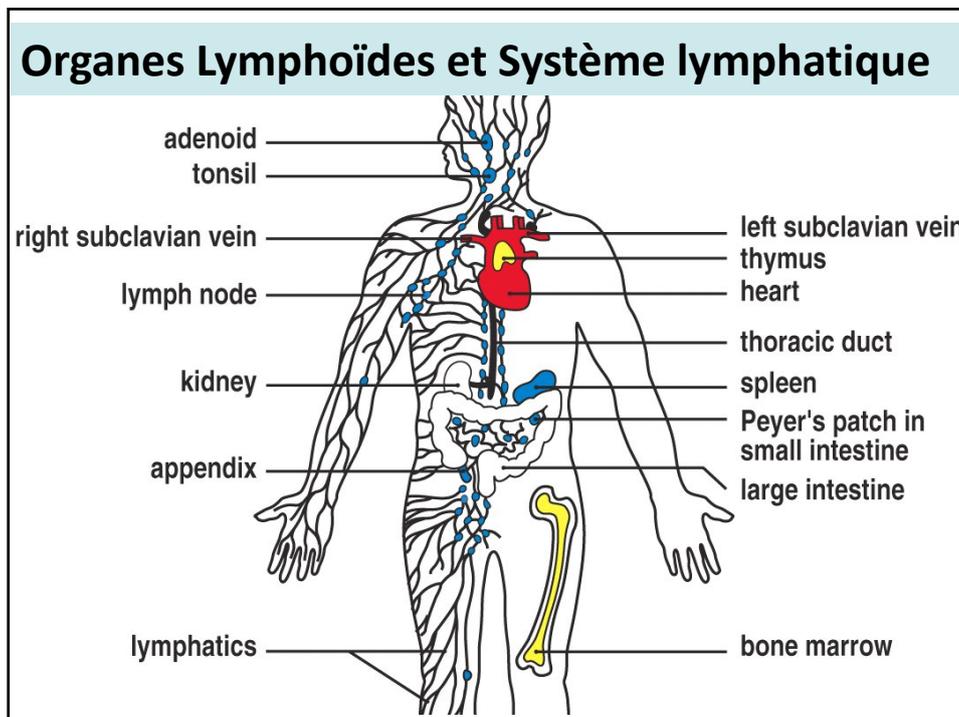
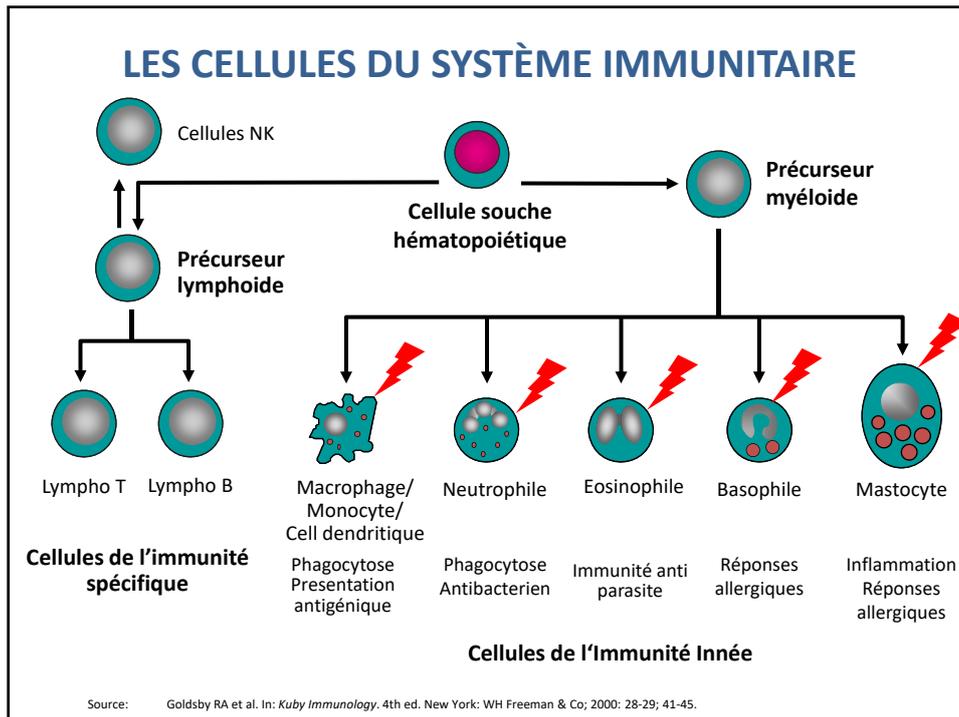
### Inflammation et maladies inflammatoires

- Introduction: Présentation de l'équipe « Allergologie et Immunologie Clinique Lyon-Sud »
- Histoire naturelle des maladies inflammatoires
- Inflammation et maladies
- Système immunitaire et lymphatique
- Immunité en action : réponse immune anti-infectieuse
- Les sous-populations de lymphocytes T CD4 et CD8
- Hypersensibilité allergique et non allergique
- Maladies allergiques atopiques et non atopiques





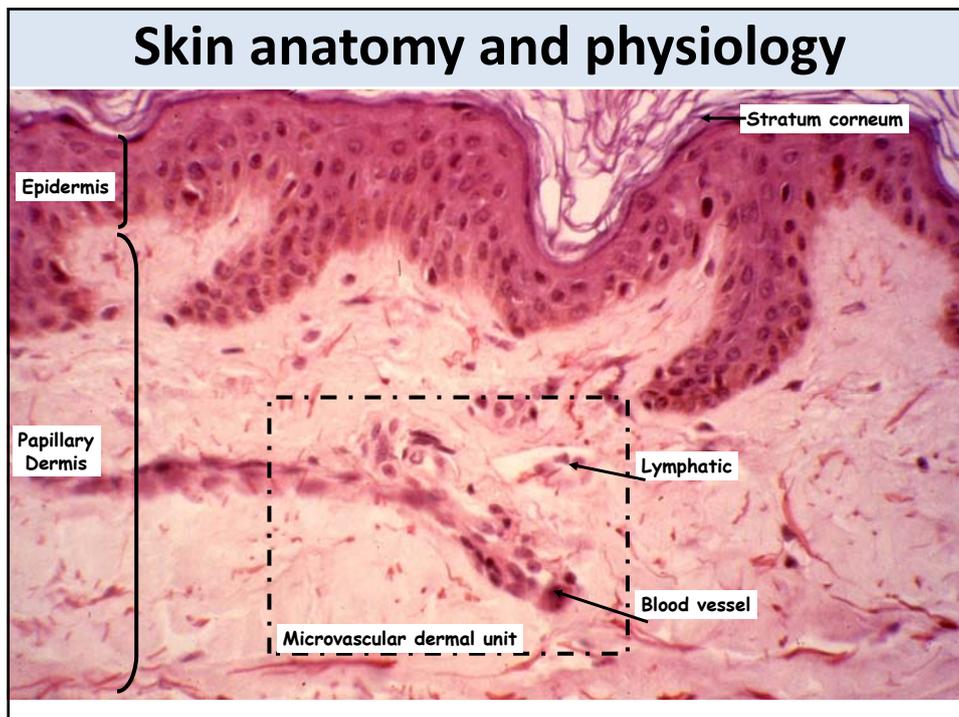


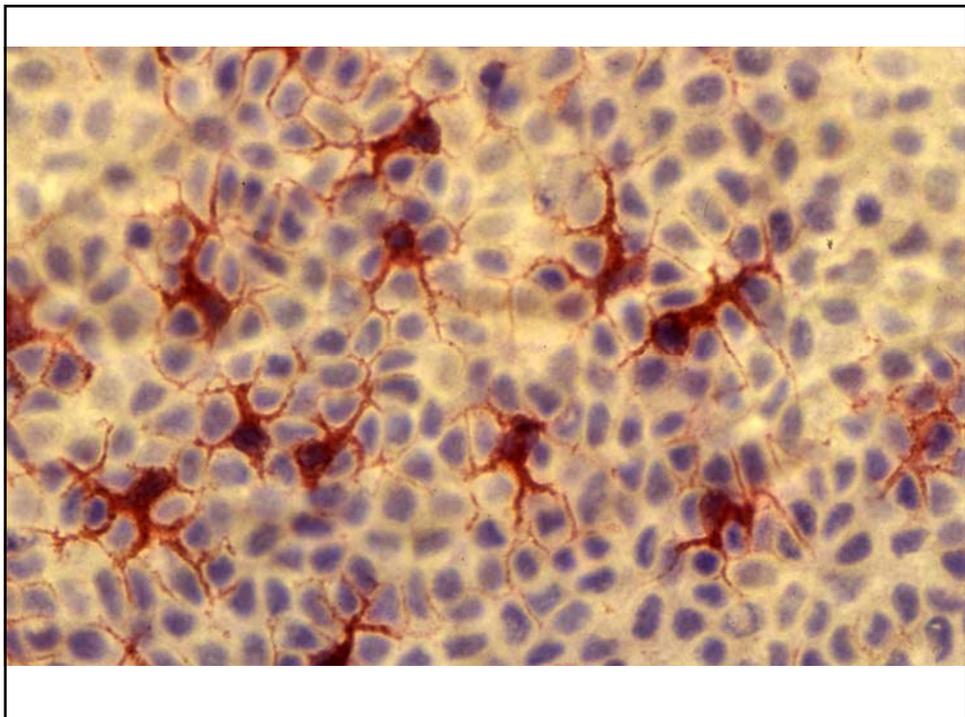
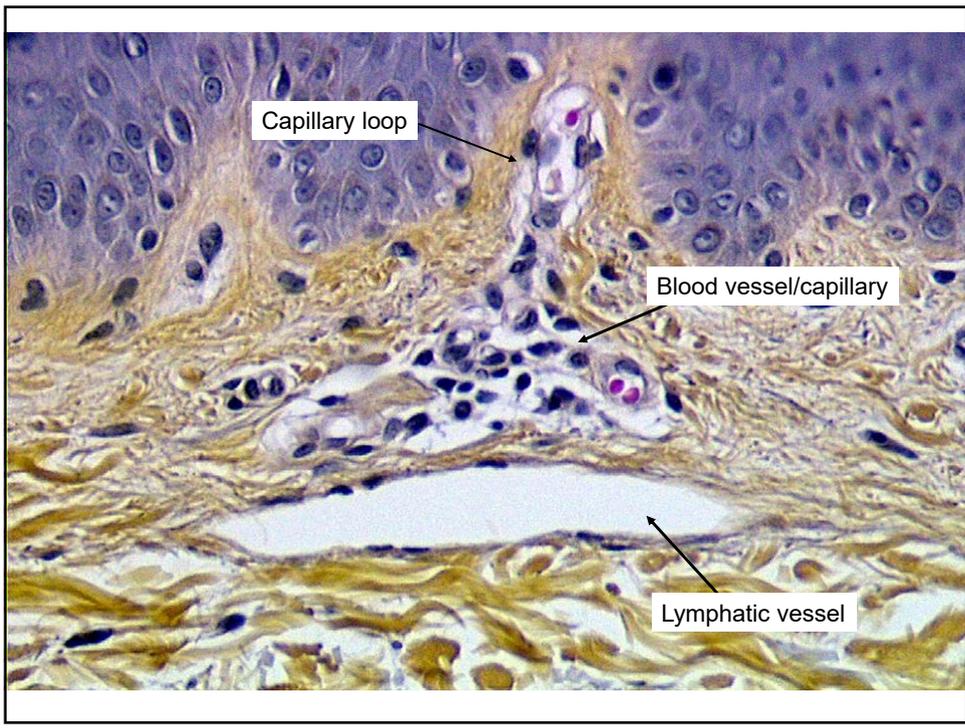


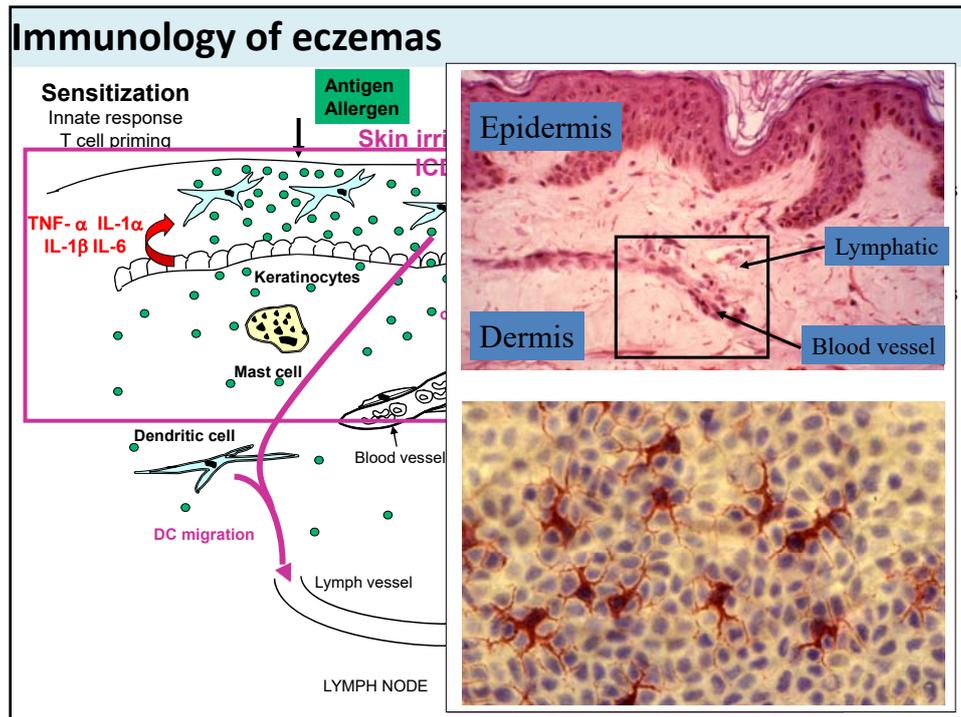
## Immunologie médicale

### Inflammation et maladies inflammatoires

- Introduction: Présentation de l'équipe « Allergologie et Immunologie Clinique Lyon-Sud »
- Histoire naturelle des maladies inflammatoires
- Inflammation et maladies
- Système immunitaire et lymphatique
- Immunité en action : réponse immune anti-infectieuse
- Les sous-populations de lymphocytes T CD4 et CD8
- Hypersensibilité allergique et non allergique
- Maladies allergiques atopiques et non atopiques



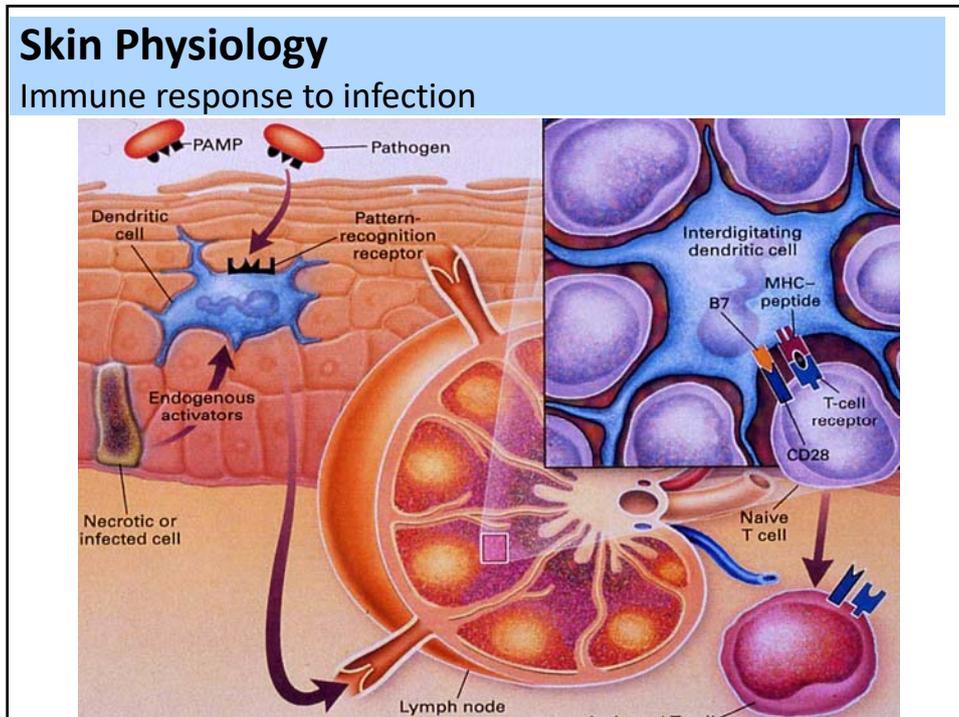
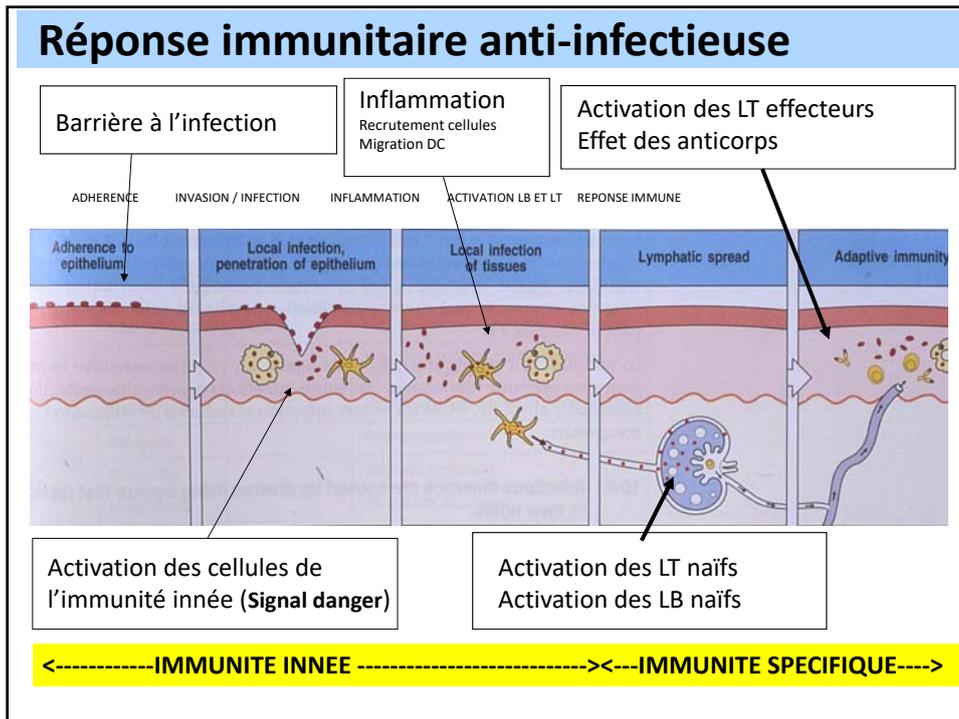




## Impétigo

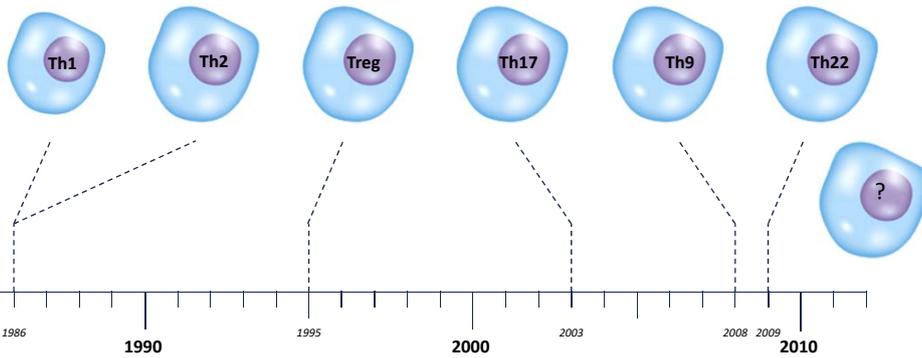
Infection bactérienne  
Staphylocoque





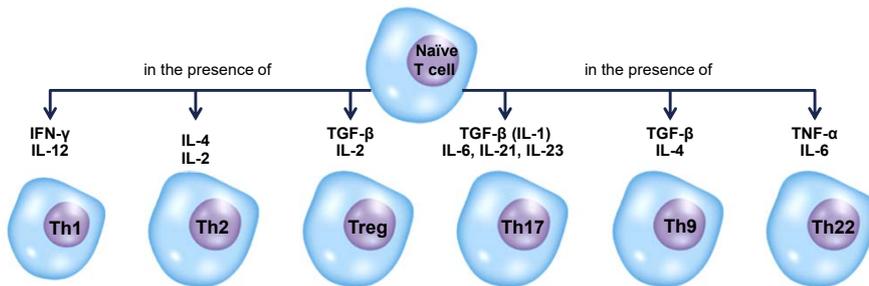
## Many CD4<sup>+</sup> T cell subtypes

1986	Th1 vs Th2 model	Mosmann TR, et al. <i>J Immunol.</i> 1986;136(7):2348–57.
1995	Regulatory T cells*	Sakaguchi S, et al. <i>J Immunol.</i> 1995;155(3):1151–64.
2003	Th17	Aggarwal S, et al. <i>J Biol Chem.</i> 2003;278(3):1910–4.
2008	Th9	Veldhoen M, et al. <i>Nat Immunol.</i> 2008;9(12):1341–6.
2009	Th22	Eyerich S, et al. <i>J Clin Invest.</i> 2009;119(12):3573–85.



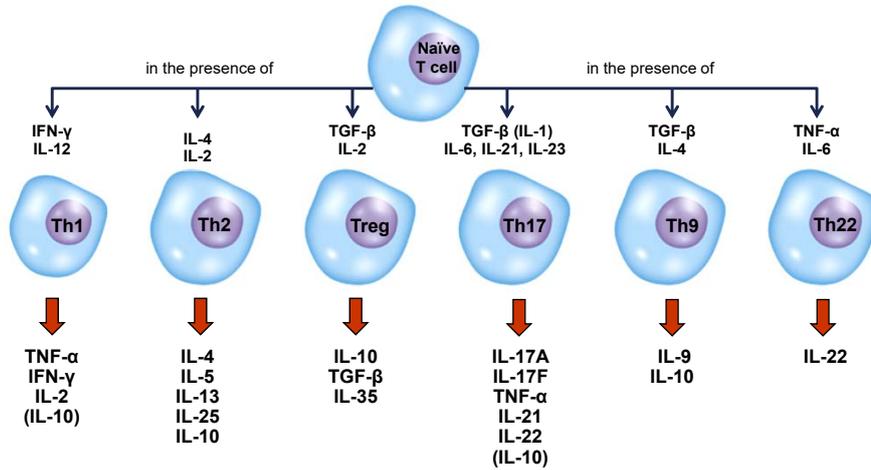
\*\*Suppressor cells\* had been described in the late 1970s, but only identification of CD25\* enabled description

## CD4<sup>+</sup> T cell populations develop from naïve T cells



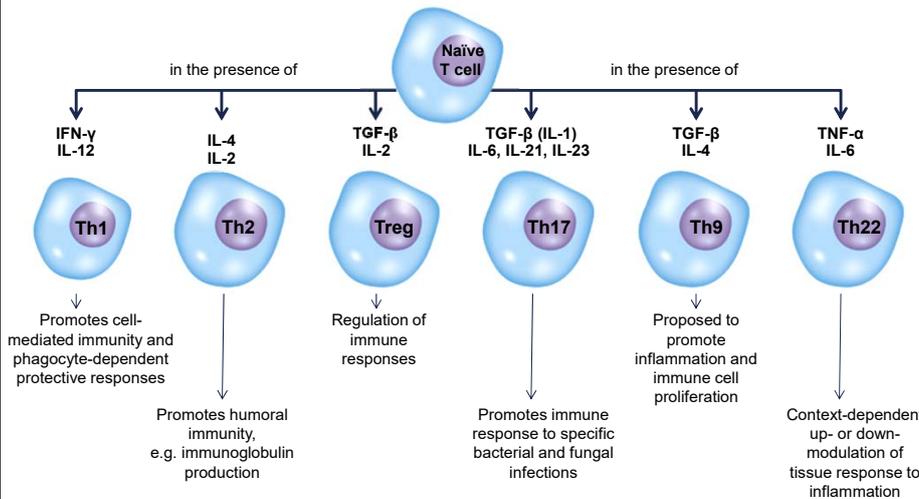
Duhen T, et al. *Nat Immunol.* 2009;10(8):857–63. Wong MT, et al. *Immunol Cell Biol.* 2010;88(6):624–31. Zhu J, Paul WE. *Blood.* 2008;112(5):1557–69.

## Les sous-populations de lymphocytes T sont définies par les cytokines qu'elles produisent



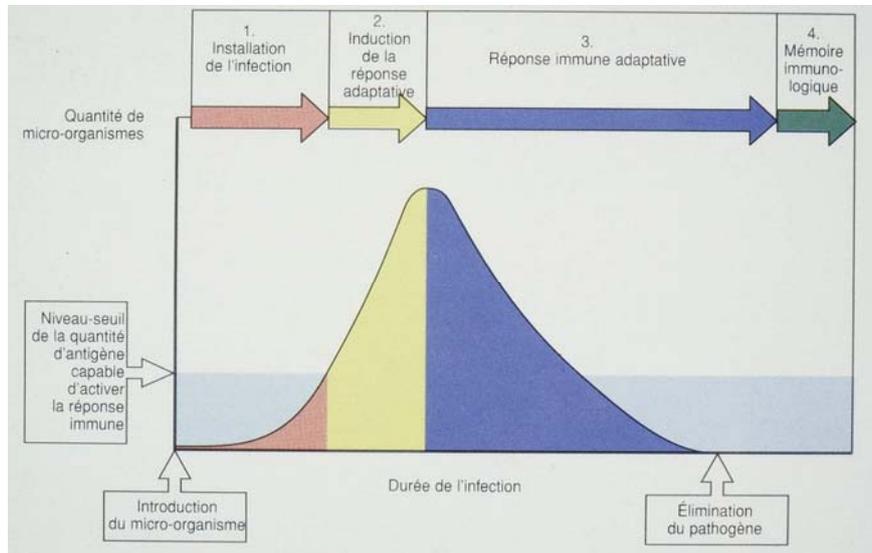
Duhen T, et al. Nat Immunol. 2009;10(8):857-63. Tan C, et al. J Immunol. 2010;185(11):6795-801. Zhu J, Paul WE. Blood. 2008;112(5):1557-69.

## Fonctions physiologiques (anti-infectieuse et cicatrisation) des cytokines lymphocytaires T

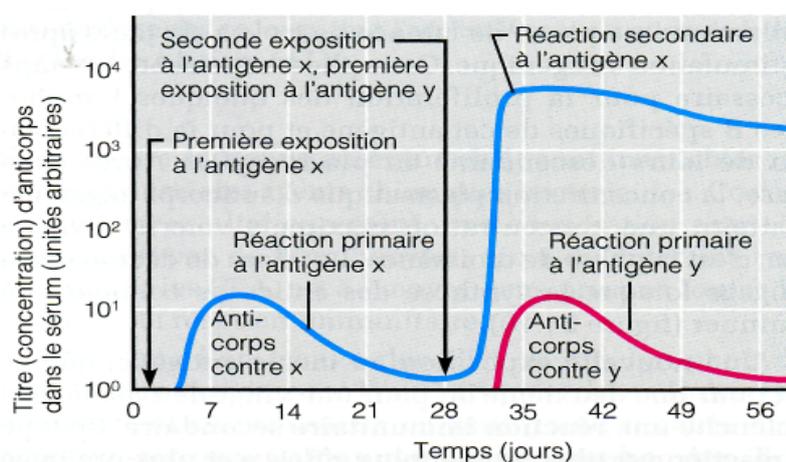


Crome SQ, et al. Clin Exp Immunol. 2010;159(2):109-19. Sakaguchi S, et al. J Immunol. 1995;155(3):1151-64. Goswami R, et al. J Immunol. 2012;188(3):968-75. Sanjabi S, et al. Curr Opin Pharmacol. 2009;9(4):447-53.

## Infection et réponse immune spécifique

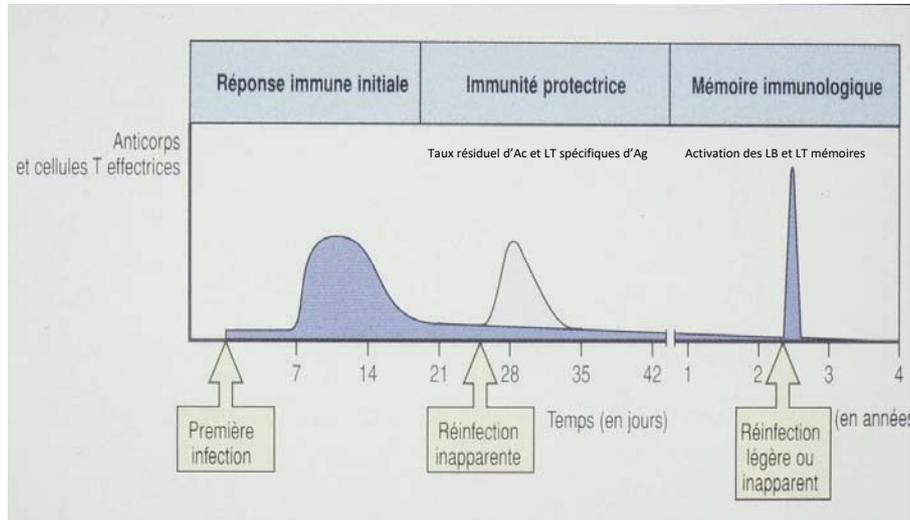


## Réponse immunitaire spécifique primaire et secondaire



**FIGURE 10 Réactions humorales primaire et secondaire.** La courbe bleue du diagramme représente les réactions primaire et secondaire à l'antigène x. Dans la réaction primaire, un laps de temps de quatre jours s'écoule, au terme duquel on observe une augmentation graduelle suivie d'une diminution assez rapide de la concentration des anticorps dans le sang. Une seconde exposition à l'antigène x au jour 28 provoque, après un court laps de temps, une réaction secondaire qui est non seulement plus rapide mais aussi plus intense. Par ailleurs, la concentration d'anticorps demeure élevée pendant une plus longue période. Si une exposition à un autre antigène, l'antigène y, avait également lieu au jour 28, la réaction à cet antigène serait une réaction primaire, et non secondaire, et la courbe du diagramme (en rouge) montrerait un tracé semblable à celui qui représente la réaction primaire à l'antigène x. (La durée des réactions présentées ici est donnée à titre d'exemple seulement. Elle varie énormément d'un antigène à l'autre.)

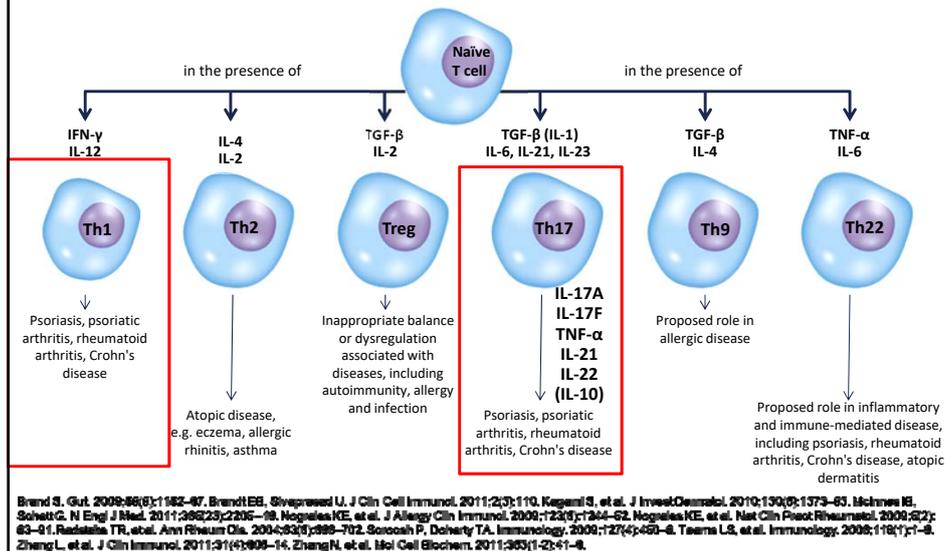
## Réponse immune primaire, secondaire et mémoire immunologique



## Immunologie médicale Inflammation et maladies inflammatoires

- Introduction: Présentation de l'équipe « Allergologie et Immunologie Clinique Lyon-Sud »
- Histoire naturelle des maladies inflammatoires
- Inflammation et maladies
- Système immunitaire et lymphatique
- Immunité en action : réponse immune anti-infectieuse
- Les sous-populations de lymphocytes T CD4 et CD8
- Hypersensibilité allergique et non allergique
- Maladies allergiques atopiques et non atopiques

## Les sous-populations de lymphocytes T Sont responsables de pathologies inflammatoires



## Immunologie médicale Inflammation et maladies inflammatoires

- Introduction: Présentation de l'équipe « Allergologie et Immunologie Clinique Lyon-Sud »
- Histoire naturelle des maladies inflammatoires
- Inflammation et maladies
- Système immunitaire et lymphatique
- Immunité en action : réponse immune anti-infectieuse
- Les sous-populations de lymphocytes T CD4 et CD8
- Hypersensibilité allergique et non allergique
- Maladies allergiques atopiques et non atopiques

# LES HYPERSENSIBILITES

## 1. Définition immunologique

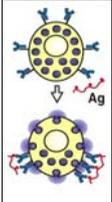
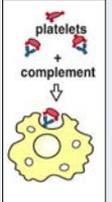
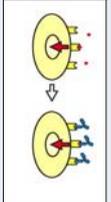
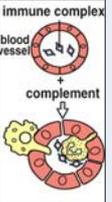
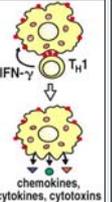
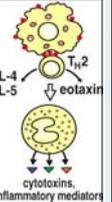
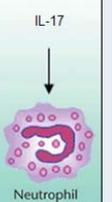
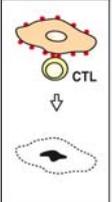
Maladies dues à des effecteurs de l'immunité spécifique

- M inflammatoires chroniques
- M allergiques
- M autoimmunes

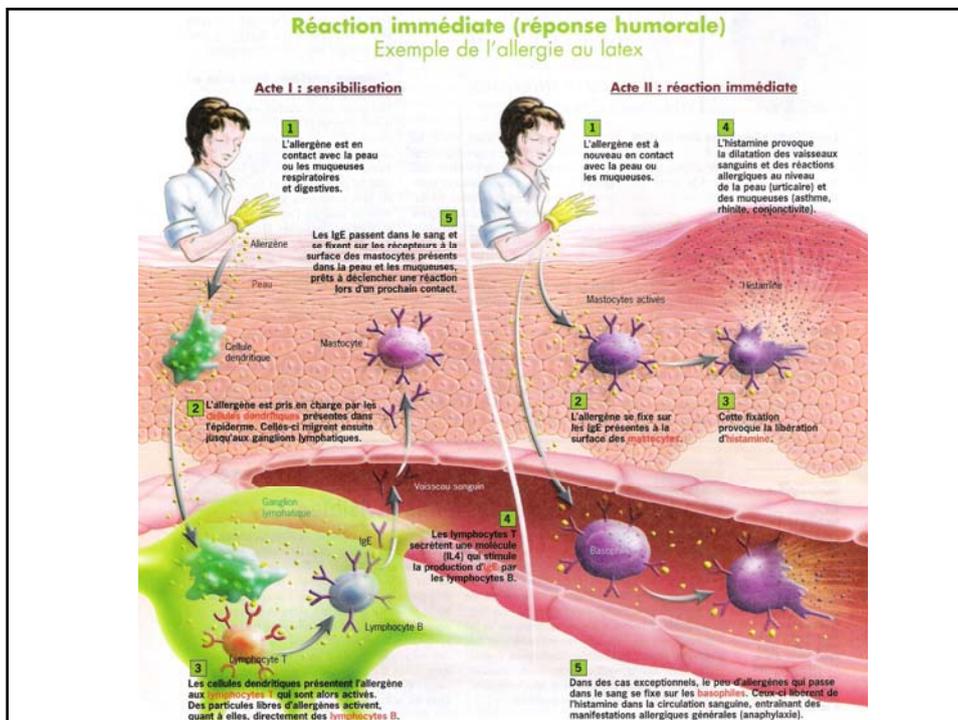
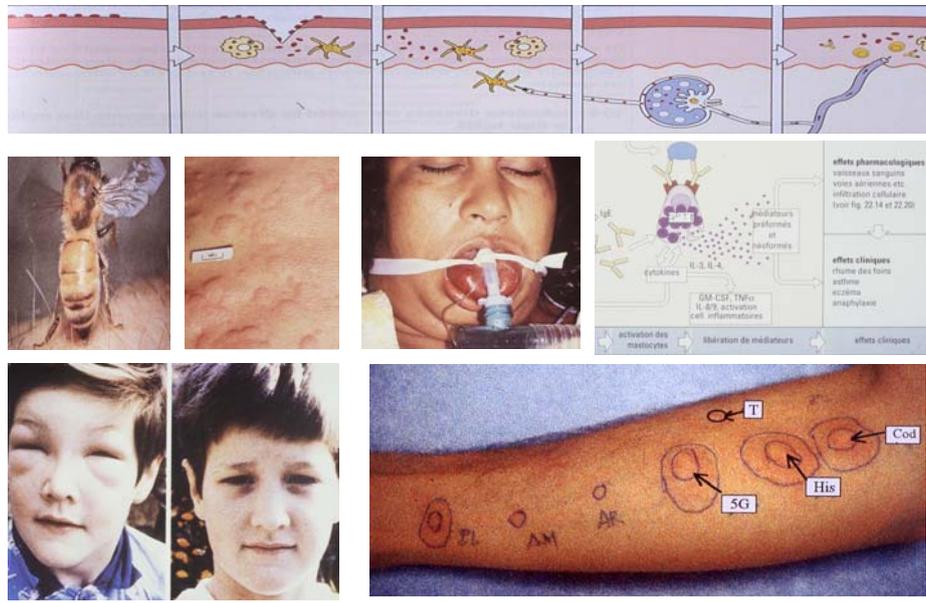
## 2. Définition allergologique

HS allergique: immunité spécifique (aux Ac et/ou LT)

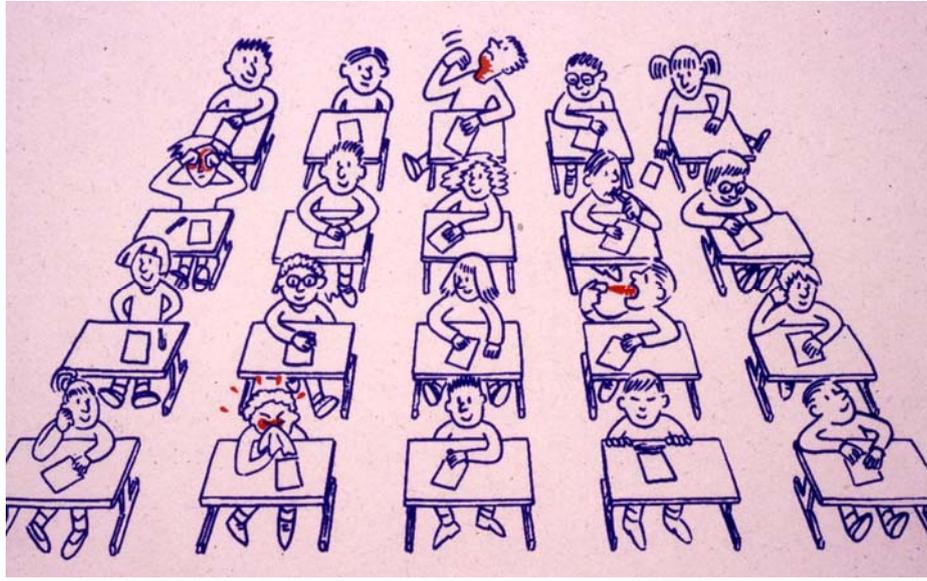
HS non allergique: immunité innée

Classification des hypersensibilités immunologiques Maladies autoimmunes et allergiques							
Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Reaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all. de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

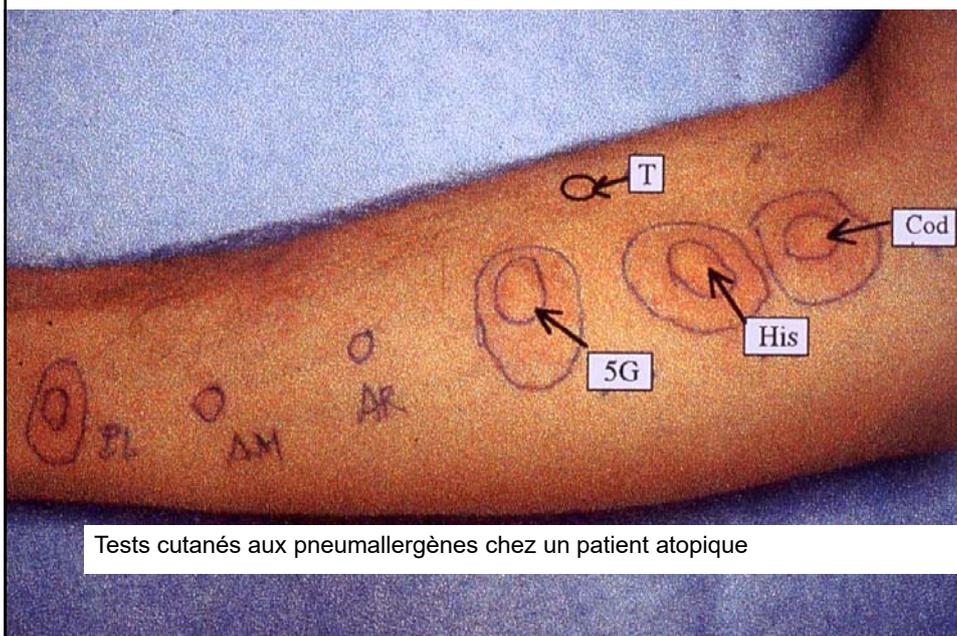
## Hypersensibilité de type I due à des IgE spécifiques ANAPHYLAXIE



## Maladies fréquentes : maladies atopiques



## HSI allergique et non allergique



Tests cutanés aux pneumallergènes chez un patient atopique



**TYPE I HYPERSENSITIVITY**

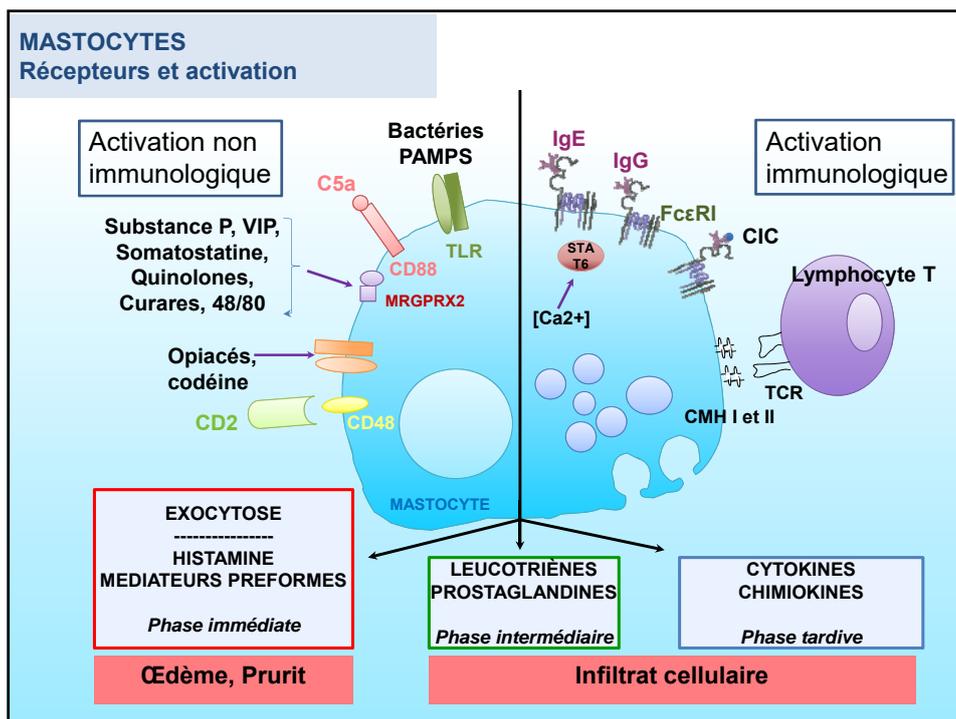
Œdème du derme / Vaisseaux

**Non allergic IHS**

**Allergic IHS**

Mastocytes / Histamine

The composite image illustrates the mechanism of Type I Hypersensitivity. On the left, a clinical photograph shows skin edema. Below it, a histological section of skin shows edema in the dermis. In the center, two electron micrographs (A and B) show mastocytes. Micrograph A shows a non-allergic mastocyte with granules, while micrograph B shows an allergic mastocyte with degranulation. On the right, a diagram shows a mastocyte with IgE antibodies on its surface. An allergen (red wavy line) binds to the antibodies, triggering degranulation and the release of histamine (red wavy line).



## LETTER

12 MARCH 2015 | VOL 519 | NATURE | 237

doi:10.1038/nature14022

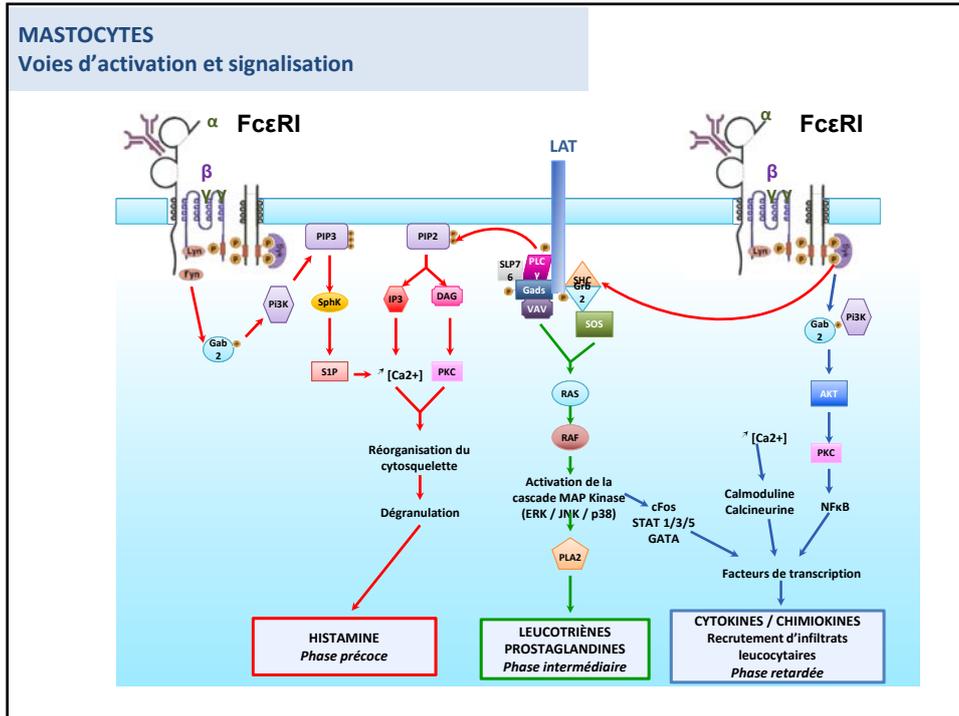
## Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions

Benjamin D. McNeil<sup>1</sup>, Priyanka Pundir<sup>2</sup>, Sonya Meeker<sup>3</sup>, Liang Han<sup>1</sup>, Bradley J. Udem<sup>3</sup>, Marianna Kulka<sup>2,4</sup> & Xinzhong Dong<sup>1,5</sup>

Mast cells are primary effectors in allergic reactions, and may have important roles in disease by secreting histamine and various inflammatory and immunomodulatory substances<sup>1,2</sup>. Although they are classically activated by immunoglobulin (Ig)E antibodies, a unique property of mast cells is their antibody-independent responsiveness to a range of cationic substances, collectively called basic secretagogues, including inflammatory peptides and drugs associated with allergic-type reactions<sup>1,3</sup>. The pathogenic roles of these substances have prompted a decades-long search for their receptor(s). Here we report that basic secretagogues activate mouse mast cells *in vitro* and *in vivo* through a single receptor, Mrgrpb2, the orthologue of the human G-protein-coupled receptor MRGPRX2. Secretagogue-induced histamine release, inflammation and airway contraction are abolished in Mrgrpb2-null mutant mice. Furthermore, we show that most classes of US Food and Drug Administration (FDA)-approved peptidic drugs associated with allergic-type injection-site reactions also activate Mrgrpb2 and MRGPRX2, and that injection-site inflammation is absent in mutant mice. Finally, we determine that Mrgrpb2 and MRGPRX2 are targets of many small-molecule drugs associated with systemic pseudo-allergic, or anaphylactoid, reactions;

we show that drug-induced symptoms of anaphylactoid responses are significantly reduced in knockout mice; and we identify a common chemical motif in several of these molecules that may help predict side effects of other compounds. These discoveries introduce a mouse model to study mast cell activation by basic secretagogues and identify MRGPRX2 as a potential therapeutic target to reduce a subset of drug-induced adverse effects.

Responsiveness to basic secretagogues is conserved among mammals<sup>4</sup> and is also found in birds<sup>5</sup>, indicating an ancient, fundamental role for its mechanism. Many basic secretagogues are endogenous peptides, often linked to inflammation; however, they activate connective tissue mast cells only at high concentrations and independent of their canonical receptors, so another mechanism of stimulation must exist<sup>6</sup>. Several candidate proteins that bind polycationic compounds have been proposed as basic secretagogue receptors<sup>6-9</sup>. Among these, MRGPRX2 has been screened with the most compounds<sup>8,10-14</sup>, and short interfering RNA (siRNA) knockdown studies support at least a partial role for MRGPRX2 in activation by four non-canonical basic secretagogues<sup>11,13</sup>. However, no direct *in vivo* study or knockout model has been employed for any candidate. The investigation of MRGPRX2 in mice is complicated because

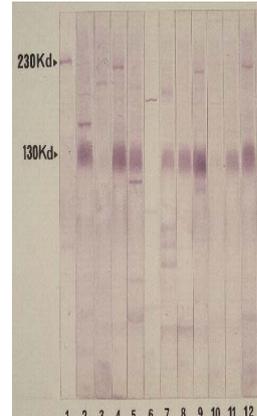
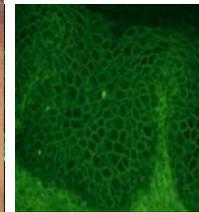
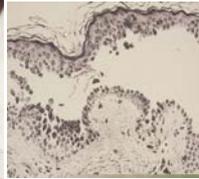
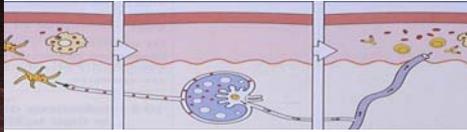


### Classification des hypersensibilités immunologiques

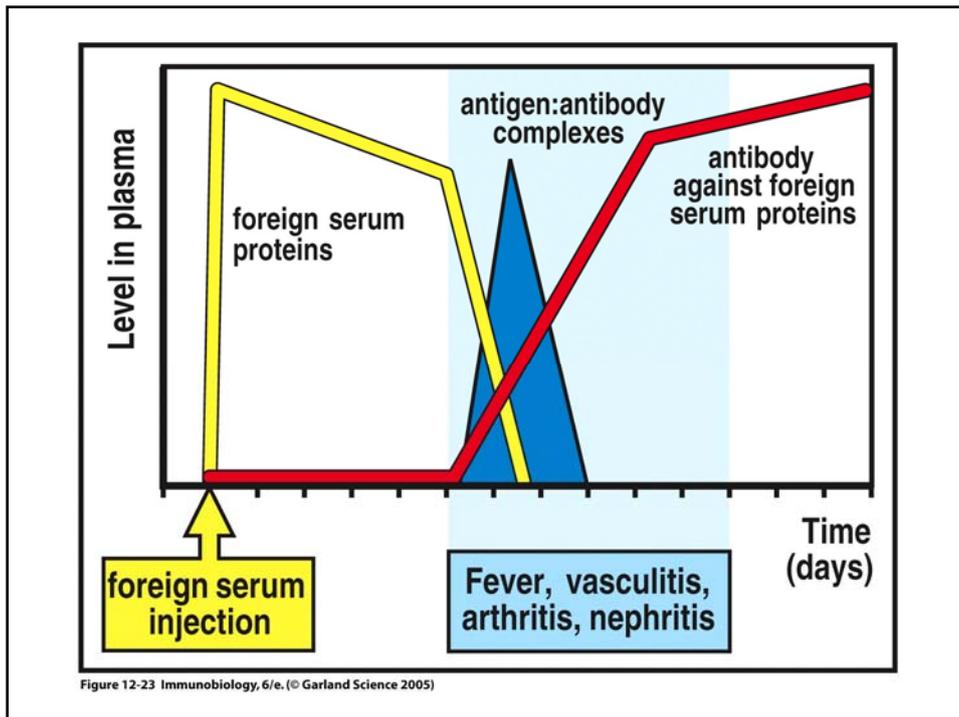
Maladies autoimmunes et allergiques

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels		Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK		Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Reaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroïdite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all. de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

## Hypersensibilité de type II due à des IgG spécifiques PEMPHIGUS



Classification des hypersensibilités immunologiques							
Maladies autoimmunes et allergiques							
Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Reaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommmages tissulaires	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all. de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS



### Hypersensibilité de type III due à des complexes immuns VASCULITES – PURPURA RHUMATOIDE

Type III

dépôt de complexes immuns

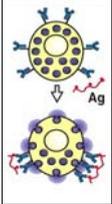
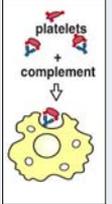
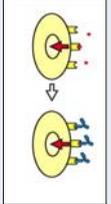
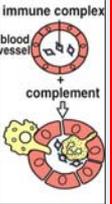
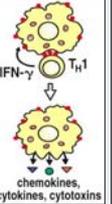
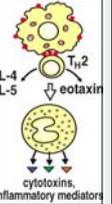
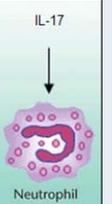
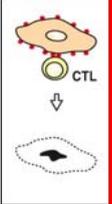
C

tissu

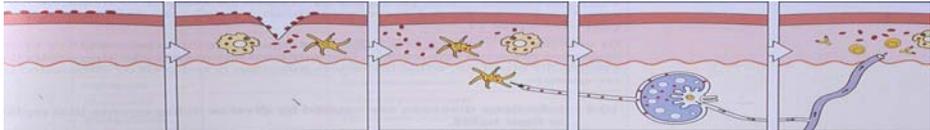
membrane basale

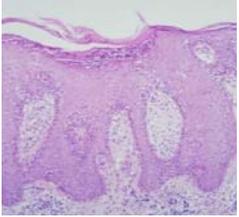
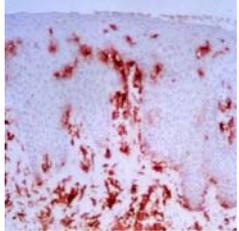
vaisseau sanguin

### Classification des hypersensibilités immunologiques Maladies autoimmunes et allergiques

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble		Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite all. Asthme all. Anaphylaxie	Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite, Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Dommages tissulaires	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Polyarthrite rhumatoïde, Sclérose en plaques, Maladie de Crohn, Infections	Eczéma all. de contact Vitiligo, Pelade
Choc anaphylactique	Cytopénies médicamenteuses		Vascularites	Toxidermies	DRESS		Lyell/SJS

### Hypersensibilité de type IV (HS retardée) due à des LT PSORIASIS




## Hypersensibilité de type IV (HS retardée) due à des LT DERMATITE ATOPIQUE

