



Hôpitaux de Lyon

Allergologie et Immunologie Clinique Lyon-Sud
Professeur Frédéric BERARD – Professeur Jean-François NICOLAS

REUNION ANNUELLE DE FORMATION 2010

BILAN et PROJETS

« L'avenir de l'Unité, les interrogations et les propositions »

Mardi 25 mai 2010 de 9 h à 16 h 30

Amphithéâtre Pavillon 5I – CHLS

Organisation :

Céline BERION (Cadre de Santé)

Laure FABRE (Secrétaire)



Service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

**RAPPORT D'ACTIVITE ET PROJETS
2009-2010**

Journée de formation 2010 - mardi 25 Mai 2010

Plan

INTRODUCTION - OÙ SOMMES-NOUS ? - OÙ ALLONS-NOUS ? - Pr Frédéric BERARD

ORGANIGRAMME DU SERVICE - Pr Frédéric BERARD - Pr Jean-François NICOLAS

ALLERGIE MEDICAMENTS

- **Clinique** - Dr Audrey NOSBAUM
- **Recherche** - Dr Aurore ROZIERES
- **Pharmacovigilance** - Dr Thierry VIAL
- **CCR2A** - Dr Benoît BENSAID

ALLERGO-ANESTHESIE - Dr Jacques et Rolande DUBOST

ALLERGIE ALIMENTAIRE - Dr Anne FRAPPAZ - Dr Michel BOUVIER

ALLERGO-PEDIATRIE - Dr Florence VILLARD-TRUC

ALLERGIES ET INFLAMMATIONS CUTANÉES

- o **Urticaire** - Dr Frédéric AUGÉY
- o **Psoriasis** - Dr Catherine GOUJON

RECHERCHE CLINIQUE - Dr Catherine GOUJON

RECHERCHE EQUIPE INSERM - Dr Anca HENNINO - Marc VOCANSON - Aurore ROZIERES

EDUCATION THERAPEUTIQUE - Dr Catherine GOUJON, Dr Frédéric AUGÉY, Mme Céline BERION

SECRETARIAT - Mme Laure FABRE

EQUIPE SOIGNANTE D1/D2 - Mme Céline BERION

CONCLUSIONS - PROJETS 2011 - Pr JF Nicolas

Où sommes nous ? Où allons nous ?

Journée annuelle de formation du service d'Immunologie Clinique et Allergologie
25 mai 2010 Centre Hospitalier Lyon Sud

Pr Frédéric Bérard

Le service d' Immunologie Clinique et Allergologie des Hospices Civils de Lyon a un an.

Notre socle est l'immunologie, qui soutient notre colonne : l'allergie au médicament. En 2009, la création du centre de compétences Rhône Alpes Auvergne dans les toxidermies sévères au médicament (CCR2A), l'arrivée dans nos murs des collègues allergeo-anesthésistes, le maintien des liens étroits entre la clinique, la recherche et l'enseignement ont contribué à accentuer notre lisibilité dans ce domaine.

Où sommes nous ?

1- La prise en charge des malades

En 2009, nous avons augmenté notre activité de soins (3430 consultants, 705 HS, 689 HJ et plus de 1200 actes ambulatoires sur le plateau d'explorations fonctionnelles). Le bilan financier est positif et nous avons atteints la plupart de nos objectifs qualitatifs. Ce premier succès a été favorisé par l'augmentation des moyens mis à notre disposition par l'institution : évolution de 6 à 10 lits d'hospitalisation de semaine, recrutement d'un 2^o interne et de personnels soignants. Nous avons également créé en juin dernier 2 soirées de consultations hebdomadaires pour favoriser l'accès aux soins de certaines tranches de population qui se tournaient plutôt vers le secteur privé (essentiellement pour ne pas perdre ½ journée de travail à cause d'une Cs en journée). Nous avons reçu dans ce créneau horaire 468 consultants au deuxième semestre 2009. La majorité de ces consultants ont ensuite été explorés en hospitalisation car nous voyons en soirée en priorité des nouveaux patients avec courrier du médecin traitant pour demande d'explorations.

2- La recherche

En 2009, nous avons également augmenté l'activité de recherche avec plus d'une dizaine de publications dans des revues internationales, et plusieurs financements de projets de recherche clinique et fondamentale. Plusieurs réunions annuelles de cadrage de l'activité de recherche autour du CCR2A, rassemblant les différents experts nationaux du réseau, ont également eu lieu dans le service.

3- L'enseignement

En 2009 nous avons aussi accentué notre investissement dans la formation, avec le maintien de la coordination régionale du DESC « Allergologie et Immunologie Clinique » (J.-F. Nicolas), la re-création du Master 1 « Immunologie et mécanismes immunopathologiques » (F. Bérard), mais aussi par un effort particulier vers le personnel paramédical (formation continue dans le service et participation active au Congrès Francophone d'Allergologie à Paris et aux Journées d'Allergie au Médicament et aux Aliments du Sud Ouest)

Où allons nous ?

1- Nos objectifs de prise en charge des patients sont plus que jamais transversaux :

- a) **Prise en charge clinique** dans les différentes UF du service
- b) **Education thérapeutique** (ambulatoire et dans le cadre de l'hospitalisation). Dans ce cadre, une demande de création d'UF dédiée à l'éducation est en cours d'élaboration.
- c) **Collaborations étroites**
 - a. **avec la pharmacie du CHLS** sans quoi nos objectifs d'activités ne pourraient être atteints. Dans ce cadre, nous avons entamé une réflexion conjointe avec le chef de service de la pharmacie afin de stabiliser cette collaboration, trop sujette par le passé aux aléas des recrutements (ou non) d'assistants spécialisés.
 - b. **Avec notre équipe de recherche de l'Inserm U853**, localisée dans les locaux de l'UFR Lyon Sud – Charles Mérieux, via l'inclusion de nombreux patients dans les protocoles de recherche physiopathologique

2- Notre colonne soutient d'autres activités en allergologie grâce à la compétence acquise dans la prise en charge des allergies au médicament :

- a) **Allergies aux aliments**
- b) **Maladies inflammatoires chroniques et allergiques de la peau.** Ces thématiques sont fortes, à la fois pour le recrutement hospitalier mais aussi en terme de recherche et valorisation (à titre d'exemple la dermatite atopique a été récemment défini par l'Institut Thématique Multi Organisme « Immunologie-Hématologie-Pneumologie » comme un axe de recherche transversal fort).

3- Le futur service

Après une phase de création en 2009, et un premier bilan positif en 2010, nous quitterons Dufourt pour Giraud Nord en Janvier 2011. Cette localisation nous rapprochera des autres services et plateaux techniques du centre hospitalier Lyon Sud, en particulier de la pharmacie et de la réanimation, mais aussi de notre équipe de recherche. L'organisation géographique du futur service a ainsi été redéfinie dans le but de favoriser au maximum les interactions entre nos différentes composantes.

Je suis très confiant quant aux capacités et à la volonté de chacun d'entre nous de relever les futurs défis de notre mission. Dans cette attente, je veux déjà, à titre personnel, vous remercier pour vos efforts et votre investissement qui nous ont permis cette année de crédibiliser notre démarche.

Pr F. BERARD
 Service Allergologie et Immunologie Clinique (CR 36093)
 Chef de service

Pr J.-F. NICOLAS
 CRB – Allergobiothèque UF 36 853
 Coordonnateur et responsable de la



AUDREY NOSBAUM (CCA)

- ↓ IHL1
- HS UF 36 501
- HJ UF 36 408
- EFA UF 36 431

C. BERION (Cadre de santé)

- ↓ IDE
- B.VALLON
- I.CLERC
- A.FUSALBA
- A.MONTAGNON
- Y.PLUQUET
- M.N. BOUVEROT
- P. DUBOIS
- J.ATHANAZE
- A. MUGUET
- J. REGLIONI
- E.RIVIERE
- ASD
- N. BONNET
- L.GABRIELE
- B.VASSAUX
- A.FROMAIN
- C. SOTON
- N. REGNIER
- ASH
- D. PATURAL
- S.ABABSIA

L. FABRE
(secrétaire coordonnatrice)

- I. MARTINETTI (secrétaire)
- V. CALVET (secrétaire)

Unité de Recherche Clinique en Immunologie (URCI-LS) UF-36768

- C. GOUJON (Médecin responsable)**
 J.-F.NICOLAS (Directeur scientifique)
 F. BERARD (co-directeur scientifique, DRH)
 S. GRANDE (Médecin investigateur)
 K. DAHEL (ARC Médical)
 D. BOTTIGIOLI (ARC logistique)
 B. GUICHARD (ARC infirmière)
 C. RAVOT (ARC infirmière)
 S. SAINTOYANT (Assistante)
 C. BERION (Cadre de santé)

Consultations
 UF 36 730

- F. AUGÉY
- B. BEN-SAÏD
- F. BERARD
- M. BOURREL
- M. BOUVIER
- C. DUPIN
- A. FRAPPAZ
- C. GOUJON
- S. GRANDE
- I. GUILLOT-POUGET
- N. GUNERA-SAAD
- JF. NICOLAS
- A. NOSBAUM
- J. ROBERT

Inserm U851, équipe 8, IFR 128 Bio Sciences Lyon-Sud/Gerland

A. HENNINO (responsable)

- Chercheurs
- A. ACHACHI
- F. BERARD
- O. HEQUET
- A. ROZIERES
- M. VOCANSON
- ITA
- A. COTTAZ
- V. GAILLARD
- A. GUIRONNET-PAQUET
- C. MASSACRIER
- Etudiants
- JA. CHEMELE
- A. NOSBAUM
- P. ROUZAIRE

Unité d'Allergo-anesthésie (CR 36064)
 HJ 36373 CS 36351

- J. DUBOST**
- R. DUBOST
- C. MULLET
- N. DIOT
- G. FAURE (secrétaire)

S. MIRABELLE (chef de projet)

PAM
 Anesthésie – réanimation
Pr Vincent PIRIOU

Equipe: ALLERGIE MEDICAMENT – CLINIQUE

Responsable: Dr Audrey NOSBAUM, CCA

Composition de l'Equipe : A. NOSBAUM, B. BENSARD, A. ROZIERES, J. DUBOST, S.J. HALPERN, M. BON-MARDION, C. MOULIN, F. JULIA, A. MALLET, F. BERARD

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <ul style="list-style-type: none">• Nombre de patients• Comment est organisée l'activité ?• Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.	<p>En 2009, 615 patients ont été suivis dans le service pour exploration allergologique de réactions aux médicaments et 350 pour d'autres pathologies (dont urticaire chronique, dermatite atopique, psoriasis, prurigo, lymphome cutané, lupus, dermatomyosite) soit une progression de 15 à 30 % par rapport à 2008.</p> <p>Cette augmentation d'activité s'explique notamment par l'ouverture de 4 nouveaux lits d'HDS, accompagné d'un renfort médical (1 interne) et para-médical (3,5 IDE)</p> <p>En 2009, 615 patients ont été testés dans le service à la recherche d'hypersensibilité allergique (HSA) médicamenteuse. 5332 tests ont été réalisés, comprenant par catégorie :</p> <ul style="list-style-type: none">- 1846 pricks,- 1790 IDR,- 621 patchs, <p>Lors que l'accident médicamenteux d'allure immédiate remontait à plus de 3 mois et qu'une première série de tests (prick et IDR) était négative, un rappel du médicament (administration du 1/10^{ème} de la dose normale) était administré. 351 rappels ont donc été réalisés en HDJ, suivis d'une seconde série de tests (prick et IDR) 6 semaines plus tard en HDS. En cas de négativité de cette seconde série de tests, une réintroduction progressive du médicament jusqu'à dose complète était faite. 717 réintroductions médicamenteuses ont ainsi été réalisées en 2009, pour parfois plusieurs médicaments pour un même patient.</p> <p>Des tests d'activation des basophiles (TAB) et des ELISPOT IFNγ et multicytokines ont été couplés aux tests cutanés :</p> <ul style="list-style-type: none">- Pour le TAB : en cas d'accident d'allure immédiate sévère (\geq grade 2 selon le score de Ring et Messner)- Pour l'ELISPOT : en cas d'accident d'allure retardé, sévère (patients du CCR2A) ou non. <p>Le diagnostic d'hypersensibilité allergique (HSA) immédiate ou retardée a été fait devant une histoire clinique évocatrice, des tests cutanés et/ou biologiques positifs. Nous ne disposons pas du chiffre exact du nombre d'HSA diagnostiqué dans le service en 2009. En revanche, lorsque la molécule en cause dans l'HSA appartenait à une famille médicamenteuse donnée, une batterie de tests a été réalisée la recherche de réactivités croisées au sein de cette même famille médicamenteuse, au cours d'une hospitalisation thématique dite « semaine HSI » pour les HSA immédiates, « semaine HSR » pour les HSA retardée non sévères et « semaine CCR2A » pour les HSA retardées sévères. La famille des bêta-lactamines représente 90% des HSA testées, puis viennent les quinolones, les héparines, les insulines et les macrolides.</p> <ul style="list-style-type: none">- 39 patients ont été hospitalisés en semaine HSI- 42 patients ont été hospitalisés en semaine HSR- 35 patients ont été hospitalisés en semaine CCR2A <p>Cette prise en charge permet de définir des molécules alternatives, qui sont alors administrées au patients en HDS ou en lit SIPO en cas d'accident initial sévère (\geq grade 2 selon le score de Ring et Messner)</p>
<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>POINTS AMELIORER A</p>	<p>Points positifs : Amélioration du diagnostic immuno-allergologique par l'apport des tests biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none">- TAB dans l'HSI aux quinolones- ELISPOT IFNγ dans les toxidermies sévères (patients du CCR2A) ou non. <p>Points à améliorer :</p> <ul style="list-style-type: none">- Logiciel patient permettant d'établir le nombre de patients avec une pathologie donnée- Capitalisation et exploitation des données clinico-biologiques des patients- Diagnostic des HSI aux quinolones à améliorer- Valorisation systématique des études cliniques du service (Thèse Marion Baire)- Valorisation systématique de notre expertise « Prise en charge de l'hypersensibilité aux médicaments » (cf ci-dessus)

<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Développement d'une base de données DALYDA (Drug Allergy Lyon Data base) pour colliger les données clinico-biologiques des réactions médicamenteuses, patients du CCR2A inclus. Début du développement 1er Juin 2010. Date prévisionnelle de mise en production de la version définitive Octobre 2010. - Discrimination entre irritation et HSA retardée sur les patchs tests au médicament et SLS positifs : réalisation de PCR sur les biopsies des patch à la recherche de lymphocytes CD8+ avec sécrétion d'IFNγ. Actuellement 5 patients inclus - Exploration des allergies croisées dans le cadre des HSI et HSR médicamenteuses avec réalisation de batteries de tests cutanés couplés aux tests biologiques (TAB ou ELISPOT). - Etude prospective sur l'hypersensibilité aux AINS : intérêt d'une prémédication par antihistaminiques et antileucotriènes pour les réintroductions d'AINS chez les patients ayant fait des accidents de gravité ≥ 2 selon le grade de Ring et Messmer, comparé aux patients ayant fait des accidents uniquement cutanés (grade 1). Etude de l'expression de la galectine 10 chez ces patients comme marqueur prédictif de tolérance avant réintroduction des AINS. Travail préliminaire réalisé (thèse de médecine M. Braire : « Hypersensibilité d'allure immédiate AINS » soutenu le 1^{er}/04/10). - Evaluation de l'apport de l'ELISPOT IFNγ dans le diagnostic des toxidermies (projet de Ségolène Arnaud, interne inter-CHU, en collaboration avec le laboratoire d'Immunologie Pr J. Bienvenu et équipe INSERM U851) - Intérêt de l'ELISPOT multicytokines dans le diagnostic des toxidermies sévères (projet action incitative HCL 2009 – Aurore Rozières)
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>PUBLICATIONS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rozières A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, Cozon G, Bienvenu J, Nicolas JF. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy. 2009 Apr;64(4):534-42. - Bensaid B, Rozières A, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF. IgE-mediated allergy to pristinamycin: the value of skin tests and basophil activation tests. Allergy. 2009 Nov;64(11):1694. - Ben Said B, Leray V, Nicolas JF, Rozières A, Berard F. Methylprednisolone-induced anaphylaxis: diagnosis by skin test and basophil activation test. Allergy. 2009 Oct 15. - Ben Said B, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF, Rozières A. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. Allergy. 2009 Oct 20. - Nosbaum A, Hennino A, Rozières A, Vocanson M, Nicolas JF. Les tests épicutanés chez les patients atteints de dermatite atopique. Ann Dermatol Venereol. 2009 Aug-Sep;136(8-9):630-4 - Rozières A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009 Aug;9(4):305-10. - Nosbaum A, Vocanson M, Rozières A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. Eur J Dermatol. 2009 Jul-Aug;19(4):325-32 - Moulin C, Ben Said B, Berard F. Tolerability of gadobenate dimeglumine in a patient with a reported allergy to gadoterate meglumine. Am J Roentology. 2010 in press - Rozières A, Vocanson M, Rodet K, Benetiere J, Bienvenu J, Berard F, Hennino A, Nicolas JF. CD8+ T cells mediate skin allergy to amoxicillin in a mouse model. Allergy. 2010 - Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. Allergy. 2009 ;64:978-94. - Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, Albert N, Montastruc JL; French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 ; 18:595-601. <p>PARTICIPATION AUX CONGRES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Congrès Français d'Allergologie 2009 - ERGECD 2009 - Journées Dermatologiques de Paris 2009 - Congrès Annuel de Recherche Dermatologique 2009 Reims : A. Nosbaum, A. Rozières, M. Vocanson, F. Bérard, C. Goujon, J. Nicolas. Contribution of CD8+ and CD4+ T cells in allergic contact dermatitis to para-phenylenediamine . <p>ACTIONS DE FORMATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ben-said B. Urticaire au médicament. 3^{ème} Universités de dermatologie et Allergologie, 2010 Bordeaux - Nosbaum A. Allergie à la para-phenylènediamine. 3^{ème} Universités de dermatologie et Allergologie, 2010 Bordeaux

L'**Allergobiotec** a été créé en janvier 2009 et est une Unité Fonctionnelle des HCL (UF N°36853) dont la vocation de conserver du sérum, des tissus et des cellules prélevés à l'occasion d'un examen diagnostique. Elle collabore principalement avec 4 structures autour des thématiques privilégiées de l'allergie :

- Le service d'Allergologie du CHLS dont la thématique principale est l'allergie au médicament,
- Les services impliqués dans le réseau du Centre de Compétences Rhône-Alpes Auvergne sur les Dermatoses Bulleuses Toxiques.
- L'Unité de Recherche Clinique en Immunologie du CHLS (URCI-LS) dont l'activité est la réalisation et la coordination d'études cliniques dans les domaines de l'immunologie, l'allergologie (hypersensibilité aux médicaments...) et la dermatologie (dermatite atopique, psoriasis, urticaire...).
- L'Inserm U 851 Gerland-Lyon-Sud dont la thématique est la physiopathologie des allergies à expression cutanées

L'**Allergobiotec** est localisée sur le site de la Faculté de Médecine de Lyon Sud. Sur ce site 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 en azote exclusif.

L'**Allergobiotec** comprend 4 collections différentes :

- Hypersensibilité Immédiate
- Hypersensibilité Retardée
- Psoriasis
- Dermatite Atopique

Pour l'ensemble des 4 collections, 215 sujets ont inclus dans l'**Allergobiotec** depuis janvier 2009.

Collection Dermatite Atopique.

52 sujets ont été inclus dans cette collection. La répartition des prélèvements en fonction de la sévérité clinique (SCORAD) et du traitement (Topique ou systémique) sont exprimés sur la figure 1.

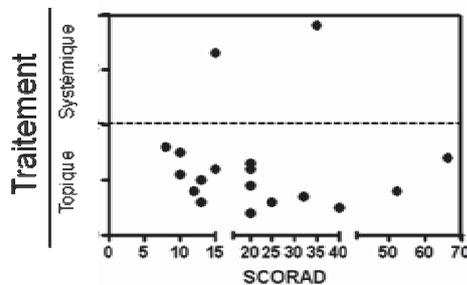
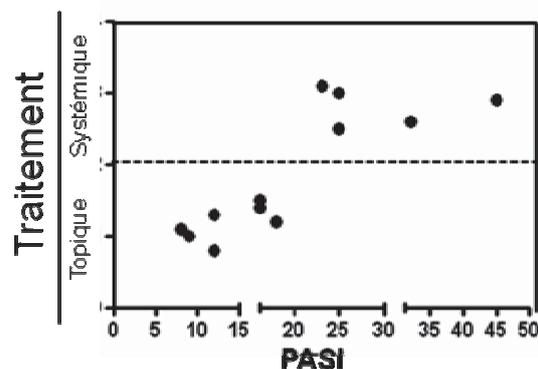


Figure 1. Répartition des prélèvements en fonction du score de gravité clinique et le type de traitement.

Collection Psoriasis.

13 sujets ont été inclus dans cette collection (Cf figure 2)



Collection Hypersensibilité Immédiate.

36 sujets ont été inclus dans cette collection. 34 prélèvements proviennent d'accidents

ACTIVITE 2009
Bilan de l'année écoulée

- Nombre de patients
- Comment est organisée l'activité ?
- Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.

d'hypersensibilité immédiate aux médicaments. La répartition des médicaments impliqués dans les accidents est exprimés figure 3, avec une majorité d'accidents avec les pénicillines (dans 83% des cas il s'agit d'accident à l'amoxicilline).

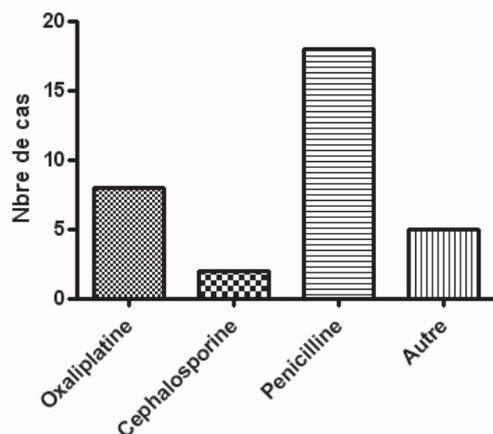


Figure 3. Répartition des médicaments impliqués dans les réactions d'HSI.

Dans 72% des cas, les accidents ont été caractérisés comme des réactions d'hypersensibilité immédiates allergiques par la présence de tests cutanés et/ou biologiques positifs.

Collection Hypersensibilité Retardée.

114 sujets ont été inclus dans cette collection. 63 sujets ayant présentés des toxidermies bénignes dans 42 cas il s'agissait d'HSR aux médicaments et dans 21 cas des réactions d'HSR à un haptène de contact la PPD et 51 toxidermies sévères qui se répartissent en 27 DRESS, 9 Lyell, 8 PEAG, 7 SJS.

Cette collection a permis de développer un projet de détection des LT spécifique des médicaments dans les toxidermies sévères. Ce projet fait l'objet d'un financement HCL Action Incitative ainsi qu'un projet collaboration DHOS/INSERM avec Pr JC Roujeau et le Dr Sabine le Gouvello (Paris). L'objectif de ce projet est donc de déterminer l'intérêt de la détection des LT spécifiques du médicament dans le sang périphérique des patients par l'ELISPOT IFN γ , IL-17, IL-5, GrB.

22 patients ayant développés un DRESS ont été testés en phase de rémission.

10/22 patients ont des tests cutanés négatifs et des tests in-vitro négatifs

10/22 Tests cutanés positifs + Tests in vitro positifs

1/22 tests in vitro positif et Tests cutanés négatifs

1/22 Tests cutanés positifs et tests in vitro négatifs

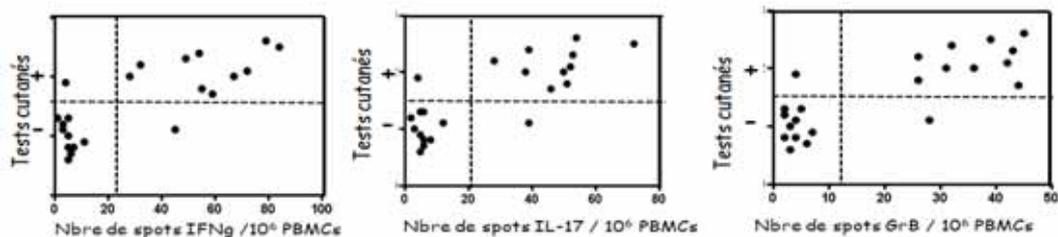


Figure 4. Corrélation entre les résultats des tests cutanés et des tests Elispots IFN γ , IL-17, GrB chez 22 sujets ayant présentés un DRESS.

Ces résultats montrent une bonne corrélation entre les tests cutanés et tests ELISPOTS. Il est important de noter que chez les sujets ayant des tests cutanés positifs les 3 cytokines (IFN γ , IL-17 et Grb) sont détectées°.

Ces tests apparaissent intéressants en complément des tests cutanés.

POINTS FORTS DE L'ACTIVITE

POINTS FORTS.

Mise en place d'un recueil et conditionnement des prélèvements

Participation à des études cliniques

Permet la mise en place de projets de recherche (HSR à la PPD (A. Nosbaum); HSR aux médicaments)

POINTS AMELIORER

A

POINTS A AMELIORER.

Valorisation des données obtenues (publications)

<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<p>-Projet INSERM/DHOS 2009. Caractérisation et validation de biomarqueurs moléculaires pour le diagnostic des allergies médicamenteuses à l'origine de réactions secondaires cutanées modérées et sévères. (collaboration JC Roujeau, S Le Gouvello).</p> <p>-Projet Action incitative 2009. Interêt de l'élispot multicytokines dans le diagnostic des toxidermies sévère.</p>
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>PUBLICATIONS :</p> <p>-Rozieres A, Vocanson M, Rodet K, Benetiere J, Bienvenu J, Berard F, Hennino A, Nicolas JF. CD8+ T cells mediate skin allergy to amoxicillin in a mouse model. Allergy 2010.</p> <p>- Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, Cozon G, Bienvenu J, Nicolas JF. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy. 2009 Apr;64(4):534-42.</p> <p>- Rozieres A, Vocanson M, Ben Said B, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunol, 2009 Aug;9(4):305-10</p> <p>- Bensaïd B, Rozieres A, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF. IgE-mediated allergy to pristinamycin: the value of skin tests and basophil activation tests. Allergy. 2009 Nov;64(11):1694.</p> <p>- Ben Said B, Leray V, Nicolas JF, Rozieres A, Berard F. Methylprednisolone-induced anaphylaxis: diagnosis by skin test and basophil activation test. Allergy. 2009 Oct 15.</p> <p>- Ben Said B, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF, Rozieres A. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. Allergy. 2009 Oct 20.</p> <p>ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT - Enseignement Post-Universitaire (EPU). Formation d'immunologie pour la société Fc3Bio (Formation Continue Spécialisée dans le domaine des Bio-sciences) (novembre 2009) (20h) Formation d'immunologie pour la société Fc3Bio (Formation Continue Spécialisée dans le domaine des Bio-sciences). (Janvier 2010) (12h)</p>

Equipe: ALLERGIE AUX MEDICAMENTS - PHARMACOVIGILANCE

Responsable: Thierry VIAL

Composition de l'Equipe : MERI BRUEL, AURORE GOURAUD, NATHALIE BERNARD, CHRISTELLE GARAYT, ANNE MILLARET

L'activité du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) est de valider les observations envoyées par l'unité d'allergologie et immunologie clinique du CHLS. Seules les observations suffisamment informatives (notamment chronologie et description clinique), concernant un effet indésirable survenu au cours des 5 dernières années, et impliquant un médicament bien identifié sont saisies sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) de l'Afssaps. Cette validation peut nécessiter la recherche d'informations complémentaires auprès du service ou du médecin d'origine.

En retour, et lorsque le CRPV est sollicité « à chaud » par un professionnel de santé pour un diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse, il invite son interlocuteur à consulter l'unité d'allergologie et immunologie clinique pour un bilan complet.

Pour l'année 2009, le CRPV a reçu des comptes rendus détaillés pour 393 patients investigués et présentant une suspicion d'effet indésirable médicamenteux avec la répartition suivante :

	Equipe Dubost/Benoît	Equipe Nicolas	TOTAL
Nbre total de cas	46	347	393
Nbre de cas non retenus	14 (30%)	176 (51%)	190 (48%)
Nbre de cas retenus	32 (70%)	171 (49%)¹	203 (52%)

Ces 203 cas saisis sur la BNPV représentent 13% de l'ensemble des observations saisies en 2009 par le CRPV. Par rapport à l'année 2007, la proportion des cas validés et saisis sur la BNPV a augmenté, passant de 40% à 52%. Les cas non validés correspondent à des situations très variées (cas trop anciens, chronologie médicamenteuse imprécise, récurrence en l'absence d'exposition médicamenteuse, hypersensibilité multiple, bilan en défaveur d'une cause médicamenteuse....).

Anesthésio-allergovigilance (n=32)

Les cas d'anesthésio-allergovigilance sont toujours des réactions aiguës d'hypersensibilité. Un critère de gravité est présent dans 25 cas (78%) avec notamment 17 chocs anaphylactiques vrais et 5 bronchospasmes aigus. Les médicaments impliqués sont des curares dans 13 cas, un antibiotique dans 8 cas (7 fois une bêta-lactamines) et un produit de contraste dans 4 cas.

Hypersensibilité aux médicaments hors anesthésiologie (n=171)

En simplifiant à l'extrême et en se basant uniquement sur des critères chronologiques (délai de survenue de l'effet indésirable après le début du médicament incriminé, le type de réaction de réaction est de type « hypersensibilité immédiate » dans 95 cas, de type « hypersensibilité retardée » dans 68 cas, et dans 8 cas, il s'agit d'un autre type de réaction (p.e agranulocytose, pseudolupus, lymphome, insuffisance rénale aiguë, infection bactérienne, sarcoïdose). Pour ces 171 observations, un critère de gravité est présent dans 81 cas (47%).

Parmi les 95 cas de réactions de type immédiat (47 graves soit 49%), on retrouve 12 chocs anaphylactiques (dont un compliqué d'un infarctus myocardique) et 3 bronchospasmes aigus sévères. Les autres observations sont des angio-oedèmes (27), des urticaires (18) et des réactions de type anaphylactique sans critère de choc et avec une expression symptomatique variée (28)

Parmi les 68 cas de réactions de type retardé (28 graves, soit 41%) on retrouve notamment :

- Réaction au point d'application ou d'injection : 6
- DRESS syndrome : 5
- Erythème pigmenté fixe : 5
- Erythrodermie : 5
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption pustuleuse : 5
- Toxidermie bulleuse : 5 dont 2 érythèmes polymorphes (pas de Lyell ou de SJS)
- Réaction de type maladie sérique : 4
- Toxidermie eczématiforme : 4

La présence d'un test cutané positif a permis d'augmenter le score d'imputabilité dans 40% des observations, permettant d'aboutir à un score quasi maximal (NB : ce critère est informatisé

ACTIVITE 2009

Bilan de l'année écoulée

- Nombre de patients
- Comment est organisée l'activité ?
- Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.

seulement depuis juin 2009).

Les médicaments impliqués selon le type de réaction sont listés ci-dessous. Le nombre total de médicaments imputés est de 191 pour 171 dossiers car dans plusieurs observations, plusieurs médicaments sont potentiellement imputables.

Classes médicamenteuses en cause	Réaction de type immédiat	Réaction de type retardé	TOTAL
Antibiotiques	54	35	89
- Pénicillines	30	12	42
- Céphalosporines	3	2	5
- Fluoroquinolones	12	4	16
- Macrolides	2	8	10
- Autres antibiotiques	7	9	16
Aspirine/AINS	10	6	16
Antalgique (dextropropoxyphène, paracétamol, tramadol)	6	6	12
Anesthésiques locaux	5	-	5
Anticancéreux	9	-	9
Produits de contraste	5	2	7
HBPM	1	8	9
Autres	13	31	44

La classe thérapeutique la plus fréquemment impliquée est celle des anti-infectieux (47%), avec alors des réactions immédiates dans 61% des cas pour cette classe. Les anesthésiques locaux et les anticancéreux ne sont jamais impliqués dans les réactions retardées alors que ce type de réaction prédomine pour les HBPM.

POINTS FORTS DE L'ACTIVITE

- Enrichissement de la base nationale de pharmacovigilance par des observations bien documentées et souvent de fortes imputabilités.
- Collecte s'inscrivant dans le cadre d'une surveillance épidémiologique des accidents médicamenteux et permettant de mettre à disposition auprès de l'Afssaps et du réseau des CRPV des informations utiles à la réévaluation du risque lié à certains médicaments.

POINTS A AMELIORER

- Fournir en retour la fiche informatique de pharmacovigilance et l'imputabilité retenue pour chaque observation.
- Harmoniser les critères d'imputabilité pour les réactions d'hypersensibilité, en collaboration avec Benoît Bensaïd et Claire Guy (CRPV St Etienne)

PROJETS

PROJETS CLINIQUES
Lister les projets cliniques
Etat d'avancement

PROJETS RECHERCHES
Lister les projets recherches
Etat d'avancement

VALORISATION

PUBLICATIONS
Lister les publications

PARTICIPATION AUX CONGRES
Lister

ACTIONS DE FORMATION DONNEES
Scours, séminaires, ..)

Ranchon F, Debarbieux S; Bensaïd B, Bernard N, Nicolas JF, Descotes J, Vial T. Are severe cutaneous adverse drug reactions induced by allopurinol preventable. 13^{ème} congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et 30^{èmes} Journées de Pharmacovigilance, 15-17 avril 2009. Fund Clin Pharmacol 2009, 23 (suppl 1) : 103 (abs 520).

Equipe : CCR2A

Responsable: Benoît BEN SAID

Composition de l'Equipe : AURORE ROZIERES, AUDREY NOSBAUM, FREDERIC BERARD, JEAN-FRANÇOIS NICOLAS

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <ul style="list-style-type: none">• Nombre de patients• Comment est organisée l'activité ?• Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.	<p><u>1/Introduction</u></p> <p>Le service d'Immunologie Allergologie du CHLS a pour thématique principale l'allergie au médicament et a été labélisée depuis janvier 2009 Centre de Compétences Rhône-Alpes Auvergne (CCR2A) sur les Toxidermies sévères appelées Dermatoses Bulleuses Toxiques (DBT). Ce centre de compétence a été créé dans le cadre du plan national sur les maladies rares. Le centre de référence est localisé à l'hôpital Henri Mondor à CRETEIL(Pr ROUJEAU/Pr WOLKENSTEIN)</p> <p>Le Centre de compétences Dermatoses Bulleuses Toxiques (DBT) Rhône-Alpes-Auvergne est un centre multi-sites, interrégional avec 2 sites de compétences : le site Lyon pour la région Rhône-Alpes et le site Clermont pour la région Auvergne.</p> <p>Les dermatoses bulleuses toxiques comprennent 7 maladies:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Nécrolyse épidermique (syndrome de Stevens-Johnson- SJS, syndrome de Lyell-TEN et formes de transition)2- Erythème pigmenté fixe bulleux3- Erythème polymorphe majeur4- DRESS et Syndromes d'hypersensibilité5- Dermatoses bulleuses à IgA linéaire médicamenteuses6- Pustuloses exanthématiques (PEAG)7- Autres manifestations cutanées graves aux médicaments <p>Les DBT sont des maladies par hypersensibilité allergiques secondaires à l'activation du système immunitaire. Outre la mortalité en phase aiguë, ces maladies sont responsables d'une morbidité importante avec des séquelles tissulaires (ophtalmologiques, gynécologiques, stomatologistes, cutanés, psychiatriques etc.) et une difficulté à la gestion des prises médicamenteuses</p> <p>Le CCR2A, représenté par le Dr Benoit BEN SAID participe aux réseaux français et européens en allergie aux médicaments :</p> <ul style="list-style-type: none">- groupe Toxidermie de la société française de dermatologie (SFD) sous l'égide duquel il a participé à l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique sur la prise en charge du syndrome d'hypersensibilité(DRESS).- groupe allergies aux médicaments de la société française d'allergologie (SFA)- groupe européen épidémiologique REGISCAR <p><u>2/ Buts du CCR2A</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Identification d'une filière de soins multidisciplinaires- Aide au diagnostic précoce pour une prise en charge accélérée.- Suivi des patients - Bilan des séquelles à 2 mois puis tous les ans et actions curatives et de prévention.- Proposition de nouveaux traitements physiopathologiques- Dossier patient unique- Participation active aux projets de recherche épidémiologiques et thérapeutiques du CNR- Meilleure formation et information des urgentistes et réanimateurs aux DBT- Mise en place de projets de recherche physiopathologiques multicentriques- Animation régionale du réseau avec 2 réunions annuelles- Création d'outils d'information et d'éducation des patients en collaboration avec l'association Amalyste <p><u>3/Spécificité et organisation de la prise en charge</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Une astreinte téléphonique 24/24, 7J/7 a été mise en place (0660679437 / 0611243758) opérée par les médecins du service.- Une adresse mel a été créée ls.ccr2a-immuno@chu-lyon.fr pour recevoir les demandes d'interventions.- Un site internet CCR2A accessible sur la page d'accueil du site allergolyon.org donne l'ensemble des renseignements nécessaires à la prise en charge des patients par les services de médecine les recevant (documents téléchargeable) ainsi que des liens vers le Centre de référence et les associations patients . <p>Le dossier patient est accessible aux médecins de la pharmaco-vigilance (CRPV) des HCL (Dr Thierry VIAL)..</p> <p><u>Apport du CCR2A en phase aiguë.</u></p> <ul style="list-style-type: none">- A la phase aiguë, le référent du CCR2A est contacté, via l'astreinte téléphonique ou mel, par les services de médecine ou de réanimation dès l'entrée d'un patient porteurs d'une des 7 maladies DBT.- Le référent se déplace dans le service d'entrée pour une prise en charge standardisée: 1) confirmation du diagnostic nécessitant des prélèvements cutanés et sanguins acheminés à Allergobiothèque du CHLS (Dr Aurore ROZIERES), 2) aide à la mise en route du traitement local et systémique, 3) mise en place de mesures de prévention des séquelles, 4) information du patient sur la maladie, son évolution et l'existence d'associations de patients ; 5) notification du patient au CRPV, 6) recueil épidémiologique du dossier REGISCAR, 5) planification du bilan immunoallergologique qui sera réalisé 1 à 3 mois plus tard dans le service d'allergologie
---	--

du CHLS.

A sa sortie le patient a un RDV pour bilan allergologique et suivi des séquelles dans le CCR2A.

Apport du CC en phase chronique.

A la phase chronique, le référent organise le bilan et le suivi des patients.

1- Synthèse de l'accident aigu. Les patients sont vus en consultation après la phase aiguë pour organiser le bilan qui sera réalisé en hospitalisation de semaine 1 à 3 mois après l'accident.

2- Hospitalisation. Elle a plusieurs buts :

2.1 - *Bilan étiologique de l'éruption* (Interrogatoire policier sur les circonstances de survenue de la maladie, des tests cutanés médicamenteux avec temps de pose croissant afin de limiter les risques de rechutes de la maladie, prélèvements sanguins pour diagnostic in vitro (ELISPOTS), bilan infectieux (virus ou bactéries) qui nous permet de confirmer la responsabilité d'un médicament dans l'accident, de contre-indiquer le médicament responsable ainsi que les médicaments de la même famille si il existe une réactivité croisée et de proposer un médicament de remplacement.

Dans ce but un dossier unique patient nommé CCR2A semaine est rempli pour chaque patient.

2.2 - *Dépistage des séquelles de la maladie* (consultation ophtalmologique, gynécologique, stomatologique, psychiatrique, pneumologique et dermatologique). D'autres avis pourront être demandés en fonction du contexte de la maladie.

2.3 - Mettre en relation les patients avec *l'association de malades* ayant souffert de DBT (AMALYSTE)

3 - Synthèse du bilan. Les patients sont revus en consultation pour définir la suite de la prise en charge en fonction du résultat du bilan (éventuelle réintroduction médicamenteuse)

4 - Suivi des patients. Les patients seront revus au moins une fois/an pour s'assurer de la bonne compréhension de la conduite à tenir vis-à-vis de la gestion des prises médicamenteuses et de la bonne prise en charge des séquelles.

3/Résultats

Entre janvier 2009 et Décembre 2009, 48 patients ont été vus dans le cadre du CCR2A (activation du réseau).

Parmi eux, 43 patients répondant aux critères de DBT dont : 9 SJS/LYELL, 3 érythème pigmenté fixe bulleux, 2 érythème polymorphe, 18 DRESS, 0 dermatose à IgA linéaire, 6 Pustuloses exanthématiques (PEAG) et 5 toxidermies sévères.

Cinq patients présentaient des dermatoses ne répondant pas aux critères des DBT

Parmi ses 48 patients 25 ont été vus à la **phase aiguë** (LYON) dont 5 LYELL , 3 Erythème pigmenté fixe bulleux, 1 érythème polymorphe, 7 DRESS, 0 dermatose à IgA linéaire, 2 Pustuloses exanthématiques aiguës , 2 toxidermies sévères. L'évolution a été favorable dans tous 23 cas mais a entraîné le décès dans 2 cas de syndrome de Lyell.

I/BILAN IMMUNOALLERGOLOGIQUE

Le bilan immun-allergologique (tests cutanés et biologiques) a pu être réalisé chez 35 patients sur 43

Les résultats de ce bilan sont les suivants:

I.1. Tests cutanés et biologiques

- Tests cutanés (TC) en patch positifs dans 13 cas sur 35, dont 1 Lyell, 7 DRESS, 1 PEAG, 4 toxidermies sévères sans critères
- Tests biologiques (ELISPOT IFNg, IL17, Granzyme B) positifs dans 13 cas sur 35, dont 2 SJS/LYELL, 6 DRESS, 5 Toxidermies sévères
- Corrélation Tests cutané et ELISPOT dans 10 cas sur 13 positifs, dont 4 Toxidermies sévères, 1 Lyell/SJS, 5 DRESS
- Récidive de la toxidermie induite par les tests. Les tests cutanés se sont accompagnés d'une récidive de la maladie sans gravité dans 2 cas (DRESS Amoxicilline 2 cas, Amikacine 1 cas)

Soit au total un bilan positif (TC et ELISPOT) dans 53% des DRESS, 80% des Toxidermies sévères, 20% des Lyell et 0% érythème polymorphe, EPF ou PEAG

I.2. Médicaments en cause

- *Médicaments en cause avec bilan positif en TC et ELISPOT* : PHENYLBUTAZONE (1cas), AMIKLIN (1), AMOXICILLINE (3), TETRAZEPAM (2) THIOLCHICOZIDE (1), PREVISCAN (1), BACTRIM (2), DIAMOX(1), DEBRIDAT(1)
- *Médicaments en cause avec bilan négatif (TC et ELISPOT)* : ALLOPURINOL(4), COLCHICINE, SOLUPRED, ADVIL (3), LYSANXIA, KARDEGIC, SIMVASTATINE, PREVISCAN, CORDARONE, IXPRIM, PARACETAMOL(3), BREXIN, LEVOPHTA, PHYTOFLUID, SEDATIF PC, FURADANTINE, INEXIUM, MEDIATOR, MUCOMYST, PYOSTACINE, MONOTILDIEM, NOROXINE(2), OFLOCET, CASODEX, SPASFON

I.3. Réintroduction des médicaments non suspects

A l'issue du bilan nous avons procédé à une réintroduction dans 10 cas de bilan négatif en tests cutanés et biologiques

- 4 cas de bilan négatif en TC et biologie : i) sans incident dans 2 cas ; ii) une récidive dans 2 cas (1 locale EPF pseudo éphédrine, 1 PEAG Noroxine sans gravité)
- 6 cas avec bilan positif (TC et ELISPOT) avec réintroduction d'une molécule de remplacement sans

<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<p>Projets de recherches en cours.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Projet Action Incitative HCL. Validation d'un test immunobiologique (ELISPOT IFN-γ) dans le diagnostic de l'allergie aux haptènes (2007/2009). • Projet INSERM/DHOS 2009-2010. Caractérisation et validation de biomarqueurs moléculaires pour le diagnostic des allergies médicamenteuses à l'origine de réactions secondaires cutanées modérées et sévères. (collaboration JC Roujeau, S Le Gouvello Créteil). • Projet HCL Action-Incitative 2010-2011. Intérêt de l'Elispot multicytokines dans le diagnostic de l'allergie aux médicaments. <p>Projet organisation de la prise en charge des toxidermies en cours élaboration</p>
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>PUBLICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozieres A, Vocanson M, Rodet K, Benetiere J, Bienvenu J, Berard F, Hennino A, Nicolas JF. CD8+ T cells mediate skin allergy to amoxicillin in a mouse model. Allergy. 2010 • Ben Said B, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF, Rozieres A. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. Allergy. 2009 • Ben Said B, Leray V, Nicolas JF, Rozieres A, Berard F. Methylprednisolone-induced anaphylaxis: diagnosis by skin test and basophil activation test. Allergy. 2009 • Bensaid B, Rozieres A, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF IgE-mediated allergy to pristinamycin: the value of skin tests and basophil activation tests.Allergy. 2009 ;64:1694. • Nosbaum A, Hennino A, Rozières A, Vocanson M, Nicolas JF. Epicutaneous testing of patients presenting atopic dermatitis: atopy patch tests. Ann Dermatol Venereol. 2009;136:630-4. • Rozieres A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions.Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009 ;9:305-10. • Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. Allergy. 2009 ;64:978-94. • Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, Albert N, Montastruc JL; French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 ; 18:595-601. • Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, Cozon G, Bienvenu J, Nicolas JF. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy. 2009; 64:534-42. <p>PARTICIPATION AUX CONGRES <u>DHM4 - 3 abstracts acceptés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Amikacin induced DRESS: usefulness of skin tests and Immunobiological ELISPOTS assays • DRESS syndrome-circulating drug-specific T cells are detected by Elispot assay • IgE mediated allergy to group A betalactams: tolerability of cefpodoxime and ceftriaxone <p>ACTIONS DE FORMATION <u>Groupes de travail</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe français des toxidermies : Benoit BEN SAID 2 réunions les 12/11/09 et 24/02/2010 • REGISCAR : Pr NICOLAS 1 reunion Paris, Aurore ROZIERES 1 réunion Paris 2008, Audrey NOSBAUM meeting 04/2009 Freiburg, Benoit BEN SAID meeting Bergame 12/2009 <p><u>Réunions du CCR2A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • réunion 03/04/2009 (thème : actualités syndrome de Lyell et DRESS) • Réunion 16/10/2009 Actualités et projet du CCR2A

Equipe: ALLERGO-ANESTHESIE

Responsable: Dr Jacques DUBOST (PHAR)

Composition de l'Equipe : N.DIOT-JUNIQUE (PHAR), R.FERRENQ-DUBOST (Allergologue), C.MULLET (PHAR)

L'UF d'allergo-anesthésie fonctionne trois jours par semaine les mardis mercredis et jeudis. Les matins sont réservés aux bilans en hôpital de jour, et les après midis aux consultations. Le fonctionnement est assuré par quatre médecins, trois médecins anesthésistes réanimateurs assurant chacun un des jours d'ouverture, et un médecin allergologue présent les trois jours.

Chaque matin deux patients en général sont bilantés en hôpital de jour.

Entre juin 2009 date de l'ouverture de l'unité fonctionnelle d'allergo-anesthésie et le 31 décembre 2009, 143 patients ont été vus. 98 ont eu un bilan en hôpital de jour pour des réactions survenues lors d'une anesthésie générale ou locale, lors d'injection de PCI ou d'autres médicaments.

Dans tous les cas il s'agissait de réactions immédiates et de recherche d'hypersensibilité de type I aux médicaments. 45 patients ont été vus en consultation, certains ont eu un bilan en même temps pour le latex.

RESULTATS DES BILANS

1) Description des bilans réalisés

Sur les 98 patients explorés en hôpital de jour, 64 patients ont présenté une réaction pendant une anesthésie générale, et 42 d'entre eux avaient reçu un curare. 40 patients ont eu un bilan pour une suspicion d'allergie aux anesthésiques locaux, 7 patients ont eu un bilan pour des produits de contraste iodés et un patient a eu un bilan vis-à-vis de complexes vitaminiques.

29 patients ont eu une réaction anaphylactique de grade III, 2 un grade IV, 25 un grade II, 12 un grade I, le reste des patients ayant eu des réactions très anciennes et non connues, ou ayant eu un bilan pour une découverte fortuite d'IgE spécifiques vis-à-vis des ammoniums quaternaires. Certains patients ont eu un bilan vis-à-vis des curares car ils présentaient une allergie certaine pour la morphine ou la pholcodine. Enfin certains patients ont eu un nouveau bilan pour les curares car leur accident était ancien et qu'il était nécessaire de refaire les tests aux curares pour tester de nouvelles molécules qui n'avaient pas été testés à l'époque.

Lorsque les patients ont reçu un curare il est nécessaire de tester les 7 curares existant en raison d'une grande fréquence d'allergies croisées. Sont ensuite testées toutes les molécules reçues, c'est-à-dire des hypnotiques, des morphiniques, des antibiotiques, des anesthésiques locaux, des anti-inflammatoires, des antalgiques... et bien sur le latex.

2°) Déroulement des bilans

Sont réalisés d'abord les prick tests avec les produits purs en général. Si les prick tests sont négatifs sont réalisées ensuite les IDR en appliquant les recommandations actuelles selon les molécules.

Pour les anesthésiques locaux un test de réintroduction avec le médicament pur est fait après les tests cutanés si ceux-ci sont négatifs.

Pour assurer au maximum la sécurité des patients, une voie veineuse périphérique est posée lors d'un bilan comportant les curares, et lorsqu'il y a réintroduction d'un anesthésique local. Une surveillance hémodynamique est faite durant le bilan

3°) Résultats

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des résultats

	Patients testés	Nbre de positifs	% positifs/tests	% positifs/total
CURARES	41/98	27	66%	27%
LATEX	62/98	3	5%	3%
ANTIBIOTIQUES	34/98	7	20%	7%
MORPHINIQUES	47/98	4	9%	4%
HYPNOTIQUES	47	1	2%	1%
BLEU	3	1	33%	1%
PCI	7	3	43%	3%
VITAMINE E	1	1		
A. LOCAUX	40	0		

Si on étudie plus particulièrement les curares, on retrouve une allergie croisée dans 75% des cas.

ACTIVITE 2009

Bilan de l'année écoulée

- Nombre de patients
- Comment est organisée l'activité ?
- Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.

	<p>Cette fréquence élevée explique la nécessité de tester tous les curares d'emblée. Le curare le plus souvent responsable de l'accident allergique est la Célocurine, suivie par le Tracrium puis le Nimbex. Dans plus de 60% des cas l'accident présenté en cas d'allergie aux curares est un grade III. On retrouve aussi une grande fréquence de grade III lorsque l'accident est du à un antibiotique. L'antibiotique responsable est dans 5 cas sur 7 l'amoxicilline ou une céphalosporine. Par contre 3 accidents sont dus au latex, et dans les 3 cas auraient pu être évités.</p> <p>4°) Tests de réintroduction aux anesthésiques locaux 35 tests de réintroduction aux anesthésiques locaux ont été réalisés. Le test consistait en une injection sous cutanée d'un placebo puis après une demi-heure injection d'une dose de 1 ml d'anesthésique local en sous cutanée avec surveillance d'une heure trente.</p> <p>5°) Points positifs L'association d'un binôme médecin anesthésiste et allergologue permet une meilleure interprétation du dossier d'anesthésie, et de mieux identifier les réactions qui pourraient être simplement dues à des effets secondaires des molécules utilisées. Elle permet aussi de donner outre une conclusion allergologique, des conseils pour les futures anesthésies générales.</p>
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<ul style="list-style-type: none"> Recherche d'une allergie à d'autres ammoniums quaternaires (codéine, pholcodine) chez des patients ayant une allergie aux curares. 30 patients ont déjà eu une recherche d'allergie à la codéine et nous commençons la recherche pour la pholcodine. Dosage de la tryptase chez des insuffisants rénaux non dialysés et chez des insuffisants rénaux dialysés avant et après dialyse (collaboration avec le laboratoire d'immunologie et le service de néphrologie du Centre Hospitalier Lyon Sud). Participation au protocole EUROBAT sur le test d'activation des basophiles vis-à-vis des curares (collaboration avec le laboratoire d'immunologie du Pr Bienvenu)
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>PUBLICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> Mathieu Fontaine, Jacques Dubost, Françoise Bienvenu, Rolande Ferrenq Dubost, Géraldine Proton, Vincent Piriou Bronchospasme sévère au Diprivan® chez un patient allergique à l'arachide et au pollen de bouleau. Soumis <p>PARTICIPATION AUX CONGRES <u>Congrès Français d'Allergologie en avril 2010</u> - Présentation de 4 posters</p> <ul style="list-style-type: none"> J. Dubost, R. Ferrenq Dubost, N.Diot-Junique, C. Mullet, V. Piriou. Un cas particulier d'hypersensibilité non allergique aux produits de contraste iodés R. Ferrenq Dubost, J. Dubost, N. Diot-Junique, C. Mullet, V. Piriou. Allergie à la vitamine E injectable C. Mullet^a, P. Rouzaire^b, R. Ferrenq Dubost^a, J. Dubost^a, N. Diot-Junique^a, V. Piriou^a, F. Bienvenu^b. Urticaire à l'Isméline[®] lors d'une anesthésie locorégionale N. Diot-Junique^a, P. Rouzaire^b, C. Mullet^a, F. Bienvenu^b, J. Dubost^a, R. Ferrenq Dubost^a, V. Piriou^a. Un cas d'allergie croisée aux anesthésiques locaux <p><u>SFAR - Soumission de deux posters</u></p> <ul style="list-style-type: none"> N. Diot-Junique, J. Dubost, R. Ferrenq Dubost, C. Mullet, F. Bienvenu, V. Piriou. Bilan d'activité sur 6 mois d'un centre d'allergo-anesthésie en CHU Paul Rouzaire, Françoise Bienvenu, Yves Benoît, Rolande Dubost, Laurence Guilloux, Jean-Louis Guéant, Paul-Michel Mertes, Vincent Piriou et Jacques Bienvenu. Détection d'IgE spécifiques dans le diagnostic de l'hypersensibilité immédiate aux curares <p><u>Congrès ICARE d'anesthésie réanimation novembre 2010</u> - Communication orale acceptée</p> <p>ACTIONS DE FORMATION <u>Cours du DESC d'immuno-allergologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Le choc anaphylactique et les accidents allergiques peropératoires . J. Dubost L'allergie au latex R. Ferrenq Dubost <p>THESE Marion Pages : Préparation d'une <u>thèse sur les accidents allergiques peropératoires</u> : étude rétrospective sur une cohorte de 424 patients</p>

Equipe: ALIMENT

Responsable: Michel BOUVIER

Composition de l'Equipe : ANNE FRAPPAZ / MICHEL BOUVIER

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <p>Nombre de patients</p> <p>Comment est organisée l'activité ?</p> <p>Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.</p>	<p>Nombre de Patient <u>Pour le Docteur Bouvier</u> : 355 Consultations -38 Inductions de tolérance alimentaire en hôpital de Semaine dont 18 à la pomme crue. 2 inductions de tolérance pour allergie sévère (lait de vache et fromage de chèvre sous Xolair). -Suivi de 4 cas d'angioedèmes de type III, dont 2 porteurs de la mutation génétique – 1 famille</p> <p><u>Pour le Docteur Frappaz</u> : 258 Consultations</p> <p>- 3 axes de recrutement principaux : réactions aiguës de gravité variable, urticaires chroniques, troubles digestifs.</p> <p>- Augmentation relative du nombre de dépistage de sensibilisations alimentaires.</p> <p>Organisation de l'activité -Patients vus en consultation, puis bilantés soit en plateau technique, ou plus fréquemment en hôpital de Jour (HDJ) ou de semaine (HDS) 2J/1N pour les cas les plus sévères. -Demande de batteries trophallergènes, pneumallergènes, blé et aliments natifs ; remplissage de la feuille « <u>IgE spécifique</u> » à destination du service de biologie. -Consultation de synthèse par les internes du service pour les troubles du transit. -Concernant les bilans effectués en HDJ ou HDS, patients revus en fin d'hospitalisation par un membre de l'équipe aliment, ou Audrey Nosbaum (ACC) -Pour les inductions de tolérance aliment hospitalisation des patients en HDS (3j/2n), puis suivi en consultation à 4 mois par les Docteurs Nosbaum ou Bouvier ; Parfois reconvoque pour induction de tolérance à un deuxième aliment</p>
<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>POINTS A AMELIORER</p>	<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>Equipe -Augmentation de l'activité, -Collaboration étroite et conviviale entre les différents membres de l'équipe aliment, -Personnel paramédical chaleureux, très motivé et compétant,</p> <p>Diagnostic -Bonne utilisation des moyens diagnostics (TC, Biologie et Tests de provocations), -Bonne connaissance des protocoles d'induction de tolérance par l'équipe para médicale -Finalisation de la place des LTP dans les allergies alimentaires vis-à-vis des fruits à noyaux crus ou des graines,</p> <p>Traitement -Prise en charge des allergies alimentaires sévères, -Premiers retours positifs de l'induction de tolérance dans les allergies sévères de l'adulte grâce à l'utilisation du Xolair, -Protocole d'induction de tolérance pour les fruits à noyaux crus efficace et précis,</p> <p>POINTS A AMELIORER</p> <p><u>-Centralisation des inductions de tolérance aliments, constitution de cohortes ?</u> -Centralisation à part pour les inductions de tolérance à la pomme crue, -Analyse des axes de consultation pour le Docteur Bouvier ; choisir les mêmes -axes avec le Docteur Frappaz, -Communication entre les médecins sur les HDS, <u>-Moment de présentation des dossiers « aliments difficiles ».</u> - Prise en charge de l'allergie à l'arachide chez l'adulte, -Collaboration avec les Pédiatres-allergologues de l'HFME, concernant les allergies alimentaires fixées de l'adolescent, -Mise en place d'une séance par semestre de séances « éducation allergie alimentaire sévère », <u>-Valorisation de notre activité,</u> augmentation des publications, Posters à rédiger pour le CFA, le CICBAA et L'EAACI, rôle +++ des internes.</p>
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches</p>	<p>PROJETS CLINIQUES -Mise en place des inductions de tolérance vis-à-vis du Kiwi -En collaboration avec le service du Docteur Françoise Bienvenu, étude des <u>antigènes responsables de réactions sévères au céleri</u> (projet mis en place et suivi par Anne Frappaz) . -Constitution d'une cohorte sur « les Inductions de tolérance sous Xolair dans les allergies alimentaires sévères de l'adulte »</p> <p>PROJETS RECHERCHES - <u>Protocole « pomme »</u> en cours de finalisation avec l'URCI, dernière réunion globale prévue à la fin Juin, demande de budget à réaliser, premières inclusions à prévoir pour le premier Novembre 2010.</p> <p>PROJETS DE PUBLICATIONS</p> <p>Articles - « Tolérance et efficacité de l'induction de tolérance à la pomme chez 18 patients », avec Audrey</p>

Etat d'avancement	<p>Nosbaum, bibliographie faite, tableaux réalisés, premier manuscrit rédigé, quelques éléments à finaliser. Article destiné à la revue en langue anglaise « Allergy ».</p> <ul style="list-style-type: none"> - « <u>l'allergie à l'arachide chez l'adulte</u> », cohorte de 70 Patients. Tableau Excel réalisé, Bibliographie faite, reste l'analyse des données et la rédaction. <p>Posters</p> <ul style="list-style-type: none"> - « <u>Place du test d'activation des basophiles dans l'allergie à l'arachide chez l'adulte</u> ». Poster Prévu pour l'EAACI 2011, par Benoit Bensaïd, cohorte en place et analysée. - « <u>Ascite du Postpartum et angioedème à Bradykinine</u> », 1 cas clinique documenté avec iconographies, travail pour les Journées Françaises de Gastro-entérologie 2011 (à préciser).
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>PUBLICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> - « <u>Particularité de l'allergie à l'arachide chez l'adulte</u> » ; communication en séance plénière au 4^{ème} Congrès francophone d'allergologie (CFA) en 04/2009 et un article dans la revue française d'allergologie. - « <u>Place du test d'activation des basophiles dans l'allergie à l'arachide chez l'adulte</u> » lors du 4^{ème} CFA en 04/2009. Poster réalisé par Benoit Bensaïd. <p>PARTICIPATION AUX CONGRES</p> <p>Janvier 2009, congrès francophone de pneumologie (Lille), Avril 2009, Journée de formation sur l'angioedème du « CREAK » à Grenoble, Avril 2009, 4^{ème} congrès francophone d'allergologie (Paris), Juin 2009, 35^{ème} Journées de formation en allergologie (Marseille), Septembre 2009, 2^{ème} journées régionales du GLYAL-ANAFOCAL Rhône- Alpes (Chamonix); thème « Allergie et Montagne », Octobre 2009, CICBAA (Nancy),</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES</p> <p><u>Mars 2009</u>, Organisation d'un « débat grand public » avec le soutien de la mairie du 6^{ème} arrondissement de Lyon sur l'allergie alimentaire dans le cadre de la « 3^{ème} journée nationale de l'allergie » avec une interview pour le journal régional (France 3), <u>Avril 2009</u>, 1 Soirée de formation pour 15 médecins généralistes de la région de Villefranche sur l'allergie alimentaire, <u>Mai 2009</u>, 1 soirée de formation pour 15 médecins Généralistes de Lyon sur l'allergie alimentaire (co-animation avec le Docteur Patrick Alzenberg), <u>Juin 2009</u>, Organisation de 2 ateliers de formations pour les enfants et les adultes porteurs d'une allergie alimentaire (Premiers signes et Premiers gestes-Manipulation du stylo d'adrénaline), 1 groupe enfant et 1 groupe adulte, avec les « Mutuelles Radiances », <u>Octobre 2009</u>, 1 soirée de formation sur l'allergie alimentaire de l'enfant et de l'adolescent pour 20 Pédiatres et médecins généralistes de la région Lyonnaise (Co-Animation avec le Docteur François Payot), <u>Octobre 2009</u>, 10 heures de cours donnés pour le module de Pneumologie aux étudiants de l'IFMKDV (Institut de Formation en Masso-Kinésithérapie pour Déficients visuels), <u>Novembre 2009</u>, 2 jours de formation pour les diététiciennes dans le cadre de l'institut de formation des cadres de santé des Hospices Civiles de Lyon, <u>Décembre 2009</u>, Organisation d' 1 Atelier de formation pour les adultes porteurs d'une allergie alimentaire sévère (premiers signes et premiers gestes-Manipulation du stylo d'adrénaline) avec les « Mutuelles Radiances »,</p> <p>RESPONSABILITES COLLECTIVES</p> <p><u>Septembre 2009</u> (Dr Bouvier), réélection au post de secrétaire du GLYAL-ANAFORCAL Rhône-Alpes pour 3 ans</p>

Equipe: ALLERGOLOGIE PEDIATRIQUE HFME

Responsable: Pr A LACHAUX / Dr AS BRUNET

Composition de l'Equipe : Service Pr Lachaux GASTRO Allergo digestive et médicamenteuse : Dr F VILLARD-TRUC (P Att 3 vac), Dr F PAYOT (P Att 2 vac), Dr AS BRUNET (PH 60%)

Service Pr Bellon PNEUMO Allergologie respiratoire et digestive : Dr SA ANDRE-GOMEZ (P Att), Dr PAYOT (P Att), Dr NOIRET (P Att), Dr JUBIN (P Att)

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <ul style="list-style-type: none">• Nombre de patients• Comment est organisée l'activité ?• Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.	<p>1. Service GASTRO -499 Cs allergo digestive et médicamenteuse -177 TPO en HDJ : 98 TPO lait de vache, 52 TPO autres aliments (œuf, arachide, poisson, blé), 27 TPO médicament -547 séries de pricks test dont 228 pricks extraits et 319 pricks aliments natifs -40 IDR médicament à concentration croissante</p> <p>2. Service PNEUMO -nombre de Cs allergo non connu -87 TPO en HDJ -323 séries de pricks test dont 298 pricks extraits et 25 pricks aliments natifs -51 IDR médicament à concentration croissante -79 IDR à concentration fixe -3 IDR venin -Départ retraite Dr Noiret</p> <p>Activité assurée par 2 services : <u>En Gastro</u> : 3 médecins assurant 3 consultations et demi par semaine, Cs d'allergie alimentaire médicamenteuse et respiratoire <u>En Pneumo</u> : 3 médecins, Cs allergie alimentaire médicamenteuse et respiratoire, depuis cette année activité allergie hyménoptère et anesthésie assurée par un médecin Pas de convention particulière entre les 2 services Actuellement aucune des vacances d'allergologie pédiatrique n'est financée par le service d'immuno allergo du CHLS</p>
<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>POINTS AMELIORER A</p>	<p>POINTS FORTS : -mise en place Activité Hyménoptères chez l'enfant par Dr Jubin collaboration Dr Girodet -mise en place Activité Allergo-Anesthésie par Dr Jubin après formation auprès Dr Demoly -amélioration des délais de prise en charge des patients présentant une allergie médicamenteuse grâce à la mise en place d'épreuve de réintroduction en consultation lors de séance d'HDJ (surveillance 3 h pas de pose de VVP urticaire retardée isolée)</p> <p>POINTS A AMELIORER : -délais TPO > 4 à 6 mois -demande de création de poste IDE pour activité TPO refusée malgré la rentabilité reconnue de l'activité</p>
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<p>PROTOCOLE LACTAIDE : PHRC national : évaluation de l'efficacité d'un ITS par voie sublinguale au lait de vache (LV) versus régime strict chez les enfants > 5 ans présentant une APLV type I persistante</p> <p>Participation au Groupe de travail en Allergie Alimentaire Pédiatrique (F Rancé) : harmonisation des TPO, des trousseaux d'urgence, base de données nationale.</p> <p>PROJETS DE RECHERCHE Le service est rattachée à l'Inserm U 851 (Alain Lachaux) Les projets de recherche en immunité muqueuse et allergologie se font en collaboration avec cette unité</p>

<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>PUBLICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Robles-Medrande C, Villard F, le Gall C, Lukashok H, Rivet C, Bouvier R, Dumortier J, Lachaux A. Severe Dysphagia in Children With Eosinophilic Esophagitis and Esophageal Stricture: An Indication for Balloon Dilatation? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Nov 17. • Lagrange C, Brunet AS, Villard F, Payot F, Lachaux A. Manifestations digestives retardées de l'allergie aux protéines du lait de vache : description clinique et étude sur l'âge d'acquisition de la tolérance. Soumis Arch Pédiatrie <p>PARTICIPATION AUX CONGRES</p> <ul style="list-style-type: none"> -CFA Paris avril 2009 -CICBAA Nancy octobre 2009 -SP2A Paris novembre 2009 <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES</p> <ul style="list-style-type: none"> -Organisation du CRAAAP : 26/02/2009, 25/06/2009, 26/11/2009 -Participation à l'enseignement du DESC d'Immuno-allergologie
---	--

Equipe: URTICAIRE

Responsable: Frédéric AUGÉY P Att

Composition de l'Equipe : F. AUGÉY, F BERARD (PUPH), B. BENSARD(CCA), M BOUVIER (P ATT), SJ HALPERN (INTERNE), S MIRABELLE, JF NICOLAS (PUPH)

<p>ACTIVITE 2009-2010 Bilan de année écoulée Nombre de patients. Comment est organisée l'activité ? Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.</p>	<p>La prise en charge de l'urticaire chronique reste un des points forts du service qui intervient comme recours dans les formes sévères pour les dermatologues et allergologues de la région Rhône-Alpes. La prise en charge des patients urticariens est réalisée essentiellement en consultation et, pour certains patients, en hospitalisation (le plus souvent de jour) ou en Exploration Fonctionnelle Allergologique. Le bilan reste standardisé permettant une prise en charge homogène.</p>
<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>POINTS A AMELIORER</p>	<p><i>Points forts :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Prise en charge homogène et dossier urticaire standardisé. <p>L'activité urticaire concerne la plupart des praticiens du service avec une prise en charge homogène et un dossier urticaire standardisé. Cette prise en charge a fait l'objet d'un arbre décisionnel, comprenant, par exemple, un sevrage complet du patient en corticoïdes avant tout traitement immunosuppresseur.</p> <ul style="list-style-type: none">• Reconnaissance de l'effet aggravant des corticoïdes. <p>Depuis l'étude clinique réalisée dans le service suggérant cet effet aggravant ayant fait l'objet d'une publication, nous avons pu améliorer de nombreuses urticaires sévères par le simple sevrage en corticoïdes. Les résultats de l'étude en sont confortés.</p> <ul style="list-style-type: none">• Nouveaux traitements des urticaires sévères. <p>Pour les quelques patients ayant une urticaire résistant aux traitements immunosuppresseurs, ou ayant des contre-indications à ces traitements, nous utilisons depuis environ 18 mois une nouvelle biothérapie anti IgE (omalizumab) qui a permis de dénouer des situations difficiles ;</p> <p><i>Points à améliorer :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Education thérapeutique• Elaborer un score clinique de l'urticaire. <p>Nous avons élaboré un score « CRESUS » actuellement discuté au sein du groupe Urticaire de la SFD.</p> <ul style="list-style-type: none">• Elaboration d'une fiche Urticaire à destination des patients au sein du groupe Urticaire de la SFD.• Améliorer l'algorithme de traitement de l'urticaire : le faire évoluer au regard des recommandations européennes et l'unifier au niveau du service.
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<ul style="list-style-type: none">• Groupe « Urticaire » de la Société Française de Dermatologie (SFD). Participation active à la création et à la coordination d'un « groupe urticaire » de la SFD. Création du groupe au lendemain de la Journée Urticaire Chronique du 21 janvier 2010. Acceptation par le CA de la SFD au printemps 2010. La création officielle du groupe est prévue le 1^{er} juillet 2010 lors d'une réunion à laquelle participeront les fondateurs du groupe.• Recommandations européennes sur la « Prise en charge de l'urticaire chronique (UC) ». Participation à un groupe de travail d'experts français (coordonné par le Pr JJ Grob-Marseille) sur l'évolution des recommandations européennes.• Education thérapeutique dans l'urticaire chronique : mise en place de séances de 2 heures destinées aux patients les plus affectés par leur maladie à partir du 8 juin 2010.• PHRC national multicentrique « Méthotrexate et urticaire chronique idiopathique sévère » (coordonnateur CHU de Tours) ; participation du service à ce PHRC dont le début est prévu au printemps 2010 .• PHRC national multicentrique « Intérêt des auto-anticorps anti-diamine oxydase dans le diagnostic de l'urticaire chronique dépendant de l'histamine alimentaire » (coordonnateur CHU de Nimes). Participation du service à ce PHRC sous réserve d'acceptation du projet.• Groupe de recherche sur les angiooedèmes héréditaires de type III dans le cadre du CREAK (M. Bouvier)

<p>VALORISATION Publications Lister les publications</p> <p>Participations aux congrès Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATIONS DONNEES (cours, séminaires...)</p>	<p>1. Publications -A. Nosbaum, J.F. Nicolas, JF, F. Bérard. Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. Rev Med Int 2010. <i>Submitted</i>.</p> <p>2. Ouvrages didactiques L'urticaire en 20 questions F. Augey, JF Nicolas. EJD book séries</p> <p>3. Participation aux congrès - Journées Dermatologiques de Paris, 9 décembre 2009 ; Symposium Schering-Plough , F Berard : Physiopathologie de l'urticaire chronique : actualités -CFA : B Ben-Said, A Nosbaum, F Augey, Halpern SJ, Nicolas JF, Bérard F. L'omalizumab est un traitement de recours efficace dans l'urticaire chronique résistant aux autres traitements. Congrès Français d'Allergologie (communication orale), Paris, Avril 2010. -Communication orale congrès de médecine interne (SNFMI) ; Audrey Nosbaum Juin 2010 ; Reims : Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques.</p> <p>4. Organisation de réunions et séminaires Journée nationale de FMC sur l'urticaire ; thème : « Actualités et controverses » F Augey, S Mirabelle, JF Nicolas 21 janvier 2010 ; lieu : CHLS (110 participants)</p>
--	---

Equipe : PSORIASIS**Responsable: Dr Catherine GOUJON****Composition de l'Equipe : F BERARD, K DAHEL, S GRANDE, N GUNERA-SAAD, A NOSBAUM**

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre de patients • Comment est organisée l'activité ? • Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique. 	<p>Fichier de consultation de patients : plus de 500 patients présentant un psoriasis, se répartissant ainsi : 170 sous MTX, 140 soriatane, 75 Enbrel, 25 Humira, 30 Remicade, 23 Raptiva : en pratique 300 patients sous traitement systémique classique et 150 sous biothérapie</p> <p>Circuit patient : consultation, EFA pour bilan biologique pré MTX ou réinitiation de la biothérapie, hospitalisation de jour pour bilan pré-biothérapie ou surveillance sous MTX ou biothérapie, constitution d'une biothèque sang et peau lors des hospitalisations (les patients sous soriatane vu la nécessité d'être à jeun font leur bilan en dehors de l'hôpital)</p>
<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>POINTS AMELIORER A</p>	<p>Points forts :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Recrutement important</u> : patients venant souvent par le site internet ou par connaissance et moins par le circuit médical traditionnel (dermatologue, médecin généraliste) <p>Points à améliorer</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Prescription du MTX par les dermatologues</u> • <u>Recrutement interne avec les attachés pour les études cliniques</u> : améliorer la communication • <u>Documents de travail sur le psoriasis</u> : à constituer • <u>Annonces sur le site internet des études cliniques dans le psoriasis</u>
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<p>Projets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation du syndrome métabolique dans le service du Pr Laville • Psoriasis et poumon : évaluation de la fonction respiratoire de 50 patients psoriasis : décision au colloque de continuer l'étude sur une série plus importante après déménagement à Giraud • Projet de participation à un registre national de tolérance des patients sous traitement systémique <p>Etudes cliniques terminées</p> <ul style="list-style-type: none"> • sur un inhibiteur de la sphingosine 1 phosphate (8 patients inclus) :phase IIa • autres traitements anti-TNF alpha (efalizumab, enbrel , humira) <p>Etudes cliniques en cours : Etude internationale sur l'efficacité et tolérance du Stélara pour les patients en échec ou intolérance au MTX -5 patients autorisés et inclus dans notre centre -étude des sous populations lymphocytaires, production des cytokines et réponses aux antigènes par cytométrie de flux, ELISA, incorporation de la thymidine et ELISPOT et analyse de l'expression des gènes par RT-PCR (Aurore Rozieres, responsable scientifique)</p>
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES A Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES DE 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>Publications :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aubin F, Bachelez H, Beani JC, Berbis P, Beylot-Barry M, Descamps V, Dubertret L, Goujon C, Jeanmougin M, Le Maître M, Ortonne JP, Paul C Biotherapies for psoriasis: Options following the suspension of Raptiva? Ann Dermatol Venereol. 2009 May;136(5):399-401. • Goujon C, Gormand F, Gunera-Saad N, Dahel K, Vial T, Nicolas JF Pertinence des critères diagnostiques de tuberculose latente avant traitement du psoriasis par anti-TNF alpha Diagnostic criteria of latent tuberculosis before initiation of TNF alpha inhibitors in psoriasis patients. Annales de Dermatologie. In press • Goujon C, Dahel K, Berard F, Guillot I, Gunera-Saad N, Nicolas JF Auto-immune hepatitis and infliximab in 2 psoriasis patients Journal of the American Academy of Dermatology. In press <p>Participation à des congrès : Troisième journée du Groupe Français du Psoriasis (Lyon), Présentation aux Journées dermatologiques de Paris</p> <p>Formation des dermatologues au psoriasis rhumatismal lors des journées Ellipse</p>

Equipe: UNITE DE RECHERCHE CLINIQUE EN IMMUNOLOGIE LYON SUD

Responsable: Docteur Catherine GOUJON

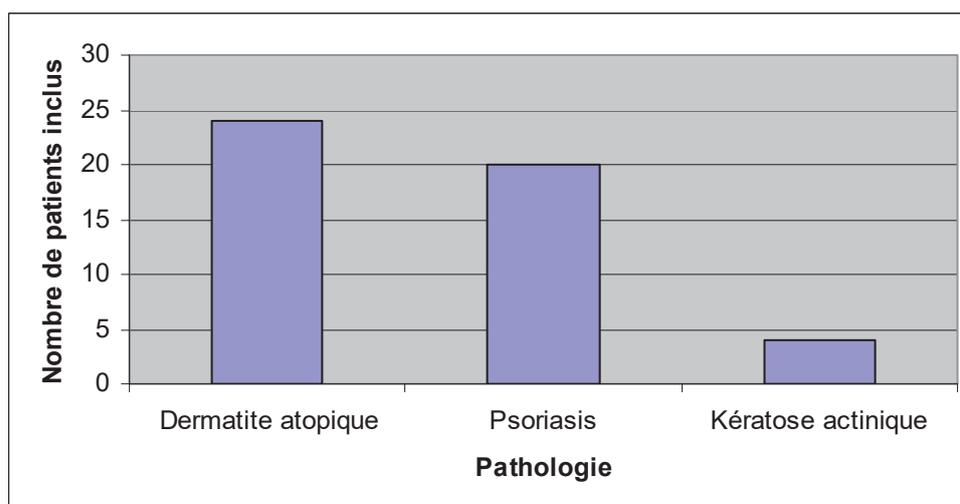
Composition de l'Equipe :

Responsable / Investigateur principal :	Dr C. GOUJON	(100% ETP)
Directeur scientifique :	Pr. J.F. NICOLAS	
Co-directeur scientifique :	Dr F. BERARD	
Co-investigateur :	Dr S. GRANDE	Depuis le 1 ^{er} mars 2009 (100% ETP)
ARC coordination médicale :	Dr K. DAHEL	(50% ETP)
ARC coordination logistique :	David BOTTIGIOLI	(100% ETP)
Infirmières ARC :	Blandine GUICHARD	(100% ETP)
	Christine RAVOT	(75% ETP)
Secrétaire :	Séverine SAINTOYANT	Depuis le 1 ^{er} avril 2009 (100% ETP) En remplacement d'Ingrid Martinetti
Cadre de santé du service:	Céline BERION	

NOMBRE DE PATIENTS

- **Nombre de patients inclus en 2009 :** 48 sur site + 80 patients inclus hors site

REPARTITION DES INCLUSIONS SUR SITE PAR DOMAINES :



- **Nombre de consultations de recherche clinique réalisées en 2009 :** 293 à l'URCI-LS + 160 visites assurées dans les 2 services de néphrologie HCL

ORGANISATION DE L'ACTIVITE

● NATURE DES ACTIVITES

- **Expertise** (activité de consultant pour les laboratoires cosmétologiques japonais, et aussi pharmaceutique (BT pharma, Sanofi aventis))
- **Création de dossier pour le CenGeps**
- Astreintes pour Optimed pour des volontaires sains risquant de déclencher une réaction sous Avidine
- **Activité de recherche clinique organisée en 3 axes :**
 - Conception d'études

ACTIVITE 2009

Bilan de l'année écoulée

- Nombre de patients
- Comment est organisée l'activité ?
- Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.

- Réalisation d'études (Investigations sur site, Dufourt 2^{ème})
- Coordination d'études (Investigations hors site) :
 - Recherche de centres collaborateurs et étude de faisabilité au sein de ces centres (service d'allergopédiatrie de l'HFME dans le cadre du projet « ASY »)
 - Recrutement et mise en place de personnel dans les centres collaborateurs (services de néphrologie d'HEH et du CHLS dans le cadre de l'essai « TRANSFLUVAC »)
 - Coordination d'un PHRC multicentrique interrégional (services de dermatologie de 5 CHU français : Paris, Toulouse, Poitiers, Clermont-Ferrand, Nantes dans le cadre de l'essai « METHODODA »)

Nombre d'études concernées par chacun des 3 types d'activité:

Type d'activité	Nb d'études
conception	10
coordination	3
réalisation	10

● ORGANISATION INTERNE

Depuis 2009, suite à l'arrivée du Dr Sophie Grande en mars, mise en place d'une nouvelle organisation interne avec :

- chef de projet / assistant(e) logistique / assistante administrative pour la phase de préparation et le suivi de l'étude
- médecin d'étude clinique / infirmière de recherche clinique / assistante administrative pour la phase de réalisation
- assistant qualité

Autonomie pour le traitement (centrifugation + congélation) des prélèvements sanguins expédiés vers un laboratoire centralisé

● COLLABORATIONS

- Unité « Consultations » du service : ouverture d'une consultation dédiée aux patients atteints d'eczéma et développement des consultations pour patients atteints de psoriasis.
- F. Gormand pour l'interprétation des radios et des EFRs
- Pharmacie : collaboration systématique avec la pharmacie du CHLS (reconstitution, dispensation) pour les études comportant un produit expérimental
- Laboratoire de biologie : occasionnelle (essai Transfluvac)
- Inserm U851
- Lyonbiopôle : études TB dermatest et Expand ID
- Réseau National d'Investigation Clinique en Vaccinologie

POINTS FORTS DE L'ACTIVITE

POINTS AMELIORER

A

POINTS FORTS

- Souplesse d'organisation permettant de proposer ARCs et infirmières rapidement pour réaliser des études cliniques dans d'autres services
- Intégration au REseau national d'Investigation clinique en VACCinologie (Reivac)
- Collaboration avec l'Unité INSERM U851 dans le cadre de recherches transversales (recherches cliniques / recherches biologiques)
- Mise en place d'un réseau français inter CHU pour patients atteints de DA
- Amplification du recrutement des patients par le site internet de l'URCI-LS

	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge rapide des patients, suivi régulier avec possibilité de les voir en urgence si nécessaire <p>POINTS A AMELIORER :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du nombre de contrats • Augmentation du potentiel de recrutement dans les pathologies du service (eczéma, psoriasis) • Amélioration et suivi du site internet • Participation régulière à des études sur volontaires sains (études à potentiel de recrutement élevé)
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<p>Etudes en préparation en 2009 : 13 au total dont 2 arrêtées</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinologie : 2 [<i>TB dermatest ; Expand ID</i>] • Physiologie cutanée : 2 [<i>FID03C : échographie cutanée au niveau de l'avant-bras</i>) ; <i>09ESolaire mécanistique</i>] • Allergie alimentaire : 1 [<i>désensibilisation à la pomme</i>] • Désensibilisation par voie sous-cutanée de la rhinite allergique par des recombinants : 1 [<i>AL0906rP</i>] (refus de l'étude pour des raisons financières) • Onychomycose et traitement local : 1 [<i>RV4104A 2008 548</i>] • Cosmétologie : 1 [<i>NEEDS</i>] (écriture du protocole mais réalisation de l'étude dans une autre société proposant un coût moins cher) • Immunocosmétologie : 1 [<i>KAO</i>] (n'ayant pas abouti : blocage à l'Afssaps du dossier concernant un nouvel ingrédient) • Hypersensibilité médicamenteuse et avidine- tests cutanés de l'avidine chez des patients allergiques à l'oeuf : 1 [<i>ASY</i>] (n'ayant pas abouti en raison de l'arrêt du développement de cette nouvelle molécule) • Etude observationnelle pharmacogénomique dans le psoriasis de Merck Serono non réalisée en raison de l'arrêt de la division dermatologie dans ce laboratoire suite au retrait de l'éfalizumab • Etude Merck Sérono concernant la DA a été arrêtée pour les raisons ci-dessus. <p>Etudes en réalisation en 2009 : 13 au total dont 2 arrêtées</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis : 6 [<i>Wyeth 2; TRUST; SIP1; T45; ESPRIT; TRANSIT</i>] (2 arrêts) • Dermate atopique : 3 [<i>RD.03.SPR.40088 ; METHODA ; IDA</i>] • Kératose actinique : 1 [<i>LEIDA</i>] • Vaccinologie : 1 [<i>Transfluvac</i>] • Hypersensibilité médicamenteuse et avidine (astreintes pour optimed en cas de réaction cutanée avec l'avidine) : 1 [<i>INT5940</i>] • Deux études sur le psoriasis arrêtées par le promoteur en raison d'un mauvais schéma thérapeutique (Restore 2, arrêt fin 2008) et la seconde en raison du retrait du marché en mars de l'efalizumab (étude TRUST) <p>Etudes constituant des projets de recherche transversale (recherche clinique / recherche biologique) menées en collaboration avec l'INSERM U851 :</p> <p>En cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • METHODA : dosage des marqueurs sériques de l'inflammation : TARC/CCL17, PARC/CCL18 • IDA : analyses des biopsies cutanées (type d'infiltrat lymphocytaire, populations de cellules dendritiques, extraction d'ARN pour mesurer l'expression génique des cytokines) et des marqueurs pronostiques sériques tels que sélectine E, CD25, CD30 soluble, CCL 17 et CCL 18 et analyses de caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles de lymphocytes T. • Transit : étude des sous populations lymphocytaires, production des cytokines

	<p>et réponses aux antigènes par cytométrie de flux, ELISA, incorporation de la thymidine et ELISPOT et analyse de l'expression des gènes par RT-PCR</p> <p>En projet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expand ID : collaboration potentielle pour la collection d'échantillon biologique (Allergobiothèque) • 09ESolaire mécanistique : caractérisation phénotypique en cytométrie de flux des différentes sous-populations de cellules épidermiques (CE) grâce à une série d'immunomarquage réalisée à l'aide de différents anticorps primaires
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES (cours, séminaires, ..)</p>	<p>PUBLICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goujon C, Jean-Decoster C, Dahel K, Bottiglioli D, Lahbari F, Nicolas JF, Schmitt AM. Tolerance of Oat-Based Topical Products in Cereal-Sensitized Adults with Atopic Dermatitis <i>Dermatology</i> 2009;218:327-333 • Aubin F, Bachelez H, Beani JC, Berbis P, Beylot-Barry M, Descamps V, Dubertret L, Goujon C, Jeanmougin M, Le Maître M, Ortonne JP, Paul C Biotherapies for psoriasis: Options following the suspension of Raptiva? <i>Ann Dermatol Venereol.</i> 2009 May;136(5):399-401. • Goujon C, Gormand F, Gunera-Saad N, Dahel K, Vial T, Nicolas JF Pertinence des critères diagnostiques de tuberculose latente avant traitement du psoriasis par anti-TNF alpha Diagnostic criteria of latent tuberculosis before initiation of TNF alpha inhibitors in psoriasis patients. <i>Annales de Dermatologie.</i> In press • Goujon C, Dahel K, Berard F, Guillot I, Gunera-Saad N, Nicolas JF Auto-immune hepatitis and infliximab in 2 psoriasis patients <i>Journal of the American Academy of Dermatology.</i> In press <p>PARTICIPATION AUX CONGRES <i>Journées Dermatologiques de Paris (déc 2009)</i></p> <p>ACTIONS DE FORMATION / INFORMATION</p> <ul style="list-style-type: none"> • Journée Mondiale du Psoriasis 29/10/2009 • Communications aux dermatologues : MTX dans l'eczéma (Bioderma, mars) • Communications aux industriels du textile sur l'eczéma dans IPôle Tectera • Réunions de concertation sur l'éducation thérapeutique en dermatologie (Nantes) et le psoriasis (Toulouse) • Communication lors des journées « ellipses » organisées par Wyeth • Refonte du site Internet de l'URCI-LS avec un espace dédié aux professionnels et un autre aux patients. • Journée d'Information du 25/05/2009 sur la Recherche Clinique organisée par la DIRC Rhône Alpes- Auvergne

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <ul style="list-style-type: none">• Nombre de patients• Comment est organisée l'activité ?• Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.	<p>Les réactions d'allergie ou hypersensibilités (HS) aux médicaments correspondent à des réactions inflammatoires touchant différents organes, survenant dans les jours suivant le début d'un traitement. L'expression clinique des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) est variable allant de réactions bénignes comme l'exanthème maculo-papuleux à des réactions beaucoup plus grave comme la nécrolyse épidermique toxique (NET) (Lyell et Stevens-Johnson). La physiopathologie de ces réactions reste encore mal connue. Les réactions d'HSR sont dues aux LT spécifiques de médicament. Récemment, des études ont montrées le rôle majeur des LT CD8+ cytotoxiques dans les toxidermies graves comme le NET. Les LT CD8 sont ainsi responsables de la destruction des kératinocytes, ce qui aboutit au décollement épidermique qui donne l'aspect de grand brûlé aux patients. Il est, par contre, classiquement admis que les LT CD4+ producteurs de cytokines de type 1 sont effecteurs des formes plus bénignes sans qu'aucune démonstration définitive n'ait été apportée.</p> <p><u>Les résultats de l'équipe</u>, obtenus dans les modèles pré-cliniques de ces maladies montrent, au contraire, que les LT CD8+ cytotoxiques sont les LT impliqués dans l'initiation de l'inflammation cutanée. En effet, le travail réalisé dans l'équipe a porté sur la physiopathologie des EMP (Exanthème maculo-papuleux) médicamenteux. Le projet « Homme » a porté sur un ensemble de patients sélectionnés ayant présenté un EMP par HSR aux médicaments. Les patients étant sensibilisés, seule l'analyse de la réponse allergique est possible (Rozieres et al 2009, Rozieres et al, en cours de rédaction). Les LT CD8+ de phénotype cytotoxique apparaissent comme initiateurs de l'HSR à l'amoxicilline. En effet :</p> <ol style="list-style-type: none">i) les LT CD8+ Tc1 sont les premières cellules à infiltrer le site d'HSR à l'amox. et ont un phénotype activé lors de leur recrutement (IFN-γ+, perf+).ii) l'infiltration des LT CD8+ est parallèle à la survenue de l'apoptose des kératinocytes.iii) les LT spécifiques de médicaments retrouvés dans le sang des patients sont de phénotype Tc1 identique à celui des LT CD8+ induisant les lésions cutanées. <p>Le projet « souris » a permis de développer un modèle d'allergie retardée à l'amoxicilline par immunisation cutanée (Rozieres et al, 2010). qui est un élément indispensable au développement des connaissances sur la physiopathologie de ces réactions. Ce modèle permettra de plus, l'étude de la phase de sensibilisation, qui n'est pas possible chez l'homme.</p> <p>Ces données sont en faveur rôle initiateur des LT CD8+ dans l'EMP. Des études complémentaires caractérisant le phénotype précis (marqueurs de mémoire, récepteurs de chimiokines) et les fonctions CTL (seuil d'activation, affinité, dose-réponse) des LT CD8+ doivent être approfondies et ceci va faire l'objet du projet 2010-2014.</p> <p>Projet 2010-2014 . Le but du travail est de définir la contribution relative des LT CD4+, LT CD8+ et des cellules NK dans le DRESS, LYELL et EMP. Ce projet va s'orienter en deux parties : - PROJET « HOMME ». Cette partie du projet aura pour but de. 1. définir le phénotype précis et les fonctions CTLs des LT CD8+ spécifiques d'antigènes et des NK dans les réactions d'hypersensibilité retardée médicamenteuse (HSR).</p>
---	---

	<p>2. étudier l'effet des LTreg CD4+ sur la population T CD8+.</p> <p>3. Comparer les caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles des LT impliqués dans les réactions HSR en fonction du niveau gravité de l'accident.</p> <p>PROJET « SOURIS » Cette partie du projet aura pour but de.</p> <p>1- Confirmer le rôle essentiel des LT CD8+ dans l'initiation de cette réaction. Cette partie du projet sera réalisée en travaillant avec souris déficientes ou non en LT CD4+ (Aβ^{o/o}) ou CD8+ (β2m^{o/o}) ou par déplétion spécifique par injection <i>in vivo</i> d'anticorps et KO pour la granulysine (granules cytotoxiques impliquées dans le Lyell, Chung et al 2008) et en travaillant sur la voie de sensibilisation (IV,Orale, ..).</p> <p>2-Caractériser les différentes populations de LT reg impliquée dans la régulation de ces réactions (LT CD4+25+, LT CD4+Fox-P3+, LT CD4+IL-10+). Cette étape sera réalisée en caractérisant les sous-populations régulatrices induites lors de la sensibilisation.</p> <p>3-Etudier la spécificité antigénique de la réponse régulatrice.</p>
<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>POINTS AMELIORER A</p>	<p>Mise en place d'une équipe renforcée sur la plateforme Lyon Sud qui va permettre de développer cette partie du travail.</p> <p>1-La valorisation du travail effectué doit être l'objectif principal de l'année à venir.</p> <p>2- les thématiques de recherche doivent s'orienter vers des projets plus mécanistiques et moins descriptif afin d'augmenter l'impact de notre travail.</p> <p>3- Développer les collaborations nationales et internationales avec les groupes travaillant sur la thématique.</p>
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<p>-Projet INSERM/DHOS 2009. Caractérisation et validation de biomarqueurs moléculaires pour le diagnostic des allergies médicamenteuses à l'origine de réactions secondaires cutanées modérées et sévères. (collaboration JC Roujeau, S Le Gouvello).</p> <p>-Projet Action incitative 2009. Interêt de l'éliSpot multicytokines dans le diagnostic des toxidermies sévère.</p>
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES A Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES DE 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>PUBLICATIONS :</p> <p>-Rozieres A, Vocanson M, Rodet K, Benetiere J, Bienvenu J, Berard F, Hennino A, Nicolas JF. CD8+ T cells mediate skin allergy to amoxicillin in a mouse model. Allergy 2010.</p> <p>- Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, Cozon G, Bienvenu J, Nicolas JF. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy. 2009 Apr;64(4):534-42.</p> <p>- Rozieres A, Vocanson M, Ben Said B, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunol, 2009 Aug;9(4):305-10</p> <p>- Bensaid B, Rozieres A, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF. IgE-mediated allergy to pristinamycin: the value of skin tests and basophil activation tests. Allergy. 2009 Nov;64(11):1694.</p> <p>- Ben Said B, Leray V, Nicolas JF, Rozieres A, Berard F. Methylprednisolone-induced anaphylaxis: diagnosis by skin test and basophil activation test. Allergy. 2009 Oct 15.</p> <p>- Ben Said B, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF, Rozieres A. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. Allergy. 2009 Oct 20.</p> <p>ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT - Enseignement Post-Universitaire (EPU).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formation d'immunologie pour la société Fc3Bio (Formation Continue Spécialisée dans le domaine des Bio-sciences) (novembre 2009) (20h) - Formation d'immunologie pour la société Fc3Bio (Formation Continue Spécialisée dans le domaine des Bio-sciences). (Janvier 2010) (12h)

Responsable:

Composition de l'Equipe : GROUPE MARC VOCANSON : AMINE ACHACHI, AUDREY NOSBAUM, GAELLE POYET, SARAH RENAUDINEAU, VINCENT GAILLARD, JOSETTE BENETIERE.

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre de patients • Comment est organisée l'activité ? • Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique. 	<p>Thématique de l'équipe Marc Vocanson :</p> <p>1- Recherche physiopathologique sur l'eczéma allergique de contact. 2- Développement de méthodes de détection du pouvoir sensibilisant des chimiques.</p> <p>Les recherches sont menées à partir de modèles expérimentaux chez la souris, ou concernent l'exploration de prélèvements biologiques chez le patient allergique.</p>
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<p>Projets de recherche</p> <p><u>Projet 1. Régulation de l'inflammation cutanée:</u> caractérisation des populations de cellules régulatrices impliquées dans le contrôle de la réponse d'hypersensibilité retardée de contact au DNFB (modèle pré-clinique d'eczéma allergique de contact chez la souris). Projet réalisé par G.Poyet, S.Renaudineau, V.Gaillard et J.Bénétière. Ce projet a fait l'objet d'un article qui vient d'être accepté très récemment (ref.1).</p> <p><u>Projet 2. Phénomène de tolérance cutanée induit par les haptènes.</u> Projet très avancée, réalisé par G.Poyet, S.Renaudineau, V.Gaillard et J.Bénétière. Un article scientifique sera écrit très prochainement.</p> <p><u>Projet 3. Développement d'une méthode de détection in vitro (test d'immunisation primaire) pour identifier le pouvoir sensibilisant des chimiques</u> (Collaboration industrielle COLIPA). Projet en cours, mené à bien par A. Achachi. Résultats encourageants. Le test développé sera probablement proposé l'an prochain pour une validation multicentrique par nos collaborateurs industriels. Un ou deux articles scientifiques seront écrits. Cette étude fait l'objet d'une collaboration avec le LAGEP, Faculté de Pharmacie, Rockefeller, Lyon.</p> <p><u>Projet 4. Exploration de l'activité pro-inflammatoire de composés pharmaceutiques</u> (collaboration industrielle). Projet en cours, mené à bien par G.Poyet, S.Renaudineau, V.Gaillard et J.Bénétière. Deux articles scientifiques seront écrits.</p> <p>Projets cliniques</p> <p><u>Projet 1. Mécanismes physiopathologiques de l'eczéma allergique de contact chez l'homme</u> (molécule test : paraphénylènediamine). Développement d'un modèle pré-clinique chez la souris. Projet en cours, mené à bien par A.Nosbaum. Ce projet fait l'objet d'une collaboration avec l'équipe de K. Park (collaborateur : D.Naisbitt). Université de Liverpool (Angleterre).</p> <p><u>Projet 2. Identification des précurseurs des cellules épidermiques après exposition UV.</u> Projet en cours, mené à bien par A. Achachi.</p>
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES 5cours, séminaires, ...)</p>	<p>Publications</p> <p><u>Articles published in peer reviewed journals</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Vocanson M</u>, Hennino A, Rozières A, Poyet G, Gaillard V, Renaudineau S., Achachi A, Benetiere J, Kaiserlian D, Dubois B, Nicolas JF. ICOS is a marker for highly suppressive antigen-specific T cells sharing features of Th17/Th1 and regulatory T cells. J Allergy Clin Immunol. 2010, In press. 2. <u>Vocanson M</u>, Hennino A, Rozières A, Poyet G, Nicolas JF. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. Allergy. 2009, 64(12):1699-714. 3. <u>Vocanson M</u>, Hennino A, Rozières A, Cluzel-Tailhardat M, Poyet P, Valeyrie M, Bénétière J, Tédone R, Kaiserlian D, Nicolas JF. Skin exposure to weak and moderate contact allergens induces IFNγ production by lymph node cells of CD4⁺ T-cell-depleted mice. J Invest Dermatol, 2009, 129(5):1185-91.

4. Rozieres A, Vocanson M, Rodet K, Benetiere J, Bienvenu J, Berard F, Hennino A, Nicolas JF. CD8+ T cells mediate skin allergy to amoxicillin in a mouse model. **Allergy**. 2010 Feb 1.
5. Mbitikon-Kobo FM, Vocanson M, Michallet MC, Tomkowiak M, Cottalorda A, Angelov GS, Coupet CA, Djebali S, Marçais A, Dubois B, Bonnefoy-Bérard N, Nicolas JF, Arpin C, Marvel J. Characterization of a CD44/CD122int memory CD8 T cell subset generated under sterile inflammatory conditions. **J Immunol**. 2009, 182(6):3846-54.

Reviews

1. Rozieres A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A, Nicolas JF. [Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions](#). **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2009, 9(4):305-10.
2. Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. **Eur J Dermatol**. 2009, 19(4):325-32.

International or national lectures (Invited speaker)

1. « Cellular models to detect the sensitizing properties of xenobiotics: T lymphocytes ». Annual meeting of the French Society for Cellular Pharmacology and Toxicology. May 2009. Montpellier (France).
2. « Characterisation of Tregulatory subsets that control antigen-specific skin inflammation ». October 2008. Dermatology department. University Medical Center. Fribourg (Germany).

Oral communications in international or national meetings

1. Expert meeting on “T cell recognition of chemicals, protein allergens and drugs: towards the development of *in vitro* assays ‘’. November 2009. Rome (Italy).
2. 22th meeting of the European Research Group on Experimental Contact Dermatitis (ERGECD). April 2009, Amsterdam (Netherlands).
3. Annual meeting of the French Society for Immunology (SFI). Nov 2008. Paris (France).
4. Annual meeting of the European Immunodermatology Society (EIS). October 2008. Rome (Italy).

Equipe: EDUCATION THÉRAPEUTIQUE

Responsable: Pr Frédéric BERARD

Composition de l'Equipe : F AUGHEY, MAGALI BOURREL, JACQUES ROBERT, AUDREY NOSBAUM, JEAN-FRANÇOIS NICOLAS, VIRGINIE CALVET (SEC.), INFIRMIERE A RECRUTER, CELINE BERION

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <ul style="list-style-type: none">• Nombre de patients• Comment est organisée l'activité ?• Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.	<p>L'éducation thérapeutique a conforté ses positions dans les thématiques psoriasis et eczéma :</p> <ul style="list-style-type: none">- psoriasis : la journée mondiale a eu lieu le 29 octobre à l'Hôtel-Dieu et a réuni plus de cent personnes ; beaucoup de questions sur les traitements- l'éducation thérapeutique du patient a lieu individuellement et ponctuellement lors des consultations, des études cliniques ou des hospitalisations et avec H Audra psychologue- eczéma : mise en place d'un système d'éducation collective à l'occasion des semaines DA avec participation pluridisciplinaire du personnel soignant : infirmières, cadre de santé, pédiatre, dermatologue, allergologue – consultation individuelle de ces patients semaine DA par le Dr Grande pour proposition d'études cliniques et du Dr Bourrel pour évaluation des troubles digestifs--
<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>POINTS AMELIORER A</p>	<ul style="list-style-type: none">• Prise en charge multidisciplinaire• Interactions avec d'autres centres hospitaliers français• Dynamique incluant et fédérant l'ensemble du personnel de santé autour de cette thématique• Débuter l'ET dans l'urticaire chronique• Evaluation de l'impact de cette ET
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<ul style="list-style-type: none">• Recherche d'une infirmière à mi-temps pour structurer et compléter le projet• PHRC national d'éducation thérapeutique dans le psoriasis <p>Sur l'année 2010, différents projets devraient se mettre en place afin de faire évoluer les modes de prises en charge en prenant en compte de nouvelles données :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'éducation n'est pas seulement de l'information- l'éducation doit être adaptée aux patients (adulte ou enfant) et à ses besoins individuels. <p>La pathologie n'est que le point de départ de son vécu.</p>
<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES A Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES DE 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>Publication -Elaboration multidisciplinaire d'un référentiel d'éducation thérapeutique dans le psoriasis. (Guide for therapeutic education program in psoriasis) prévu pour les Annales de Dermatologie</p> <p>Congrès et formation «Evaluation d'un programme d'éducation thérapeutique des patients présentant un psoriasis» aux Troisième journée du Groupe Français du Psoriasis Paris octobre 2009</p>

Equipe: SECRETARIAT

Responsable: Laure FABRE

Composition de l'Equipe : LAURE FABRE, INGRID MARTINETTI, VIRGINIE CALVET

<p>ACTIVITE 2009 Bilan de l'année écoulée</p> <ul style="list-style-type: none">•1 Nombre de patients•2 Comment est organisée l'activité ?•3 Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.	<p><u>Nombre de Patient</u></p> <table border="1" data-bbox="419 360 1485 477"><tr><td><i>CS</i></td><td><i>EFA</i></td><td><i>HDJ</i></td><td><i>HDS</i></td></tr><tr><td>3 430 dont 468 du soir</td><td>1212</td><td>689</td><td>705</td></tr></table> <p><u>Organisation de l'activité</u> 2,5 ETP de secrétaire, polyvalentes sur 3 postes : consultation, hospitalisation et prise de RV téléphoniques, sur un rythme défini. Une secrétaire référente pour :</p> <ul style="list-style-type: none">- la coordination du secrétariat et les relations avec l'administration- l'organisation des colloques et cours du DESC- l'éducation thérapeutique <p>Ouverture de consultations du soir le mardi et le mercredi, afin de cibler une population active, n'étant pas disponible sur les heures de bureaux. 1 secrétaire dédiée au mardi soir et 1 secrétaire dédiée au mercredi soir.</p>	<i>CS</i>	<i>EFA</i>	<i>HDJ</i>	<i>HDS</i>	3 430 dont 468 du soir	1212	689	705
<i>CS</i>	<i>EFA</i>	<i>HDJ</i>	<i>HDS</i>						
3 430 dont 468 du soir	1212	689	705						
<p>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</p> <p>POINTS AMELIORER</p> <p style="text-align: center;">A</p>	<p><u>POINTS FORTS DE L'ACTIVITE</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Augmentation de l'activité tant en hospitalisation par l'ouverture de 4 lits qu'en consultation par l'arrivée de nouveaux médecins vacataires. La gestion de cette nouvelle activité est riche en apprentissage, grâce aux rencontres professionnelles et aux projets, mais elle impacte également directement notre organisation et notre travail. En effet, les sollicitations sont nombreuses et il est parfois difficile d'y répondre toujours favorablement.- Collaboration étroite avec les ASD en consultation : travail en équipe- Ouverture des consultations du «soir » depuis juin 2009 <p><u>POINTS A AMELIORER</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Le téléphone (prise des RV de consultation) malgré l'extension des plages horaires- Le dossier patient informatisé								
<p>PROJETS</p> <p>PROJETS CLINIQUES Lister les projets cliniques Etat d'avancement</p> <p>PROJETS RECHERCHES Lister les projets recherches Etat d'avancement</p>	<p><u>PROJETS</u></p> <p>Dans notre service, le secrétariat est quasiment inclus à l'équipe paramédicale, ce qui permet d'être pleinement associé à ses projets. A ce titre, les projets mis en exergue par Céline Bérion impliquent également l'association du secrétariat tant dans la construction, la mise en place ou le suivi des dossiers :</p> <ul style="list-style-type: none">- Déménagement sur Giraud- Education thérapeutique (mise en place de supports, film éducatif)- Création d'une carte de visite propre à la consultation avec les coordonnées téléphoniques et mail pour les prises de RV ou annulation- Trombinoscope qui sera réalisé après le déménagement sur Giraud								

<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES (cours, séminaires, ..)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Participation à la journée mondiale du psoriasis en octobre 2009 - Participation pour la 1ere année au CFA à Paris du 27 au 30 avril 2010 : les thèmes abordés sur la dermatose et aliments, urticaires, eczéma, allergie aux médicaments et cas cliniques, ont permis de reprendre des sujets abordés dans le service mais aussi d'en découvrir de nouveaux. - Participation aux formations institutionnelles (formations internes aux HCL) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ perfectionnement sur les logiciels informatiques ▪ NRBC, gestes d'urgence, incendie...
---	---

Equipe: SOIGNANTE

Responsable: Céline BERION Cadre de santé

Composition de l'Equipe :

UNITE CLINIQUE

- Marie Noëlle BOUVEROT (infirmière coordination) 0,75 ETP

- Yvette PLUQUET (infirmière) 0,75 ETP
- Julie ATHANAZE (infirmière) 1ETP
- Pierrette DUBOIS (infirmière) 1 ETP
- Eliane RIVIERE (infirmière) 1ETP
- Irène CLERC (infirmière) 0,5 ETP
- Annick MUGUET (infirmière) 0,75 ETP
- Annie FUSALBA (infirmière) 0,5 ETP
- Joëlle REGLIONI (infirmière) 1 ETP
- Arlette MONTAGNON (infirmière) 1 ETP
- Bernadette VALLON (infirmière) 1 ETP
- Chantal SOTON (aide soignante)
- Lydia GABRIELE (aide soignante)
- Nathalie BONNET (aide soignante)
- Bernadette VASSAUX (aide soignante)
- Alexandra FROMAIN (aide soignante)
- ~~Christine CONESA (agent de service hospitalier)~~ Dominique PATURAL (agent de service hospitalier)
- ~~Dominique BERTRAND (agent de service hospitalier)~~ Sabrina ABABSIA (agent de service hospitalier)

UNITE DE RECHERCHE

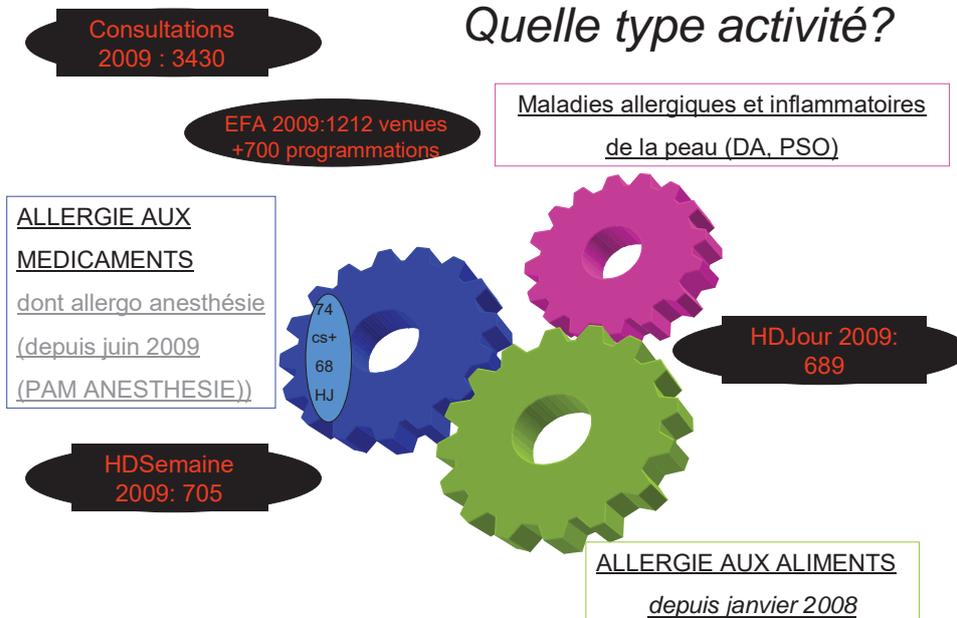
- Christine RAVOT (infirmière)

- Blandine GUICHARD (infirmière)

- **Collaboration avec les secrétaires médicales** : Laure FABRE (secrétaire de coordination)), Ingrid MARTINETTI, Virginie CALVET et Séverine SAINTOYANT (unité de recherche)



Quelle type activité?



Quelle volume activité (chiffres en rouge) ?

ACTIVITE 2009

Bilan de l'année écoulée

- Nombre de patients
- Comment est organisée l'activité ?
- Insister sur les nouveautés concernant la prise en charge des patients ou autre problématique.

Le parcours patient mis en place et rationalisé depuis 2007 fonctionne de mieux en mieux. Le départ de l'activité de jour de pneumologie a permis une réorganisation du **secteur des consultations et du plateau technique d'exploration fonctionnelle**. Ce dernier a été renforcé par la réorganisation en personnel du secteur des consultations. Les montées en charge d'activité sont ainsi mieux réparties. Un frein persiste encore à l'optimisation des liens consultation/plateau technique : la distance géographique entre les locaux. Le projet de déménagement à Giraud intègre la résolution de ce problème.

En ce qui concerne **le secteur du jour (HDJ)**, l'activité est croissante. 2009 a été marquée par la création d'une UF spécifique (36408). Sur cette zone, nous avons dû également revoir nos organisations pour accueillir en juin 2009 l'activité d'allergo anesthésie. Les places pour l'immuno-allergologie sont augmentées les lundis/vendredis au détriment des mardis/mercredis/jeudis où la priorité est laissée à l'activité d'allergo anesthésie.

En ce qui concerne **le secteur de semaine (HDS)**, nous avons augmenté notre nombre de lits de 6 à 10. ce déploiement a été permis par la libération de 4 chambres supplémentaires au départ de la pneumologie.

Globalement l'orientation des patients est liée à la sévérité du grade de leur accident « allergique » (grade sévère en HDS) et/ou l'indication des tests (rappel 1 molécule = HDJ, rappels 2 molécules et réintroductions = HDS) et/ou de la nécessité de bilan dans des pathologies inflammatoires chroniques en échec thérapeutiques (activité expertise/recours).

POINTS FORTS DE L'ACTIVITE

POINTS AMELIORER

A

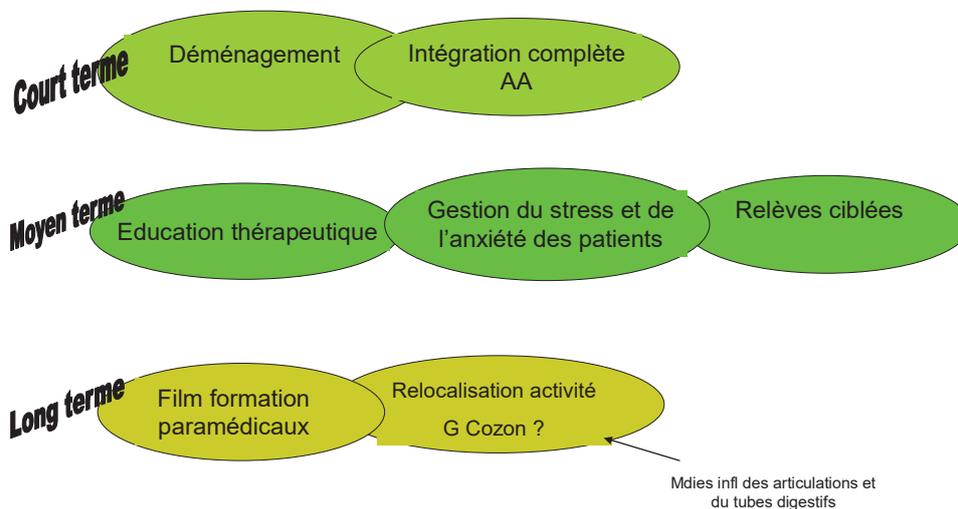
L'adaptabilité des personnels et des modes de prise en charge des patients sont deux points forts de l'activité.

Le travail initié en 2007 sur la création de protocoles de prises en charge des patients avec incrémentation continue et révision des anciennes versions est un travail qui se poursuit continuellement. Des projets complémentaires viennent également se greffer sur ceux-ci comme par exemple le travail sur le dossier patient, notamment en ce qui concerne les transmissions ciblées paramédicales.

Ce travail de rationalisation des pratiques a un double objectif : répondre aux critères de programmation/ traçabilité des soins, mais aussi permettre aux équipes

de distancier de la technique du soin pour aborder maintenant la prise en charge des soins sur des axes plus éducatifs et psychologiques (projet sur l'éducation des patients/ projet « le toucher dans les soins »)

Les projets



PROJETS

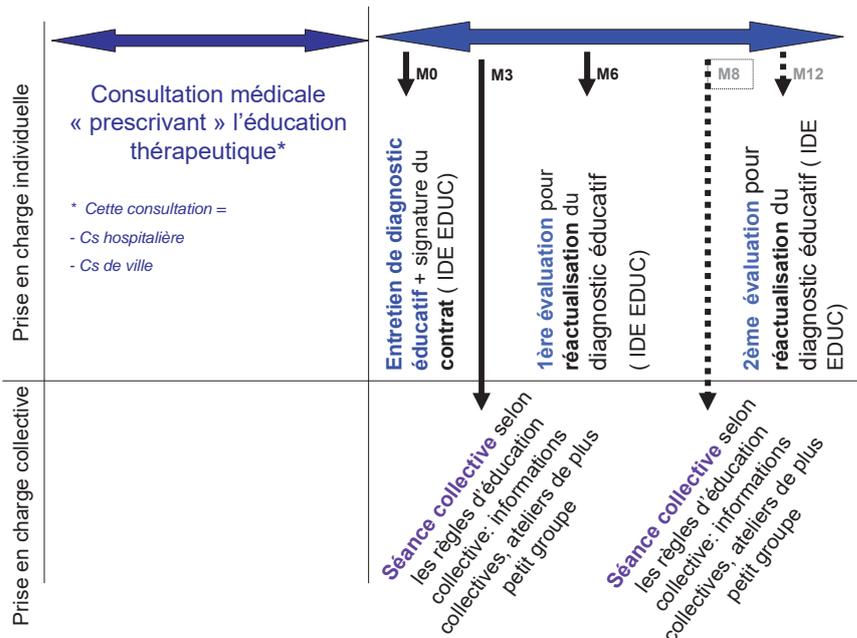
PROJETS CLINIQUES
Lister les projets cliniques
Etat d'avancement

PROJETS RECHERCHES
Lister les projets recherches
Etat d'avancement

Approfondissement projet Education Thérapeutique

- **Ce qui est en place : une prise en charge lors d'hospitalisations**
 - Des protocoles médicaux spécifiques/ clinique et sciences
 - Des soins locaux mobilisant les aides soignantes (habillage)
 - Un accompagnement perfectible
- **Ce qui manque : une prise en charge ambulatoire**
 - Un système qui prend en charge **sur le plus long terme**
 - Un système qui permette aux **patients non hospitalisés** d'avoir accès aux séances
 - Un système qui donne **accès aux familles** au sens large (parents et enfants touchés d'une même famille)
 - Un système qui prend en compte les **besoins des enfants** avec des modes de communication adaptée

Le projet d'éducation thérapeutique ambulatoire



Les moyens//projet d'éducation thérapeutique ambulatoire

- **En accompagnateurs**
 - IDE éducation thérapeutique
 - Secrétaire
 - Médecins référents/ pathologie
 - Psycho/ Ass sociale
 - Kyné
- **En outils**
 - Quels dossiers pour le suivi des patients : dossier régional?
 - Un classeur patient (basé sur le mode des classeurs en cancérologie avec des intercalaires...). Il contient :
 - Une copie du **contrat**
 - Une copie du **diagnostic éducatif**
 - La planification du **programme d'éducation**(dates, lieu...)
 - Les **fiches adaptées** pour le patient (pathologie, associations, site internet...)

<p>VALORISATION</p> <p>PUBLICATIONS Lister les publications</p> <p>PARTICIPATION AUX CONGRES Lister</p> <p>ACTIONS DE FORMATION DONNEES 5cours, séminaires, ..)</p>	<p>Progressivement l'équipe paramédicale s'implique dans des références (tableau joint en annexe)</p> <p>Participation aux congrès :</p> <ul style="list-style-type: none"> - GERDA bordeaux 2009 : 1 IDE + 1CDS - CFA 2009 : 0 (car en périodes de congés) <p>Participation aux formations internes par le Pr Berard</p> <p>Participation aux présentations des nouvelles molécules par les laboratoires</p> <p>Participation aux formations institutionnelles : gestes urgences, NRBC, gestion des conflits....</p> <p>Participation à la journée mondiale du psoriasis : secrétaires, infirmières, aides soignantes, cadre</p>
---	---

NOM	GRADE	SEPS INSTITUTIONNELS										SEPS LOCALES / ORGANISATIONS					SEPS ENTOMOLOGES																		
		REFERENCES		CHURCH URGENCY		INTERDISCIPLINAIRE		HIBERNOSILANCE		ENCLOSUREMENT		HOSPITALS		LUNGE		SEPS CRYSTALLINET		SEPS T. COLIBES		SEPS ACTIVITE B.M		SEPS P.M.D		SEPS GORJA		SEPS PROUIT		SEPS LETOUCHER		EDUCATION					
		HYGIENE		URGENCE		INTERDISCIPLINAIRE		HIBERNOSILANCE		ENCLOSUREMENT		HOSPITALS		LUNGE	CRYSTALLINET		T. COLIBES		ACTIVITE B.M		P.M.D		GORJA		PROUIT		LETOUCHER		EDUCATION						
BOUVIEROT Marie Noelle	ISE COORDINATION																		X																
POUSSET Marie	ISE EDUCATION																													X					
ATHANAZE Julie	ISE	X																																	
CLERC Irene	ISE			X																	X														
DUBOIS Florence	ISE	X																																	
FUSALBA Annie	ISE				X																										(X)				
MONTAGNON Annette	ISE									X																			X		X				
MUSQUET Annick	ISE																																		
PLUGUET Yvette	ISE					X																													
REGLIONI Joella	ISE																																		
RIVIERE Elaine	ISE								X																										
VALLON Bernadette	ISE								X																								X		
GUICHARD Bernadette	ISE ARC																																		
BONNET Christine	ISE ARC																																		
BONNET Nathalie	ARD									X																									
FROMAIN Alexandra	ARD																																		
GABRIELE Lydia	ARD	X							X																									X	
SOTON Christel	ARD												X																						
VASSAUX Bernadette	ARD																																		
ABASSIA Sofia	ASH																																		
PARTURAL Dominique	ASH																																		
FABRE Laure	SEC COORDINATION																																		(X)
MARTINETTI Ingelis	SEC										X																								
CALVET Virginie	SEC																																	X	X

PROJETS DU SERVICE ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Quadriennal 2011-2014

Jean-François Nicolas, Frédéric Bérard

1. Cadre général de nos activités et projets

Le service au sens large comprend le service clinique du CHLS, l'unité de recherche clinique URCI et l'équipe 4 INSERM U 851. C'est un service hospitalo-universitaire d'expertise et recours impliqué dans les soins aux patients, la recherche clinique et physiopathologique et l'enseignement. La thématique de recherche du service est « Immunologie de l'allergie cutanée et vaccination ». Elle repose sur la connaissance que nous avons du système immunitaire cutanée et sur deux compétences fortes de l'équipe : 1) l'allergie aux médicaments ; 2) la vaccination par voie cutanée.

1.1. Allergie aux médicaments : L'activité et les projets se structurent autour de plusieurs points d'ancrage forts développés ces dernières années:

- Patients du service (1000/an) vus en HDS, HDJ, EFA et consultations
- Centre de compétences « toxidermies sévères » pour la région Rhone-Alpes-Auvergne
- Allergobiotothèque, développée dans le cadre du CRB des HCL
- Plateau immunologie CERVO – Unité INSERM - UFR Lyon Sud pour la recherche physiopathologique et le développement de nouveaux outils diagnostiques
- Séminaires annuels « allergie aux médicaments »
- Allergolyon.org, le site internet du service

1.2. Vaccination par voie cutanée. L'activité est principalement réalisée par URCI-LS et l'équipe INSERM du site Gerland. Elle repose sur des projets du pôle de compétitivité Lyon Biopôle

2. Service Allergologie et Immunologie Clinique

L'année 2009 a vu la création du Service Allergologie et Immunologie Clinique du CHLS et sa réorganisation sous la direction de Frédéric Bérard. Les projets qui sont développés ici concernent le quadriennal 2010-2014 et sont en phase avec les projets de l'équipe INSERM.

2.1. Responsables cliniques et recherches

- Clinique : Frédéric Bérard, chef de service
- Recherche clinique : Catherine Goujon, responsable URCI-LS
- Recherche fondamentale et translationnelle : Jean-Francois Nicolas, responsable équipe 4 INSERM U 851

2.2. Médecins référents

Les pathologies importantes ont un médecin référent

- Allergie aux médicaments : Audrey Nosbaum
- Allergo-anesthésie : Jacques Dubost
- Centre compétences toxidermies sévères (CCR2A) : Benoît Ben-Said
- Allergie alimentaire : Michel Bouvier
- Urticaire : Frédéric Augey
- Psoriasis : Catherine Goujon
- Dermatitis atopique : Jean-Francois Nicolas
- Education thérapeutique : Frédéric Bérard

2.3. Centre compétences toxidermies sévères (CCR2A)

L'allergie aux médicaments et le CCR2A doivent constituer le socle sur lequel nous pouvons nous développer. Un effort important d'organisation de la filière de soins et de développement d'un réseau régional de prise en charge des patients a été réalisé ces 2 dernières années grâce à l'implication des CCA du service. Cet effort doit maintenant se traduire par l'obtention de moyens permettant de pérenniser l'activité. Pour cela il est nécessaire de valoriser l'activité et de clairement afficher nos projets de recherche sur la thématique.

2.4. Education thérapeutique (EDT)

Un effort important a été réalisé pour développer l'éducation thérapeutique. En 2009 des séances collectives ont été mises en place pour la DA (aide de la fondation dermatite atopique) et le psoriasis. L'EDUDA est la mieux structurée autour des Dr Magali Bourrel, Jacques Robert et de Mr Hubert Audra (psychologue). A terme, toutes les pathologies du service auront accès à l'EDT grâce au développement d'une équipe EDT associant secrétaire, infirmière et médecins.

3. Unité de Recherche clinique - URCI-LS

URCI-LS a une triple vocation :

- structurer les projets de recherche cliniques émanant des activités du service et fournir une logistique à leur réalisation
- développer des recherches cliniques du pôle de compétitivité Lyon-Biopôle sur la thématique infectiologie/vaccination
- réaliser les essais cliniques industriels sur nos thématiques d'expertise.

Les projets d'URCI-LS pour le quadriennal 2011-2014 sont:

- se développer en s'associant à des structures permettant des essais cliniques de phase 1 chez le volontaire sain
- poursuivre ses collaborations avec le pôle de compétitivité Lyon Biopôle sur la vaccination
- participer à la mise en place du centre international de recherche en Infectiologie (CIRI) et assurer la recherche clinique de ce centre

4. Recherche fondamentale et translationnelle – Equipe 4 Inserm U 851 (cf PJ)

Elle repose sur l'expertise de l'ensemble des membres du service et de l'unité sur le système immunitaire cutané et la physiopathologie de l'inflammation cutanée. L'équipe 4 de l'Unité Inserm 851 a pour thématique « Immunologie de l'allergie cutanée et vaccination ». Elle vient d'être évaluée par l'AERES et a été recrée pour le quadriennal 2011-2014 avec le projet joint en annexe qui peut être consulté sur le site de l'IFR.

Les travaux se réalisent sur 2 sites : i) Gerland pour les études sur les modèles pré-cliniques des maladies allergiques humaines ; ii) Lyon-Sud pour les études Homme.

Les projets concernent principalement :

- l'allergie aux médicaments avec des collaborations nationales et internationales et la soumission d'un projet ANR en 2010. Un effort important de structuration de l'équipe Lyon-Sud est réalisé
- les eczéma avec une recherche pré-clinique forte et l'étude de la physiopathologie de l'eczéma allergique de contact (modèle para-phénylène diamine) et de la dermatite atopique

5. Recherche et développement – Projet de création d'une structure R&D

Une partie importante des activités de l'équipe Inserm concerne des collaborations industrielles sur l'immunologie des eczéma (Pierre Fabre, Fondation dermatite atopique,

Galderma), du psoriasis (Janssen-Cilag), de la photo-immunosuppression (L'Oréal). Ces activités sont importantes pour l'équipe car les questions sont réellement scientifiques et concernent nos domaines de compétence. Par ailleurs elles nous permettent d'obtenir les moyens financiers de travailler sur nos projets fondamentaux. A l'inverse leur réalisation nuit au bon déroulement de nos recherches Inserm affichées. Aussi nous avons le projet de séparer les 2 types d'activités fondamentale (Inserm) et R&D par la création d'une start-up biotech qui prendra en charge les projets de R&D de l'équipe. Cette structure sera ancrée dans l'équipe Inserm et aura des conventions avec l'Université, l'Inserm et Lyon-Biopole.

6. Points forts et faibles de l'activité

6.1. Points forts de l'activité

- Augmentation du recrutement clinique conforme aux objectifs fixés en 2008-2009
- Expertise et recours en allergie aux médicaments : Centre de compétence « Allergies médicamenteuses sévères » CCR2A
- Expertise maladies allergiques cutanées (urticaire, DA)
- Recherche clinique associée au service
- Recherche fondamentale et translationnelle INSERM

6.2. Points à améliorer

- Améliorer la lisibilité de notre activité
- Recentrer nos efforts sur nos thématiques d'expertise
- Limiter la dispersion

Allergies aux médicaments : structurer l'activité clinique et recherche autour du service (semaine HSI-HSR) et du CCR2A

- Définir un COPIL de l'activité regroupant le CCA (A Nosbaum), le référent CCR2A (B Ben-Said), l'unité Inserm (A Rozieres) et URCL-LS (C Goujon)
- Etablir des collaborations formelles avec nos collègues étrangers de Regiscar et DHM4
- Reprendre les réunions de travail mensuelles
- Soumettre des projets de recherche cliniques (PHRC, HCL) et translationnels (ANR)
- Valoriser notre prise en charge et les résultats acquis sur la thématique

Allergies cutanées et alimentaires: évoluer vers l'organisation de l'activité autour de projets forts pilotés par les référents de la maladie.

- Urticaire et corticodépendance
- Dermate atopique : inflammation et barrière épithéliale
- Induction de tolérance orale dans l'allergie alimentaire

Nom : Nicolas Jean-François**CSS n° : 5 – ITMO-IHP****Unité : U851, Equipe 4****Thème : Immunité cutanée, allergie et vaccination****I - But du projet**

Le but de nos recherches est de comprendre les mécanismes d'induction et d'expression des réponses immunitaires au niveau cutané. Les applications cliniques concernent les maladies allergiques cutanées et la vaccination anti-infectieuse. Les projets de vaccinologie sont réalisés dans le cadre du pôle de compétitivité Lyon Biopôle et ont pour buts de développer des nouvelles méthodes de vaccination ou de diagnostic utilisant la voie cutanée (1-3). Les projets physiopathologiques sont réalisés en collaboration avec le Service d'Immunologie Clinique et Allergologie du CH Lyon-Sud et concernent les eczémas et les allergies aux médicaments qui correspondent à des manifestations d'hypersensibilité retardée (HSR) dues à l'activation de lymphocytes T (LT) spécifiques d'antigène dans la peau (4-7).

Les projets sont réalisés dans des modèles pré-cliniques chez la souris (INSERM U 851/Gerland) et chez les patients porteurs d'eczéma et d'allergie aux médicaments (Service d'Immunologie Clinique et Allergologie, CH Lyon-Sud et plateau Cervo/INSERM U851/UFR Lyon-Sud).

II - Travaux antérieurs

Ils ont montré que l'immunisation par voie cutanée est une voie optimale d'activation de la réponse immunitaire spécifique d'antigène. La sensibilisation vis-à-vis d'allergènes protéiques et chimiques induit des LT CD8+ cytotoxiques à l'origine des eczémas et des allergies aux médicaments (1-3). Ces CTL sont sous le contrôle de LT CD4+ régulateurs, dont nous avons récemment caractérisé différentes sous-populations à activité suppressive, capables de limiter voire de prévenir l'inflammation cutanée des eczémas. L'immunisation vaccinale par voie intradermique induit une réponse humorale plus forte que la voie intramusculaire en particulier chez les patients immunodéprimés (programme Biopole Microvax 2006-2009) (4-7).

III - Projets

Dans la continuité des nos travaux, notre projet a trois axes majeurs :

1. Analyse des mécanismes de tolérance cutanée aux antigènes vaccinaux et aux allergènes de l'environnement chez l'homme et dans des modèles pré-cliniques dans le but de définir de nouvelles cibles thérapeutiques des maladies inflammatoires cutanées et de caractériser les méthodes optimales de vaccination anti-infectieuse.

Nous utiliserons des modèles murins classiques d'induction de tolérance afin de déterminer i) la nature des cellules présentatrices d'antigène qui initient le phénomène (rôle des cellules de Langerhans); ainsi que ii) le phénotype des LT régulateurs induits ainsi que le devenir des LT effecteurs (anergie/délétion) activés en conditions de tolérance. Nous testerons aussi des protocoles de re-induction de tolérance chez des animaux préalablement sensibilisés (immunothérapie). Chez l'homme, l'immunothérapie sub-linguale (SLIT) est un traitement de l'asthme et de la rhinite allergique. Nous testerons dans une étude clinique preuve de concept l'efficacité de la SLIT dans le traitement des patients atteints d'eczéma atopique.

2. Physiopathologie de l'allergie aux médicaments chez l'homme et chez la souris dans le but d'améliorer leur diagnostic et le traitement. Ce projet repose sur : 1) le Centre de Compétences « allergies aux médicaments » dont le service d'Allergologie du CH Lyon-Sud est coordonnateur ; 2) l'Allergobiotec une biothèque que nous avons créée pour gérer les prélèvements des patients ; 3) le réseau européen épidémiologique Regiscar auquel nous appartenons. L'allergie aux médicaments regroupe des manifestations bénignes (exanthèmes)

et sévères (bulles), toutes deux médiées par des LT CD8+ cytotoxiques. Nous voulons comprendre comment l'activation des LT CD8+ conduit à des expressions cliniques aussi différentes. Nous réaliserons une étude comparative des phénotypes et fonctions des LT CD8+ spécifiques du médicament dans les 3 maladies. Nous développerons également un modèle murin d'allergie aux médicaments par sensibilisation systémique ou *per os* dans le but de préciser les mécanismes mis en œuvre lors de cette réaction.

3. Projets de vaccinologie. Ils concernent les nouvelles voies de vaccination cutanée et sont le prolongement des résultats du programme Microvax. Deux projets Biopôle sont actuellement en cours. Le programme ExpandID (2009-2012)(Beckton-Dickinson, sanofi-pasteur, Inserm) a pour but de comprendre les mécanismes d'immunosénescence systémique et cutanée qui empêchent le sujet âgé de développer une réponse immunitaire protectrice vis à vis des agents infectieux. En corolaire, il vise à développer des méthodes efficaces de vaccination cutanée contre la grippe chez les sujets immunosénescents. Le programme TB Dermatest (2008-2011)(ProteinXpert, Beckton-Dickinson, Inserm) vise à analyser les réactions d'hypersensibilité retardée aux antigènes infectieux et à développer de nouvelles méthodes diagnostiques de tuberculose latente utilisant l'intradermoréaction aux antigènes tuberculeux (TBDermatest).

IV - Collaborations

Locales : D Kaiserlian, B Dubois, J Marvel - **Nationales :** C Loch, Lille / A Magnan, Nantes / E Vivier, Marseille - **Internationales :** C Akdis, Davos, Suisse / S Martin, Freiburg, Allemagne / D Naisbitt, Liverpool, Angleterre / O Kanagawa, Riken, Yokohama, Japon

V - Mots clés : allergie cutanée, inflammation, eczéma, médicaments, LT CD8+ effecteurs, LT CD4+ régulateurs, vaccination transcutanée, système immunitaire cutané, hypersensibilité retardée, intradermoréaction

VI - Sélection publications 2007-2010

1. Morelon E, Pouteil-Noble C, Daoud S, Cahen R, Touraine JL, Goujon-Henry C, Weber F, Laurent P, Kaiserlian D, Nicolas JF. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in renal transplant patients who were non-responders to conventional influenza vaccination. **Vaccine** 2010,
2. Paccalin M, Weinberger B, Nicolas JF, Van Damme P, Mégard Y. The intradermal vaccination route – an attractive opportunity for influenza vaccination in the elderly. **Eur Geriatr Med**, 2010, in press
3. Nicolas JF, Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination, from immunology to clinical practice. **Expert Rev Vaccines**. 2008;7:1201-14. Review.
4. Vocanson M, Hennino A, Rozieres A, Poyet G, Gaillard V, Achachi A, Benetiere J, Kaiserlian D, Dubois B, Nicolas JF. ICOS is a marker for a highly suppressive antigen-specific T cell population sharing features of Th17 and regulatory T cells. **J Allergy Clin Immunol**, 2010, in press
5. Rozieres, A, Vocanson, M., Rodet, K, Benetiere, J, Bienvenu, J, Bérard, F, Hennino, A, Nicolas. J-F. CD8+ T cells mediate skin allergy to amoxicillin in a mouse model. **Allergy** 2009, In Press
6. Vocanson, M., Cluzel-Tailhardat, M., Poyet, G., Valeyrie, M., Chavagnac, C., Levarlet, B., Courtellemont, P., Rozieres, A., Hennino, A. and Nicolas, J.F. Depletion of human peripheral blood lymphocytes in CD25+cells allows for the sensitive in vitro screening of contact allergens. **J Invest Dermatol**, 2008;128:2119-2122.
7. Hennino A, Vocanson M, Toussaint Y, Rodet K, Benetiere J, Schmitt AM, Aries MF, Rozières A and Nicolas JF. CD8+ T cells initiate atopic dermatitis lesions. **J Immunol**, 2007;178:5571-5577.