

# Département Allergologie et Immunologie Clinique CHU de Lyon



Centre  
international de  
Recherche  
en Infectiologie



## Rapport d'activité 2018

### Sommaire

1. Présentation du département
2. Les membres du département - Organigramme fonctionnel
3. Activités de soins
4. Recherche Expérimentale et Translationnelle
5. Recherche Clinique
6. Allergobiotec
7. Centre Expert Eczéma (CEE) Auvergne Rhône Alpes
8. Enseignements
9. Formations - Congrès
10. Thèmes de recherche
  - a. Eczémas
  - b. Allergie aux médicaments
  - c. Urticaire
  - d. Education thérapeutique
11. Partenaires / Collaborations
12. Publications 2016-2018

### Faits marquants 2017-2018

- Création du DES Allergologie. Le service reçoit les premiers internes en novembre
- Labélisation européenne comme « centre de formation en allergologie » par l'UEMS (union européenne des médecins spécialistes)
- Diplôme ADCare pour l'ensemble des activités d'expertise et de recours sur les Eczémas, sous l'égide de l'EAACI (European Academy of Allergy & Clinical Immunology)

## 1. Présentation du département

Nous sommes heureux, au nom de nos collaborateurs du **Département d'Allergologie et d'Immunologie Clinique** du CHU de Lyon, de vous présenter notre rapport annuel 2018. La rédaction de ce rapport nous permet de nous arrêter quelques instants et de prendre le temps de réfléchir à nos missions et nos projets. **Notre principale mission est l'amélioration des soins aux patients** adultes porteurs de maladies allergiques et inflammatoires chroniques.

### a) Structuration historique du service

Le service s'est structuré en 5 principales étapes :

- ▶ 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 aux médicaments.
- ▶ Création en **2000** du **DESC (Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires) « Allergologie et Immunologie Clinique »**
- ▶ 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
- ▶ Création en **2009** du **service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (CR 36 093)**. Le service collabore étroitement avec deux structures auxquelles sont rattachés la majorité de ses membres : URCL-LS pour la recherche clinique et Inserm U1111-CIRI pour la recherche fondamentale et physiopathologique. Ainsi les malades 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.
- ▶ Création en **2017** du **DES Allergologie**. L'allergologie devient une spécialité médicale et une filière hospitalo-universitaire en Allergologie est en cours de développement.

### b) Composition du département

Le département regroupe plusieurs structures :

- ▶ Le service clinique hospitalier intitulé « Allergologie et Immunologie Clinique » est localisé pavillon 1K dans le Centre Hospitalier Lyon-Sud (Frédéric Bérard, chef de service).
- ▶ L'équipe de recherche INSERM (équipe 17, CIRI-U1111, PI: Jean-François Nicolas et Marc Vocanson), localisée à Gerland, concentre ses travaux sur l'immunologie de l'allergie cutanée et la vaccination (cf. § 5)

- ▶ L'unité de recherche clinique (Lyrec) (responsable : Sophie Gilibert), localisée au sein du service, coordonne les essais cliniques sur les maladies inflammatoires et la vaccinologie (cf. § 6)
- ▶ La biothèque « Allergobiotec » collecte et stocke les échantillons des patients, utilisés par la suite dans des recherches académiques et industrielles (cf. § 7)
- ▶ Le centre expert Eczémas CEE (responsable : Audrey Nosbaum) coordonne au niveau régional AURA la prise en charge des patients. (cf. § 8)

### c) Missions du département

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

- Offrir des soins individualisés de haute qualité (médecine personnalisée) ;
- 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 ;
- Elargir nos connaissances sur le système immunitaire cutané dans nos trois thématiques principales : les allergies aux médicaments et aux aliments et les allergies cutanées.

- ▶ Activité de soins. Le service « Allergologie et Immunologie Clinique » est un centre d'expertise et de recours qui propose une prise en charge de problèmes complexes en allergies aux médicaments, allergies alimentaires et dermatoses inflammatoires chroniques. Un aspect important de l'activité consiste en la réalisation et l'optimisation des protocoles de désensibilisation/induction de tolérance aux médicaments et aux aliments.
- ▶ L'éducation thérapeutique (TPACAP labellisé par l'ARS en 2010 puis en 2015) (responsable Virginie Verdu) est un programme mis en place depuis 2009 pour donner aux patients des outils leur permettant d'être autonomes dans la gestion de leur maladie au quotidien (cf. § 11.5).
- ▶ Interaction avec les associations de patients. Le département organise chaque année les journées « Eczéma » et « Psoriasis » et développe des outils à l'attention des patients.
- ▶ Recherche. Elle 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 de ces pathologies afin d'en améliorer le diagnostic, la prévention et le traitement.
- ▶ Formation à l'immunologie et à l'allergologie. Elle s'adresse aux étudiants en médecine durant leur cursus (Certificat d'Allergologie, Master d'Immunologie médicale), aux internes en médecine (DESC Allergologie et Immunologie Clinique et DES Allergologie) et aux médecins thésés (DU Francophone Allergologie ; Développement Professionnel Continu). Un effort important est dévolu à la transmission des connaissances immunologiques fondamentales

nécessaires à la compréhension des maladies allergiques.

- **Valorisation.** Un des buts du département est de promouvoir le progrès des connaissances sous formes de publications scientifiques et d'outils didactiques à destination de soignants et des patients (cf § XI) ainsi qu'en organisant des congrès scientifiques sur nos thématiques d'expertise.

#### **d) Organisation du département – Gouvernance**

Le département est piloté par Frédéric Bérard et Jean-François Nicolas avec l'aide d'un comité d'organisation et stratégique (COORG) qui regroupe les responsables des différentes structures :

- Service clinique : chef de service, médecins séniors, chef de clinique, cadre infirmière, infirmière de coordination, secrétaire ;
- Lyrec : responsable ;
- INSERM U 1111-CIRI : responsable ;
- CEE : responsable.

Le COORG se réunit une fois/mois pour aborder les questions d'actualité, proposer des projets et prendre des décisions opérationnelles concernant :

- La structuration des objectifs cliniques ;
- L'organisation des collaborations entre les structures ;
- Le développement des activités de recherche;
- L'organisation de congrès, séminaires et journées de formation ;
- Les activités de formation.

## **2. Les membres du département - Organigramme fonctionnel**



Les équipes de soins, d'éducation thérapeutique et de recherche clinique



L'équipe de recherche, INSERM U1111  
Centre international de recherche en Infectiologie(CIRI)

# Département Allergologie et Immunologie Clinique CR 36093 –Pôle activité médecine GHS

Pr F. BERARD - Pr J.-F. NICOLAS

## Allergologie et Immunologie Clinique

**Chefs de service adjoints**  
Dr A. NOSBAUM - Dr F. HACARD

### Secteurs

Hôpital de semaine **UF 36 501**  
Hôpital de Jour **UF 36 408**  
EFA **UF 36 431**  
Consultation **UF 36 730**

### Equipe médicale

Pr F. BERARD, Dr A. BERNEDE  
Dr J.-S. BERNIER, Dr M. BRAIRE,  
Dr M. BOURREL-BOUTAZ  
Dr A. CATELAIN-LAMY  
Dr F. DELCROIX, Dr A. FRAPPAZ,  
Dr F. GODESKY, Dr C. GOUJON,  
Dr S. GRANDE; Dr F. HACARD,  
Pr J.-F. NICOLAS, Dr A. NOSBAUM,  
INTERNES

### Equipe paramédicale

Cadre de Santé **M. BARBET**  
IDE  
**M.N. BOUVEROT** IDE coordination + CEE  
**A. MONTAGNON** IDE coordination + ETP  
**V. VERDU** IDE coordination ETP  
**C. CALVANO, M.C. BERNAY, A. PEQUIGNOT**  
**P. DUBOIS, D. DEMEURE, C. GASPAROUX**  
(V. SANTUS janvier 2019)  
ASD  
**C. SOTON, I. MOISAN, N BONNET,**  
**M. FERROY, F. PICARD-AGENELLE**  
ALH pool PAM  
**D. PATURAL, C. SOLEILLAND, N. RAIMOND**  
**M. NICOLAS, M. GHORAB, M. ALEXIS,**  
**G. JULLIEN, A. KOUIDER**  
Secrétaires  
**L. FABRE** Coordinatrice  
**K. BADAUT**  
**H. PASCUAL**

## Unité de Recherche Clinique LyREC

### Directeur scientifique

Pr J. F. NICOLAS

### Co-directeur scientifique

Pr F. BERARD

### Coordonnateur

D. BOTTIGIOLI

### Secrétariat général

Marilyne FATON

### Chefs de Projets

S. GILBERT  
Dr K. DAHEL

### Attachée de Recherche Clinique

J. PENOT

### Unité Dermo-cosmétique et biométrie cutanée

**A. LAVOIX** (responsable  
général)  
**S. ESCOBESSA** (responsable  
administrative)  
**K. SAGORNY** (chef de projet)  
**E. CORGIE** (chef de projet)  
**S. PONSERO** (TEC)  
**M.J. LECULIER** (TEC)

## Unité de Recherche Clinique Inserm U1111, équipe 17, Centre International de Recherche en Infectiologie

### Responsables

M. VOCANSON / J. F. NICOLAS

### Investigateurs

**P. GAMRADT** **O. HEQUET**  
**A. NOSBAUM** **E. ONO**  
**O. KANAGAWA**

### Equipe technique

**A. GUIRONNET-PAQUET**  
**V. LENIEF**  
**A. MOSNIER**

### Etudiants

**L. LAOUBI** **C. BRAUN**  
**A. VILLANI** **E. BOTOKEKI**

### Médecins

**F. BERARD** **D. JULLIEN**  
**F. HACARD** **B. BEN-SAID**  
**F. DELCROIX**

## Enseignement Universitaire

### DFASM1, 2, 3

Pr F. BERARD  
Dr A. NOSBAUM  
Dr F. DELCROIX

### Module optionnel Allergologie

Pr J. F. NICOLAS

### Master 1 Immunologie et mécanismes physiopathologiques

Pr F. BERARD

### Master 2 Biologie de la Peau

Pr J. F. NICOLAS  
Dr A. NOSBAUM

### DESC Allergologie et Immunologie Clinique

Pr J. F. NICOLAS

### DES Allergologie

Pr J. F. NICOLAS

### FST Allergologie

Dr A. NOSBAUM

### DIU Immunologie et Biothérapies

Dr A. NOSBAUM

### DUFRAL (DU Francophone Allergologie)

Maghreb, Océan Indien, Afrique  
Pr J. F. NICOLAS/ Dr A. NOSBAUM

## Education thérapeutique

Centre ETP **UF 36 851**

### Médecins responsables

Pr F. BERARD  
Dr M. BOURREL-BOUTAZ  
Dr F. HACARD  
Dr A. NOSBAUM

### IDE coordinatrice

V. VERDU

## Maladies professionnelles

**UF 36 306**

### Consultation

Dr A. CATELAIN-LAMY  
Dr E. BOTOKEKY

### 3. Activités de soins

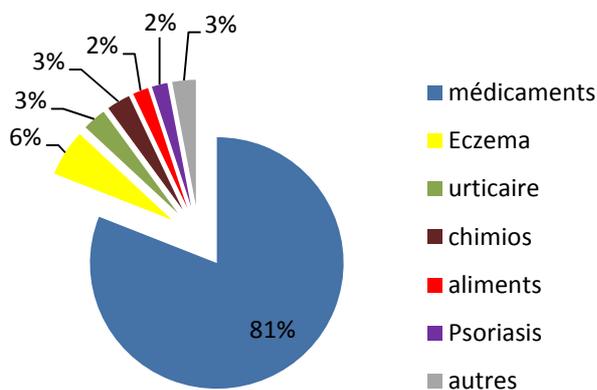
Le service comporte des consultations, un plateau technique lieu d'explorations fonctionnelles, un secteur d'hospitalisation de semaine et d'hospitalisation de jour. Les chiffres d'activité correspondent à 2017.

#### a) Hospitalisation de semaine

L'unité d'hospitalisation de semaine (HDS ; UF 36501) de 10 lits pour les explorations allergologiques traditionnelles et les inductions de tolérance, 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 Allergologie et un interne DES de Médecine Générale inscrit au DESC d'Allergologie. L'unité de semaine réalise principalement des explorations immuno-allergologiques chez des patients dont l'hospitalisation est programmée. 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 dont les chimiothérapies et aux aliments.

En 2017 nous avons pris en charge 971 patients en hospitalisation de semaine. Nous avons légèrement augmenté notre DMS (1.56 en 2016 vs 1.68 en 2017) et le taux d'occupation se maintient.

#### HDS allergologie et Immunologie Clinique en 2017



Répartition des pathologies vues en Hôpital de Semaine en 2017

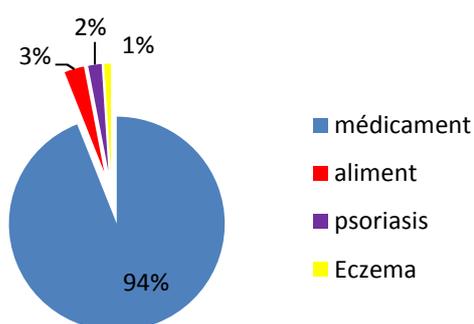
2017	objectif	Réalisé
janv	71	87
fév	63	71
mars	89	108
avril	64	71
mai	66	96
juin	65	87
juillet	61	80
août	27	30
sept	73	94
oct	65	105
nov	70	77
déc	50	65
Total	764	971

#### En résumé :

- C'est l'allergie aux médicaments qui est notre activité principale en hospitalisation de semaine
- Parmi ces malades nous avons réalisé **24** chimiothérapies chez des allergiques (induction de tolérance)

## b) Hospitalisation de jour

L'unité d'hospitalisation de jour (HDJ ; UF 36408) comporte 4 places qui peuvent accueillir jusqu'à 7 patients par jour. L'HDJ est sous la responsabilité du chef de clinique qui encadre le travail d'un interne. A côté des explorations allergologiques de patients ayant présenté des allergies sévères médicamenteuses et alimentaires, nous y réalisons l'administration d'immunobiologiques par voie intraveineuse pour le traitement des patients porteurs de dermatoses inflammatoires sévères. Le schéma ci-dessous montre la répartition des pathologies vues en HDJ en 2017.



Répartition des pathologies vues en  
Hôpital de jour en 2017

HDJ Allergologie et Immunologie Clinique  
2017

2017	Objectif	Réalisé
Janv	91	117
Fév	76	73
Mars	106	128
Avril	89	89
Mai	77	105
Juin	77	131
Juillet	93	115
Août	43	49
Sept	93	118
Oct	88	129
Nov	84	105
Déc	73	91
Total	780	974

### En résumé:

- C'est l'allergie aux médicaments qui est notre activité principale en hôpital de jour. L'allergie alimentaire est la 2<sup>e</sup> raison d'explorations allergologiques en hausse constante depuis plusieurs années. Un dossier d'activité nouvelle (DAN) a été déposé en 2018 dans le but d'augmenter le nombre de place de jour afin de répondre à la demande de bilans alimentaires.
- Nous avons réalisé en 2017 un dépassement des objectifs d'activité en hospitalisation de jour de près de 25%

## c) Consultations et Plateau technique

Nous avons réalisé en 2017 : 4654 consultations externes (UF 36730) et 50 soins ambulatoires spécialisés sur le plateau technique EFA (UF 36431), dont la réalisation des batteries de tests cutanés.

### En résumé pour l'activité ambulatoire en 2017 :

- **L'allergie aux médicaments** est notre activité principale de consultation
- **L'allergie alimentaire** donne lieu à de nombreuses hospitalisations de jour. Le délai d'attente pour un RDV de consultation est actuellement de plus de 6 mois sur la thématique.
- **Les maladies inflammatoires et allergiques cutanées** (eczémas, urticaire et psoriasis) représentent le reste des consultations.

## 4. Recherche Expérimentale et Translationnelle

Nos travaux de recherche expérimentale se déroulent dans le Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI-INSERM U1111), localisée sur le site de Gerland et faisant partie du campus Biosciences Lyon- Sud/Gerland

### a) Thématique

Notre thématique 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 :

- Les chimiques organiques en contact avec la peau à l'origine des eczémas;
- Les pneumallergènes (poussière de maison par exemple) à l'origine de l'eczéma atopique ;
- Les médicaments à l'origine des allergies et des toxidermies.

### b) Objectifs

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.

#### Composition de l'équipe

CO-RESPONSABLES	NICOLAS Jean François VOCANSON Marc
INVESTIGATEURS	NOSBAUM Audrey HEQUET Olivier GAMRADT Pia ONO Emi
RECHERCHE CLINIQUE	BERARD Frédéric BEN-SAID Benoit HACARD Florence DELCROIX Fanny JULLIEN Denis
EQUIPE TECHNIQUE	LENIEF Vanina GUIRONNET-PAQUET Aurélie MOSNIER Amandine
ETUDIANTS	VILLANI Axel LAOUBI Léo BRAUN Camille BOTOKEKI Elsa

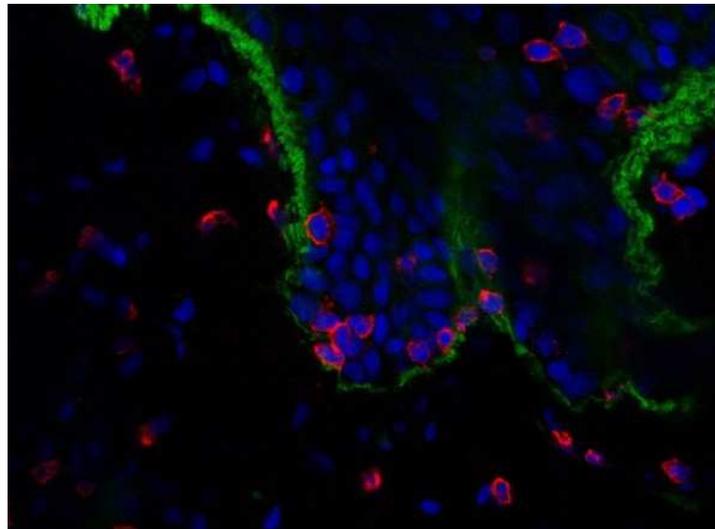
### c) Résultats

Nos résultats majeurs des dernières années sont les suivants :

- **Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTLs) sont les effecteurs principaux des eczémas et des toxidermies.** 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 (Treg) 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.
- Par ailleurs 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.**



*Lymphocytes T CD8+ marqués par un anticorps anti-CD8 $\alpha$  (rouge), au sein du derme et de l'épiderme d'une peau humaine normale. L'épiderme (en haut) et le derme (en bas) sont séparés par la membrane base épidermique, marquée par un anticorps anti-CD49f (vert). Les noyaux des cellules cutanées apparaissent en bleu (marquage DAPI) (photo P. Gamradt)*

Pour plus d'informations sur les méthodes que nous utilisons et sur les axes actuels de nos recherches : <http://ciri.inserm.fr/les-equipes/toutes-nos-equipes/immunologie-de-lallergie-cutanee-et-vaccination/themes-de-recherches/>

## 5. Recherche Clinique

Nos travaux de recherche clinique s'effectuent grâce à la structure de recherche clinique créée en 2001 par Catherine GOUJON et Jean-François NICOLAS (UF 36768), située dans le service d'allergologie et d'immunologie clinique du CHLS. L'autorisation de lieu de recherche clinique délivrée par l'ARS a été obtenue en 2001 et renouvelée en janvier 2014. Sont notamment

autorisés: les essais cliniques portant sur les médicaments (phases I à IV), les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, les compléments alimentaires, les recherches physiopathologiques, les essais sur sujets sains ou malades.

L'organisation à but non lucratif "**LyREC**" en assure la gestion financière totalement autonome.

Les activités de l'Unité de Recherche Clinique LyREC consistent en la **conception de projets et/ou leur réalisation** (inclusion et prise en charge des patients ou volontaires sains). La valorisation des résultats est également une préoccupation permanente.

### a) Historiquement

Les principaux travaux de recherche de l'Unité de Recherche Clinique concernent : physiologie cutanée et compréhension des mécanismes inflammatoires et allergiques, traitement des dermatoses inflammatoires chroniques (dermatite atopique, psoriasis, urticaire..), vaccination cutanée (intradermique, épicutanée, transcutanée). L'Unité de Recherche Clinique a notamment coordonné la totalité des essais cliniques de 3 programmes labellisés par Lyon Biopôle et financés sur FUI (développement d'un dispositif de vaccination intradermique).

### b) Evolutions opérées

Si les thématiques historiques de l'association de recherche clinique occupent toujours une place très importante, ces dernières années ont été marquées par de multiples évolutions impulsées par une volonté forte d'ouverture et de diversification.

- ▶ De nouveaux membres de l'association de recherche clinique ont été intégrés en 2015. Plus particulièrement, les investigateurs du service de Rhumatologie Lyon Sud développent considérablement leurs activités de recherche clinique avec notamment l'inclusion d'une trentaine de patients dans 4 études cliniques à promotion industrielle depuis le dernier trimestre 2017. LyREC apporte également son soutien pour la rédaction et/ou la soumission de protocoles de recherche translationnelle ou de PHRC.
  
- ▶ Développement d'une activité de recherche clinique en dermo-cosmétique et biométrie cutanée. Cette activité commencée en 2016 a mené à l'ouverture, début 2018, d'un centre localisé à Tassin, spécialisé dans la biométrie cutanée. Le développement de ce centre s'articule autour de 3 axes de différenciation :
  - des méthodes innovantes pour objectiver l'efficacité de dispositifs médicaux, cosmétiques et médicaments
  - l'export de compétences techniques à l'international
  - de nouvelles applications du laser en dermatologie

### **c) Projets pour 2018**

- ▶ Développement du système qualité et demande de renouvellement de l'autorisation de lieu de recherche (arrivant à échéance début 2019)
- ▶ Poursuite de la démarche globale d'ouverture de LyREC à d'autres services hospitaliers
- ▶ Recrutement d'un coordonnateur du programme collaboratif d'immunodermatologie « OPTI-DERM ». Ce programme lancé en 2015 vise à optimiser la prise en charge des dermatoses inflammatoires chroniques au moyen de différentes actions menées en collaboration avec le Service d'Allergologie et Immunologie Clinique du Groupement Hospitalier Sud :
  - Mise en place d'un groupe de travail ville – hôpital pour améliorer la coordination des soins et le parcours des patients ;
  - Actions de formation / information à destination des professionnels de santé libéraux (pharmaciens, médecins généralistes et spécialistes) ;
  - Maintien d'une Education Thérapeutique dans le psoriasis (programme labellisé par l'ARS), complétant ainsi les programmes déjà en place dans la Dermite Atopique et l'Urticaire (TPACAP);
  - Programmation et animation de journées annuelles d'Information à destination des patients (Eczéma – Psoriasis);
  - Enrichissement et exploitation d'une base de données Patients avec le double objectif d'augmenter le potentiel de recrutement dans les essais cliniques et de disposer d'un outil de suivi longitudinal des patients (études épidémiologiques et pharmaco épidémiologiques à visée de publications)

### **d) Equipe**

L'équipe est constituée de personnel permanent et de collaborateurs réguliers dédiés à la recherche clinique:

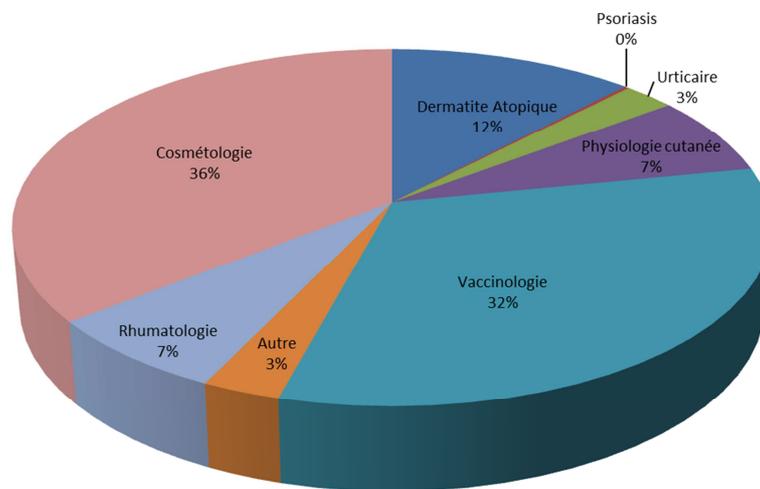
- Médecins investigateurs collaborateurs (dermatologue et généralistes),
- 1 coordinateur
- 1 responsable de l'activité cosmétologie et bio-métrie cutanée
- 4 chefs de projets
- 3 Attachés de Recherche Clinique/ Techniciens d'Etude Clinique
- 1 responsable administrative
- 1 assistante administrative

L'ensemble du personnel est financé par l'association LyREC.

### **e) Bilan chiffré sur la période 2016-2017**

Depuis sa création, l'Unité de Recherche Clinique a été impliquée dans plus de 200 projets de

recherche clinique pour lesquels plus de 3500 patients ou volontaires sains ont été inclus. Sur la période 2016-2017, plus de 450 patients ou volontaires sains ont été inclus dans des études cliniques menées par LyREC.



Répartition des thématiques des études menées au sein de l'Unité de Recherche clinique LyREC

## 6. Allergobiotec

### a) Présentation

Allergobiotec est une UF 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'Immunologie Clinique et Allergologie, les services impliqués dans le réseau du centre de référence sur l'allergie aux médicaments, l'unité de recherche clinique Lyrec et l'équipe Inserm U1111-CIRI. 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°C ou en azote liquide.

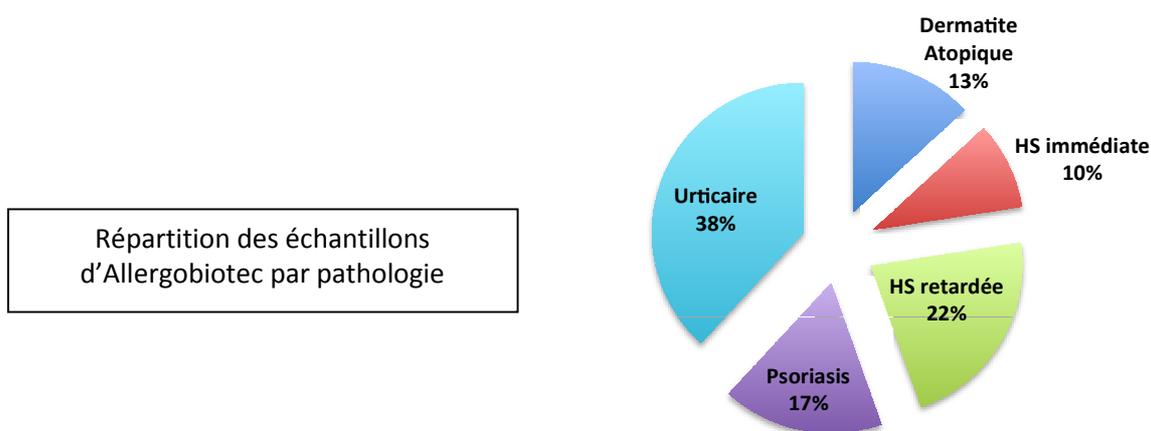
### b) Bilan d'activité au 31-12-2017

Après 10 ans d'existence, 1761 sujets ont été inclus dans la base de l'Allergobiotec

► Répartition des échantillons par pathologie

Allergobiotec comporte 4 collections:

- Dermatite Atopique (échantillons provenant de patients atteints de dermatite atopique)
- Hypersensibilité (HS) immédiate (échantillons provenant de patients ayant développés une réaction allergique immédiate durant un traitement médicamenteux)
- Hypersensibilité (HS) retardée (échantillons provenant de patients ayant développés une réaction allergique retardée durant un traitement médicamenteux).
- Psoriasis (échantillons provenant de patients atteints de psoriasis)
- Urticaire (échantillons provenant de patients atteints d'urticaire)



► Etat des inclusions au 31-12-2017

Au 31 décembre 2017, l'Allergobiotec comprend 6389 échantillons réparti comme suit : 3055 échantillons de sang (PBMCs congelés 10%DMSO), 2943 échantillons de sérum et 333 biopsies ou prélèvements cutanés.

Collection	Nombre de sujets	Nombre total d'échantillons	Nombre échantillons de PBMCs	Nombre échantillons de sérum	Nombre échantillons de prélèvements cutanés
<b>Dermatite Atopique</b>	231	1533	935	498	94
<b>HS immédiate</b>	166	587	205	381	0
<b>HS retardée</b>	388	2226	921	1026	239
<b>Psoriasis</b>	304	1169	929	229	0
<b>Urticaire</b>	672	874	65	809	0
<b>Total</b>	1761	6389	3055	2943	333

## 7. Centre Expert Eczéma (CEE) Auvergne Rhône Alpes

Le CEE existe depuis 2015 et est coordonné par le Dr Audrey NOSBAUM. Il a pour but d'améliorer la prise en charge des eczémats (eczéma de contact, dermatite atopique, eczéma des mains) sur la région Auvergne Rhône-Alpes en impliquant plusieurs CHU et CH : Lyon, Saint-Etienne, Clermont-Ferrand, Grenoble, Annecy et Valence.

Le CEE regroupe :

- ▶ Un réseau collaboratif multidisciplinaire de médecins experts et de paramédicaux impliqués dans la prise en charge des eczémas dans la région Auvergne Rhône-Alpes (les CHU Lyon, Saint-Etienne, Clermont-Ferrand et Grenoble, les CH Annecy et Valence). Le réseau CEE se réunit tous les deux mois au CH Lyon-Sud. Ses missions sont :
  - Homogénéiser les outils d'exploration (batteries des patchs tests)
  - Favoriser la recherche clinique. Le CEE a ainsi permis l'inclusion de 40 patients porteurs d'eczéma de contact, pour l'étude TISA (New Tools for the in Vitro Diagnosis of Skin Allergy) en 2017.
  - Echanger autour de dossiers d'eczéma difficiles.
- ▶ Depuis 2017, une plateforme d'exploration des eczémas de contact a été structurée dans le service d'Allergologie et Immunologie Clinique du Centre Hospitalier Lyon-Sud. Cette plateforme combine des consultations spécialisées à la réalisation des tests épicutanés et leurs lectures. Ainsi, en 2017, 184 patients ont été pris en charge par le CEE du Centre Hospitalier Lyon-Sud.
- ▶ Depuis 2018, regroupement de la Dermato-allergologie de contact du CHU de Lyon dans le service. Ceci a été la conséquence du départ à la retraite du Dr Dominique Vital-Durand qui était PH contractuel dans le service de Dermatologie du GHC.

## 8. Enseignements

Les enseignants-chercheurs, les médecins, les scientifiques et les soignants du département sont fortement investis dans l'enseignement universitaire et post-universitaire (étudiants en médecine, en science, aux internes, aux médecins, pharmaciens, vétérinaire et autres professionnels de santé) ainsi que celui destiné aux patients et au grand public. Le total des heures pour l'ensemble des intervenants du département est supérieur à 400h/an.

Nous ne listons ci-dessous que les enseignements pour lesquels un membre du département est responsable ou organisateur/coordonnateur.

Pour plus de détails : <http://allergo.lyon.inserm.fr/enseignement.htm>

### a) Accréditation UEMS

Le département a reçu en décembre 2018 l'accréditation de l'Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS), sous l'égide de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology, pour la qualité de la formation en allergologie.

### b) Enseignement au cours des études médicales

#### Responsables d'enseignement (Université Lyon1)

- Immunologie aux 4<sup>o</sup> années de médecine DFASM 1 (F. Bérard, A. Nosbaum)
- Mécanismes immunitaires des maladies en 5<sup>o</sup> année de médecine DFASM2 (A. Nosbaum)
- Certificat optionnel d'Allergologie (JF Nicolas)
- DESC Allergologie et Immunologie Clinique (JF Nicolas)

- DES Allergologie (JF Nicolas)
- FST Allergologie (A. Nosbaum)
- Master 1 Immunologie et mécanismes immunopathologiques (F. Bérard)
- Master 2 Biologie de la Peau (JF Nicolas, A. Nosbaum)

### c) Enseignement postuniversitaire

- ▶ DUFRAL. C'est un diplôme universitaire francophone d'allergologie qui s'adresse aux médecins des pays de l'océan indien et d'Afrique sub-saharienne, ainsi que du Maghreb, désireux d'acquérir une compétence en allergologie. Il est organisé par l'Université Lyon 1 et Paul Sabatier (Toulouse).
  - Le DUFRAL Océanie Océan Indien existe depuis 2013 :  
<http://allergo.lyon.inserm.fr/DIUFRAL.htm>
  - Le DUFRAL Maghreb a été mis en place en 2017 :  
[http://allergo.lyon.inserm.fr/DUFRAL\\_Maghreb.htm](http://allergo.lyon.inserm.fr/DUFRAL_Maghreb.htm)
- ▶ Les personnels du département participent à de nombreux enseignements postuniversitaires organisés par les HCL, les Universités françaises, l'INSERM et les sociétés savantes (Société Française d'Immunologie, Société Française de Dermatologie, Société Française d'Allergologie).

## 9. Formations – Congrès

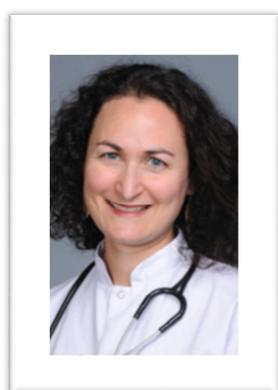
Le département organise chaque année de nombreuses formations sous forme de congrès, séminaires ou journées. Ces formations s'adressent aussi bien aux médecins et personnels de santé publique et privée, qu'aux scientifiques, aux associations de patients, aux patients et plus généralement au grand public.

- **Les Séminaires AllergoLyon** : Ils ont lieu tous les deux ans (2 ou 3 jours) et sont organisés en journées thématiques : immunodermatologie, allergie aux médicaments, urticaire et eczéma. La moitié des conférences sont réalisées en anglais par des orateurs étrangers.
- **Journée Eczéma Auvergne-Rhône-Alpes** : Cette journée pour les patients, leur entourage et les soignants est organisée chaque année avec l'aide du Centre Expert Eczéma et de l'association Française de l'Eczéma.
- **Journée mondiale des maladies** : Le service participe chaque année aux journées organisées par les associations de patients concernant : le psoriasis, la dermatite atopique, l'urticaire chronique, 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.
- **Les Vallières** : Journée de formation interne annuelle du département, regroupant personnel médical, para-médical, scientifique, pharmacien, de recherche clinique pour faire le bilan des activités du département.

- **Colloques du service clinique** : Ils sont mensuels et abordent les thématiques d'expertise du service.
- **Réunion de laboratoire de l'équipe INSERM** : Elles sont hebdomadaires et les différents étudiants et chercheurs présentent régulièrement l'avancée de leurs travaux.
- **Réunions bibliographiques pour les internes et médecins du service** : mis en place depuis novembre 2015, ils ont lieu tous les jeudis après-midi de 16h à 18h.
- **Site web AllergoLyon** : Le département 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>

## 10. Thèmes de recherche : IMMUNO-ALLERGO-DERMATO

### a) Eczémas



**Audrey NOSBAUM**  
M.D., Ph.D



**Marc VOCANSON**  
Ph.D

L'eczéma est un symptôme clinique commun à plusieurs dermatoses inflammatoires comme la dermatite atopique (DA) et l'eczéma de contact, irritatif ou allergique. Il s'agit de la principale cause de consultation dermatologique en France, avant l'acné. Le service d'Allergologie et d'Immunologie clinique prend en charge quotidiennement ces patients, adressés par leur médecin généraliste, dermatologue, allergologue, pédiatre, etc .

#### ► Statistiques

Le nombre de patients souffrant d'eczéma pris en charge en 2017 est en augmentation:

- *consultation* : 700 en 2016, 1122 en 2017.
- *hospitalisation de semaine* : 48 en 2016, 60 en 2017.
- *éducation thérapeutique* : 117 en 2016, 122 en 2017 (enfants et adultes).

#### ► Parcours du patient Eczéma dans le service

Il se structure autour des différentes unités du service:

- consultation, avec des consultations dédiées pour la dermatite atopique, l'eczéma de contact (Consultation Centre Expert eczéma) et l'éducation thérapeutique,
- exploration fonctionnelle allergologique (EFA) pour la réalisation des examens complémentaires et des tests allergologiques lorsqu'ils sont nécessaires,

- hospitalisation de semaine, avec des « Semaines DA » pour les patients modérés à sévères. Ils bénéficient alors d'une prise en charge dermatologique, allergologique, pneumologique, ophtalmologique, et d'éducation thérapeutique.
- programme d'éducation thérapeutique (voir infra)

#### ► Collaborations – Structures support de l'activité

Cette activité clinique, évolutive, est largement connectée à/au:

- *Centre Expert Eczéma (CEE) Auvergne Rhône Alpes*, cordonné par le Dr Audrey NOSBAUM (cf partie 8)
- *Recherche fondamentale CIRI-INSERM U1111*, coordonnée par le Dr Marc VOCANSON, qui travaille sur une meilleure compréhension de la physiopathologie des eczémas ainsi que l'identification de biomarqueurs diagnostiques, thérapeutiques, pronostiques. Des modèles d'eczéma chez la souris sont utilisés dans une approche translationnelle, afin de transférer les résultats chez l'homme.
- *Recherche clinique Lyrec*, coordonnée par Sophie GILIBERT, permettant la réalisation d'études cliniques physiopathologiques et thérapeutiques
- *Allergobiotec* pour la constitution de collections biologiques de prélèvements cutanés et sanguins de patients Eczéma
- *Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) Biothérapie*. Cette RCP regroupe des professionnels de santé de différentes disciplines (dermatologie, allergologie, rhumatologie, gastro-entérologie, médecine interne) dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science. Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient.
- *Groupes de travail dédié aux eczémas*, dans lesquels les médecins du service sont impliqués: groupe Dermato-Allergologie (DAG) et groupe d'éducation thérapeutique (GET) de la Société Française de Dermatologie, Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique (GREAT), Groupe d'Etude et de Recherche en dermato-Allergologie (GERDA-REVIDAL), Société de Recherche en Dermatologie, Académie Européenne de Dermatologie et Vénérologie, International Eczéma Council (IEC).
- *Journée Eczéma Auvergne Rhône Alpes* : cette journée organisée par le service pour les patients, leur entourage et les soignants est organisée chaque année avec l'aide de l'Association Française de l'Eczéma
- *Formations, actions de communication médicale et grand public* (films Youtube, <https://www.youtube.com/watch?v=k24BILHW3HM&t=134s>, facebook.com/immunoallergolyon, articles Le Progrès), *valorisation* de l'activité par la publication d'articles scientifiques.
- *Association Française de l'Eczéma et Fondation Dermatite Atopique*

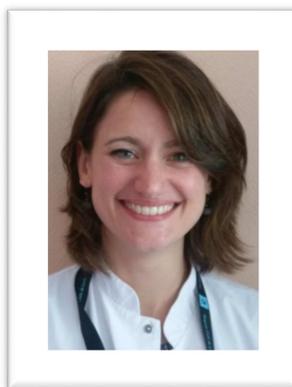
Plus de renseignements sur nos projets actuels : voir en ANNEXE 2 et sur :

- [http://allergo.lyon.inserm.fr/eczema\\_contact.htm](http://allergo.lyon.inserm.fr/eczema_contact.htm)
- [http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatite\\_atopique.htm](http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatite_atopique.htm)

## b) Allergie aux médicaments



**Frédéric BERARD**  
M.D Ph.D



**Florence HACARD**  
M.D



**Marc VOCANSON**  
Ph.D

L'exploration des hypersensibilités immédiates ou retardées aux médicaments est la première activité du service depuis 20 ans. Les réactions aux médicaments sont en effet nombreuses. Mais elles ne sont que rarement allergiques. La réalisation des tests cutanés et les tests de réintroduction permettent de poser un diagnostic et ainsi éviter des évictions abusives et autoriser le traitement le plus adapté pour le patient.

En cas d'allergie confirmée à un médicament indispensable, nous proposons alors une induction de tolérance permettant de redonner la molécule en minimisant le risque de réaction sévère. C'est le cas notamment pour les chimiothérapies, médicaments de biothérapie et certains antibiotiques.

Dans le cadre d'une aide au diagnostic pour des cas cliniques complexes, certains prélèvements de peau ou de sang sont réalisés puis analysés par les chercheurs du CIRI-INSERM U1111 afin d'identifier la présence de biomarqueurs spécifiques d'allergie, à l'aide de tests immunobiologiques (tests de transformation lymphocytaires, RT-qPCR).

Nous travaillons également en étroite collaboration avec le laboratoire d'Immunologie biologique du CHLS comme avec l'unité Inserm U1111-CIRI pour la conception de marqueurs biologiques permettant une aide au diagnostic.

Enfin nous collaborons avec le Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves (Hôpital Edouard Herriot, Docteur Benoît Ben-Saïd), unité antérieurement localisé dans notre service (2009-2017).

Nos travaux sont cliniques, épidémiologiques et immunologiques translationnels. Nos objectifs sont d'étudier la physiopathologie de maladies allergiques sévères telles que les nécrolyses épidermiques toxiques et les DRESS.

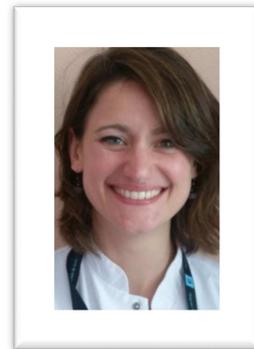
## c) Urticaire



Frédéric AUGÉY  
M.D



Frédéric BERARD  
M.D Ph.D



Florence HACARD  
M.D

L'urticaire est un des motifs de consultation dans notre service les plus fréquents car il est considéré, à tort, comme une maladie allergique. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique méconnue des patients et des médecins et pour laquelle le service est devenu un expert national.

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 département ([http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches\\_patientes/URTICAIRE\\_2010.pdf](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 (cf paragraphe suivant 11-5) 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 (anti-histaminiques) 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, anticorps monoclonal anti-IgE) s'ils acceptent de se soumettre à une surveillance renforcée et à un sevrage en corticothérapie (auto médication fréquente responsable d'une corticodépendance).

### ► 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 2e génération.

### ► Formations

Nous participons régulièrement à des actions de formation médicale dans le cadre général du DPC aux Journées Dermatologiques de Paris (Congrès Annuel de la Société Française de Dermatologie) et au Congrès Francophone d'Allergologie (Congrès annuel de la Société Française d'Allergologie)

## d) Education thérapeutique



Virginie VERDU  
IDE de coordination



L'équipe d'éducation  
thérapeutique



Laure FABRE  
AMA de coordination

Le programme que nous proposons s'intitule « 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 chroniques inflammatoires de la peau suivantes : dermatite atopique (DA), urticaire chronique et psoriasis. Il a été labélisé par l'ARS en 2010 puis renouvelé en 2015.

### ► Objectif

Organisé grâce à l'engagement d'une équipe pluridisciplinaire (médecins dermatologues et allergologues, psychologues, secrétaires, infirmières, aides-soignantes, diététiciennes et aidante experte) formée à l'éducation thérapeutique, son objectif est d'accompagner le patient vers davantage d'autonomie et de responsabilité dans la gestion quotidienne de sa maladie et de son traitement.

### ► Parcours de soin

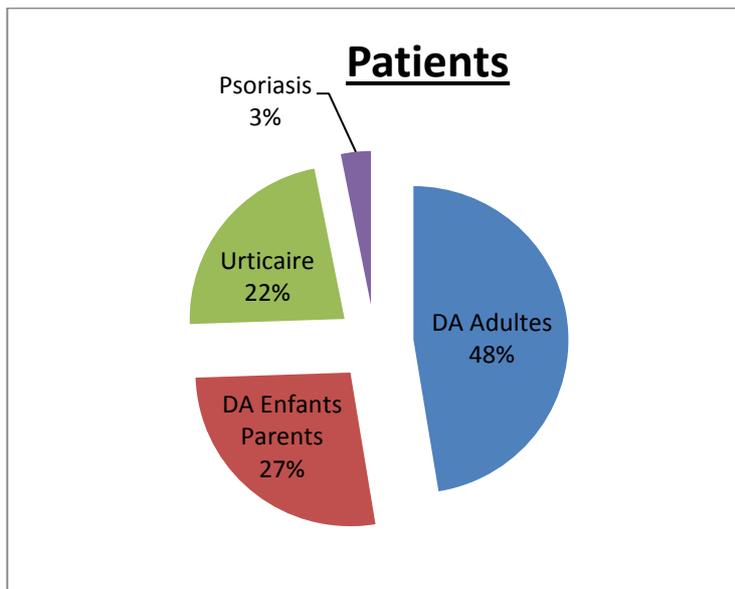
Le patient est adressé par un médecin de ville ou hospitalier, sur courrier, pour prise en charge éducative directement à l'infirmière de coordination. Ce médecin reste en contact avec l'équipe afin de suivre l'évolution de son patient à travers le programme. Un programme éducatif personnalisé, négocié avec le patient, dessine un schéma individuel de prise en charge mêlant séances individuelles et/ou collectives jusqu'à une séance d'évaluation finale.

### ► Valorisation – Conférences – Présentations affichées

L'expertise du service en éducation thérapeutique se retrouve dans les conférences invitées et les congrès auxquels participent régulièrement les soignants depuis 2011, comme en 2017 lors d'une conférence « Patient-soignant partenaire » organisé en partenariat avec la direction des HCL et le CHU de Montréal visant à présenter des expériences emblématiques conduites aux HCL en vue d'intégrer des patients ressources dans le futur projet d'établissement.

### ► Référencement

Le programme TPA CAP collabore étroitement à différents projets avec la FDA (Fondation pour la Dermatite Atopique) et est référencé « Ecole de l'Atopie » au niveau national. Nous avons pour projet une session de formation sur l'attitude éducationnelle auprès des pharmaciens déclinée en E-learning intitulé POP Training (Parcours Officiel du Patient) sur 6 CHU dont celui de Lyon.



Répartition des pathologies dans le programme  
TPA CAP

TPA CAP a pris en charge 202 patients en 2017  
et réalisé 309 consultations individuelles  
d'éducation thérapeutique

### ► Projets accomplis en 2017

- Création et mise en place d'un atelier d'éducation thérapeutique commun au PAM Médecine Lyon-Sud sur les compétences psycho sociales. Cet atelier est transversal et multi pathologie chroniques, regroupant des patients d'immuno allergologie, de Pneumologie (asthme et BPCO) et de Rhumatologie (rhumatismes inflammatoires chroniques).
- Création d'une page Facebook « Mon Eczéma, Mon Quotidien » qui compte actuellement 91 abonnés et qui est alimentée par tous les membres de l'équipe.
- Création et mise en ligne sur YOU TUBE d'un film sur l'habillage (technique de soins lors de poussées modérées à sévères dans la DA) à destination des patients et leur entourage afin de les aider dans la prise en charge de leur traitement et la gestion de leur maladie.
- Mise en ligne sur YOU TUBE d'une Web série « L'eczéma de Lola » à l'initiative du service et en collaboration avec la FDA qui a reçu le prix Argent au Festival de la communication Santé dans la catégorie Communication Médicale. Cette action a permis de sensibiliser les professionnels de santé et le grand public.
- Organisation, sous l'égide de la coordination d'Allergologie des HCL, de la 3ème Journée Eczéma en Rhône Alpes Auvergne. Cette journée à destination des associations de malades, a été réalisée en collaboration avec le Centre Expert ECZEMA Auvergne-Rhône-Alpes et l'Association Française de l'Eczéma.

## 11. Partenaires/collaborations

### ► HCL/INSERM/Université/CNRS/ENS

- L'ensemble de notre activité est réalisée au sein des Hospices Civils de Lyon, de l'Université Lyon1 et du centre de recherche CIRI (INSERM/Université/CNRS/ENS).

### ► Collaborations scientifiques

Gérard Lina, CIRI, Lyon, Bertrand Dubois, Centre de Recherche en Cancérologie, Lyon ; Stefan Martin, Allergy Research Group, Department of Dermatology and Venereology, University Medical Center, Freiburg; Dean Naisbitt, Institute of translational medicine, University Liverpool; Enrico

Maggi, Immunoallergology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, University, Florence ; Andrea Cavani, Laboratory of Molecular and Cell Biology, Istituto Dermopatico del l'Immacolata-IRCCS, Rome; Marc Pallardy, UMR-996 INSERM, Université Paris-Sud11, Châtenay-Malabry ; Marie Baeck, Service de dermatology, Cliniques Universitaires Sain-Luc, Bruxelles ; Elena Rizova, Sanofi, Boston ; Lucie Mondoulet / Vincent Diozhegy, Laboratoire DBV, Montrouge ; Anne-Marie Schmitt, Pierre Fabre Pharmaceuticals, Toulouse ; Hélène Pigeon-Hernandez and Sandrine Bessou-Touya, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. Toulouse ; Matthias Vey / Charles Laroche, IFRA, Bruxelles ; Ichiro Katayama and Hiroyuki Murota, Dermatology department, University, Osaka; Roland Liblau, INSERM-UMR1043, Université Toulouse III, Toulouse ; Janet Maryanski, Unité de thérapie cellulaire et génétique, URE 004, Nice ; When-Hung Chung & Shuen-lu Chung, Taipei; Micheal Rosenblum, Dermatology Department, University of California – San Francisco; Iris Gratz, Division of Allergy and Immunology, University of Salzburg; Daniel Yerly, Department of clinical research, University, Bern.

- ▶ Pôle de compétitivité : Lyonbiopôle
- ▶ Collaborations industrielles : Pierre Fabre/CERPER, Sanofi, Laboratoire DBV, Sigvaris...
- ▶ Sociétés savantes : SFI, SFA, SRD, SFD, EADV, IEC
- ▶ Consortium européens : Cosmetics Europe, IFRA, SIAF Davos Institute
- ▶ Fondations d'entreprise : Fondation Dermatite Atopique /Pierre Fabre, Fondation Bioderma

## 12. Publications 2016-2018

- 1- Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, Ferrier Le Bouedec MC, Cambazard F, Bottiglioli D, Grande S, Dahel K, Bérard F, Rabilloud M, Mercier C, Nicolas JF. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018. 6(2):562-569.
- 2- Viel S, Pescarmona R, Belot A, Nosbaum A, Lombard C, Walzer T, Bérard F. A Case of Type 2 Hypersensitivity to Rasburicase Diagnosed with a Natural Killer Cell Activation Assay. *Front Immunol.* 2018. 29;9:110.
- 3- Castagna J, Nosbaum A, Vial T, Rozieres A, Hacard F, Vocanson M, Pralong P, Chuniaud-Louche C, Nicolas JF, Gouraud A, Bérard F. Drug-induced aseptic meningitis: A possible T-cell-mediated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018, 6(4):1409-1411.
- 4- Hacard F, Martin C, Verdu V, Montagnon A, Augey F, Braire-Bourrel M, Nicolas JF, Nosbaum A. Therapeutic patient education improves knowledge and skills for patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol.* 2018 Dec 10. doi: 10.1684/ejd.2018.3442. [Epub ahead of print]
- 5- Yfanti I, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Methotrexate does not impede the development of contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2018 Mar;78(3):223-224.
- 6- Deschamps T, Nosbaum A, Delcroix F, Vocanson M, Berard F, Nicolas JF. Long-lasting allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone misdiagnosed as atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2018, Dec 10. doi: 10.1684/ejd.2018.3456. [Epub ahead of print].

- 7- Hacard F, Martin C, Verdu V, Montagnon A, Augéy F, Braire-Bourrel M, Nicolas JF, Berard F, Nosbaum A. Therapeutic patient education improves knowledge and skills for patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol*. 2018 Dec 10. doi: 10.1684/ejd.2018.3442.
- 8- Delcasso B, Goujon C, Hacard F, Delcroix F, Grande S, Berard F, Nicolas JF, Nosbaum A. Tolerance of methotrexate in a daily practice cohort of adults with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2018, 28(2):266-267.
- 9- Viel S, Pescarmona R, Belot A, Nosbaum A, Lombard C, Walzer T, Bérard F. A Case of Type 2 Hypersensitivity to Rasburicase Diagnosed with a Natural Killer Cell Activation Assay. *Front Immunol*. 2018, 9:110.
- 10- Delaunay J, Hacard F, Denery-Papini S, Garnier L, Bérard F, Nicolas JF, Nosbaum A. Occupational immediate contact allergy to hydrolysed wheat protein after cosmetic exposure. *Contact Dermatitis*. 2018, 78(4):291-292.
- 11- Perino E, Freymond N, Devouassoux G, Nicolas JF, Berard F. Xolair-induced recurrent anaphylaxis through sensitization to the excipient polysorbate. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. 120(6):664-666.
- 12- Lacour JP, Khemis A, Giordano-Labadie F, Martin L, Staumont-Salle D, Hacard F, Tian H, McBride D, Hollis K, Hunter S, Martin L, Lamirand A, Le Guen S, Balp MM, Berard F. The burden of chronic spontaneous urticaria: unsatisfactory treatment and healthcare resource utilization in France (the ASSURE-CSU study). *Eur J Dermatol*. 2018. 28(6):795-802.
- 13- Martin C, Debarbieux S, Rozières A, Hilger C, Berard F. Wells' syndrome-like reaction following *Argas reflexus* bites. *Eur J Dermatol*. 2018. 28(2):253-254.
- 14- Castela E, Tulic MK, Rozières A, Bourrat E, Nicolas JF, Kanitakis J, Vabres P, Bessis D, Mazereeuw J, Morice-Picard F, Baty D, Berard F, Lacour JP, Passeron T, Chiaverini C. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment. *Br J Dermatol*. 2018 Jun 22. doi: 10.1111/bjd.16897. [Epub ahead of print]
- 15- Pauchard I, Nancey S, Hacard F, Williet N, Roblin X, Moussata D, Bérard F, Flourié B, Boschetti G. Efficacy and Safety of Infliximab Tolerance Induction in Patients with Inflammatory Bowel Diseases who Experienced Acute Infusion Reactions. *Dig Dis*. 2018. 36(6):417-426.
- 16- Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, Pham BN, Maruani A. Chronic spontaneous urticaria in children - a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 May;29(3):303-310.
- 17- Soria A, Du-Thanh A, Amsler E, Raison-Peyron N, Mathelier-Fusade P, Staumont-Sallé D, Hacard F, Boccon-Gibod I, Castela E, Pralong P, Doutre MS, Puymirat E; French Urticaria Group (GUS) of French Dermatological Society. Obesity is not associated with severe chronic urticaria in a French cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):e247-e249.
- 18- Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, Grattan C, Hollis K, Hunter S, Knulst A, Lacour JP, Lynde C, Marsland A, McBride D, Maurer M, Nakonechna A, Ortiz de Frutos J, Reynolds M, Sweeney C, Tian H, Weller K, Wolin D, Balp MM. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018. 73(8):1724-1734.
- 19- Villani AP, Gamradt P, Nosbaum A, Laoubi L, Jullien D, Nicolas JF, Vocanson M. Immune-mediated skin diseases induced by chemicals and drugs. *Curr Opin Toxicol* 2018, 10 :111-116.
- 20- Patra V, Laoubi L, Nicolas JF, Vocanson M, Wolf P. A Perspective on the Interplay of Ultraviolet-Radiation, Skin Microbiome and Skin Resident Memory TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup> Cells. *Front Med (Lausanne)*. 2018. 30;5:166.
- 21- van Vliet E, Kühnl J, Goebel C, Martinozzi-Teissier S, Alépée N, Ashikaga T, Blömeke B, Del Bufalo A, Cluzel M, Corsini E, Delrue N, Desprez B, Gellatly N, Giese C, Gribaldo L, Hoffmann S, Klaric M, Maillere B, Naisbitt D, Pallardy M, Vocanson M, Petersohn D. State-of-the-art and

- new options to assess T cell activation by skin sensitizers: Cosmetics Europe Workshop. *ALTEX*. 2018;35(2):179-192.
- 22- de Montjoye L, Herman A, Nicolas JF, Baeck M. Treatment of chronic spontaneous urticaria: Immunomodulatory approaches. *Clin Immunol*. 2018. 190:53-63.
- 23- Ventre E, Rozières A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, Dombrowicz D, Staels B, Ulmann L, Julia V, Vial E, Jomard A, Hacini-Rachinel F, Nicolas JF, Vocanson M. Ivermectin improves allergic skin inflammation through direct inhibition of T cell activation. *Allergy*. 2017, 72(8):1212-1221.
- 24- Bernard M, Guiraud B, Nicolas JF, Bessou-Touya S, Duplan H, Rozières A, Goujon C, Galliano MF\*, Vocanson M\*. IL-1beta promotes atopic dermatitis phenotype in reconstructed human epidermis. *J Pathol* 2017, 242(2):234-245. \*Equal contributors.
- 25- Kolenda C, Dubost R, Hacard F, Mullet C, Le Quang D, Garnier L, Bienvenu J, Piriou V, Bérard F, Bienvenu F, Viel S. Evaluation of basophil activation test in the management of immediate hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents: a five-year experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. 5(3):846-849.
- 26- Baudouin A, Fargier E, Cerruti A, Dubromel A, Vantard N, Ranchon F, Schwiertz V, Salles G, Souquet PJ, Thomas L, Bérard F, Nancey S, Freyer G, Trillet-Lenoir V, Rioufol C. Evolution of reimbursement of high-cost anticancer drugs: Financial impact within a university hospital. *Bull Cancer*. 2017. 104(6):538-551.
- 27- Vocanson M, Mutez V, Esser PR, Cluzel M, Nosbaum A, Martin SF, Nicolas JF. Contact hypersensitivity: T-cell based assay. *Curr Opin Toxicol* 2017, 5:39-45.
- 28- Ali N, Zirak B, Rodriguez RS, Pauli ML, Truong HA, Lai K, Ahn R, Corbin K, Lowe MM, Scharschmidt TC, Taravati K, Tan MR, Ricardo-Gonzalez RR, Nosbaum A, Bertolini M, Liao W, Nestle FO, Paus R, Cotsarelis G, Abbas AK, Rosenblum MD. Regulatory T Cells in Skin Facilitate Epithelial Stem Cell Differentiation. *Cell*. 2017, 169(6):1119-1129.
- 29- Hoelt P, Confavreux C, Jullien D, Villani AP. Management of psoriatic arthritis among cutaneous psoriasis patients: from pathogenesis to therapy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017. 152(5):458-473.
- 30- Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, Bieber T, Vestergaard C, Brown SJ, Cork MJ, Drucker AM, Eichenfield LF, Foelster-Holst R, Guttman-Yassky E, Nosbaum A, Reynolds NJ, Silverberg JI, Schmitt J, Seyger MMB, Spuls PI, Stalder JF, Su JC, Takaoka R, Traidl-Hoffmann C, Thyssen JP, van der Schaft J, Wollenberg A, Irvine AD, Paller AS. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017. 77(4):623-633.
- 31- Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-16.
- 32- Skowron F, Bensaid B, Balme B, Depaepe L, Kanitakis J, Nosbaum A, Maucort-Boulch D, Bérard F, D'Incan M, Kardaun SH, Nicolas JF. Comparative histological analysis of drug-induced maculopapular exanthema and DRESS. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. 30(12):2085-2090.
- 33- Nosbaum A, Prevel N, Truong HA, Mehta P, Ettinger M, Scharschmidt TC, Ali NH, Pauli ML, Abbas AK, Rosenblum MD. Cutting Edge: Regulatory T Cells Facilitate Cutaneous Wound Healing. *J Immunol*. 2016, 196(5):2010-4.
- 34- Huynh VA, Lungoci E, Villani A, Ben Said B, Hacard F, Nicolas JF, Bérard F. Fixed drug eruption to clarithromycin: The importance of challenge tests in diagnosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2016. 143(12):852-855.

- 35- Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2016 Nov;26(11):801-804. doi: 10.1016/j.nmd.2016.07.006. Epub 2016 Jul 19.
- 36- Amsler E, Augey F, Soria A, Boccon-Gibod I, Doutre MS, Mathelier-Fusade P, Nicolas JF, Rayson-Peyron N, Gompel A. Chronic urticaria and hormones: Is there a link? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Sep;30(9):1527-30. doi: 10.1111/jdv.13644. Epub 2016 Mar 23. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. 30(11):1992.
- 37- Steinhoff M, Vocanson M, Voegel JJ, Hacini-Rachinel F, Schäfer G. Topical Ivermectin 10 mg/g and Oral Doxycycline 40 mg Modified-Release: Current Evidence on the Complementary Use of Anti-Inflammatory Rosacea Treatments. *Adv Ther*. 2016. 33(9):1481-501.

## **ANNEXE 1 : Recherche Expérimentale : projets de recherche actuels (financements, personnes impliquées)**

### AXE 1 : INDUCTION DES ECZEMAS

- *Projet 1-* Activation de l'immunité innée par les allergènes : mécanismes de détoxification des haptènes (projet ANR Allergochem, VL/MV). Nous explorons le rôle d'un facteur de transcription (Nrf2) qui joue un rôle central dans les processus de détoxification de la cellule vis-à-vis des produits chimiques, et qui prévient/limite la sensibilisation des individus vis-à-vis des haptènes de notre environnement.
- *Projet 2-* Contribution des lymphocytes T mémoires résidents (Trm) aux récives, à la sévérité et à la chronicité des eczémats (collaboration académique/industrielle, PG/EO/MV). Nous examinons pourquoi les patients atteints d'eczéma développent préférentiellement des récives sur des zones de lésions antérieures, et notamment le phénotype, la spécificité et les fonctions des lymphocytes Trm qui persistent dans la peau pendant des semaines, voire des mois.

### AXE 2 : EXPRESSION DE L'ECZEMA ET DE L'ALLERGIE RETARDEE AUX MEDICAMENTS

- *Projets 3 -* Répertoire des lymphocytes cytotoxiques responsables des lésions cutanées d'eczéma et d'allergie aux médicaments (projet ANR SCARs, Centre national de référence, AV/AM/MV). Nous recherchons les déterminants de la sévérité des diverses formes d'allergie médicamenteuse. Ce dernier aspect est le cœur de nos travaux de recherche translationnelle conduits chez les patients atteints d'allergie médicamenteuse.

### AXE 3 : REGULATION DE L'INFLAMMATION CUTANEE ET INDUCTION DE TOLERANCE

- *Projets 4 –* Lymphocytes T régulateurs impliqués dans le contrôle des réponses d'eczémats (CB/AN). Nous cherchons à identifier les principales voies de signalisation impliqués dans l'activation des lymphocytes T régulateurs CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> au cours des eczémats (modèles précliniques, patients).
- *Projets 5 –* PhotoChimiothérapie Extracorporelle (Etablissement français du sang, AGP/OH). Le procédé de photochimiothérapie extracorporelle (PCE) permet de (ré)induire un état de tolérance chez de nombreux patients transplantés développant une maladie du greffon contre l'hôte, ou atteints de certaines pathologies auto-immunes. Nous cherchons à déchiffrer les mécanismes immuns sous-jacents à la réinduction de tolérance.
- *Projets 6 –* Immunothérapie spécifique par voie épicutanée (collaboration industrielle, LL/MV). Nous explorons par quels mécanismes il est possible de désensibiliser des souris allergiques à l'aide d'un dispositif médical qui permet l'administration épicutanée continue d'un antigène à très faibles doses; ceci afin de prévenir la survenue de réaction allergique ultérieure.

### AXE 4 : MICROBIOTE ET INFLAMMATION CUTANEE

- *Projet 7 -* Contribution des microorganismes saprophytes ou pathogènes au développement de l'allergie cutanée (collaboration CIRI/industrie, AM/MV). Nous explorons le rôle de la flore cutanée présente chez les patients atteints de dermatite atopique dans le développement des lésions, et souhaitons développer de nouveaux candidats médicaments qui permettront de cibler spécifiquement la virulence de certaines souches bactériennes, pour interférer avec le développement de la maladie.

### AXE 5 : APPLICATIONS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES – (Collaborations cliniques et industrielles)

- Projet 8 – Diagnostic *in vitro* de l'eczéma allergique de contact (projet MODAL, consortium industriel, EB/AN/MV). Nous cherchons à développer deux nouveaux tests diagnostic *in vitro* de l'allergie cutanée (un dispositif médical qui permettra un diagnostic au lit du patient, ainsi qu'un nouveau test immunobiologique).
- Projet 9 – Prédiction de l'allergénicité des chimiques. Nous poursuivons en collaboration avec le syndicat européen des industriels de la cosmétique le développement d'un test *in vitro* de prédiction du pouvoir allergisant des produits chimiques : le « human T cell priming assay (hTCPA, VL/MV).

## **ANNEXE 2 : Thématique de Recherche Eczéma : projets actuels**

- Poursuivre nos recherches fondamentales et translationnelles sur les eczémas
- Améliorer notre visibilité régionale/nationale/internationale en valorisant nos travaux (publications, congrès)
- Développement de la télémédecine pour les Eczémas
- Optimiser la transition ado-adultes avec les pédiatres
- Mise en place d'une filière Habillage en EFA pour les DA en poussée
- Favoriser les interactions ville-hôpital pour l'initiation et le suivi des traitement systémiques dans la DA,
- Faciliter l'accès à l'EFA pour la réalisation des tests allergologiques pour des médecins libéraux du Centre expert Eczéma
- Améliorer la traçabilité de notre cohorte