



Hôpitaux de Lyon



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

CIRI

Centre International de
Recherche en *Infectiologie*

Urticaire chronique

Frédéric Berard, MD, PhD

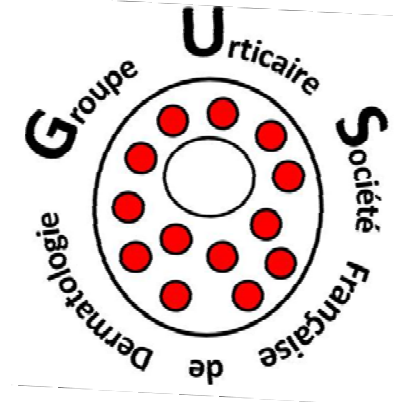
Université Claude Bernard Lyon I

UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Merieux

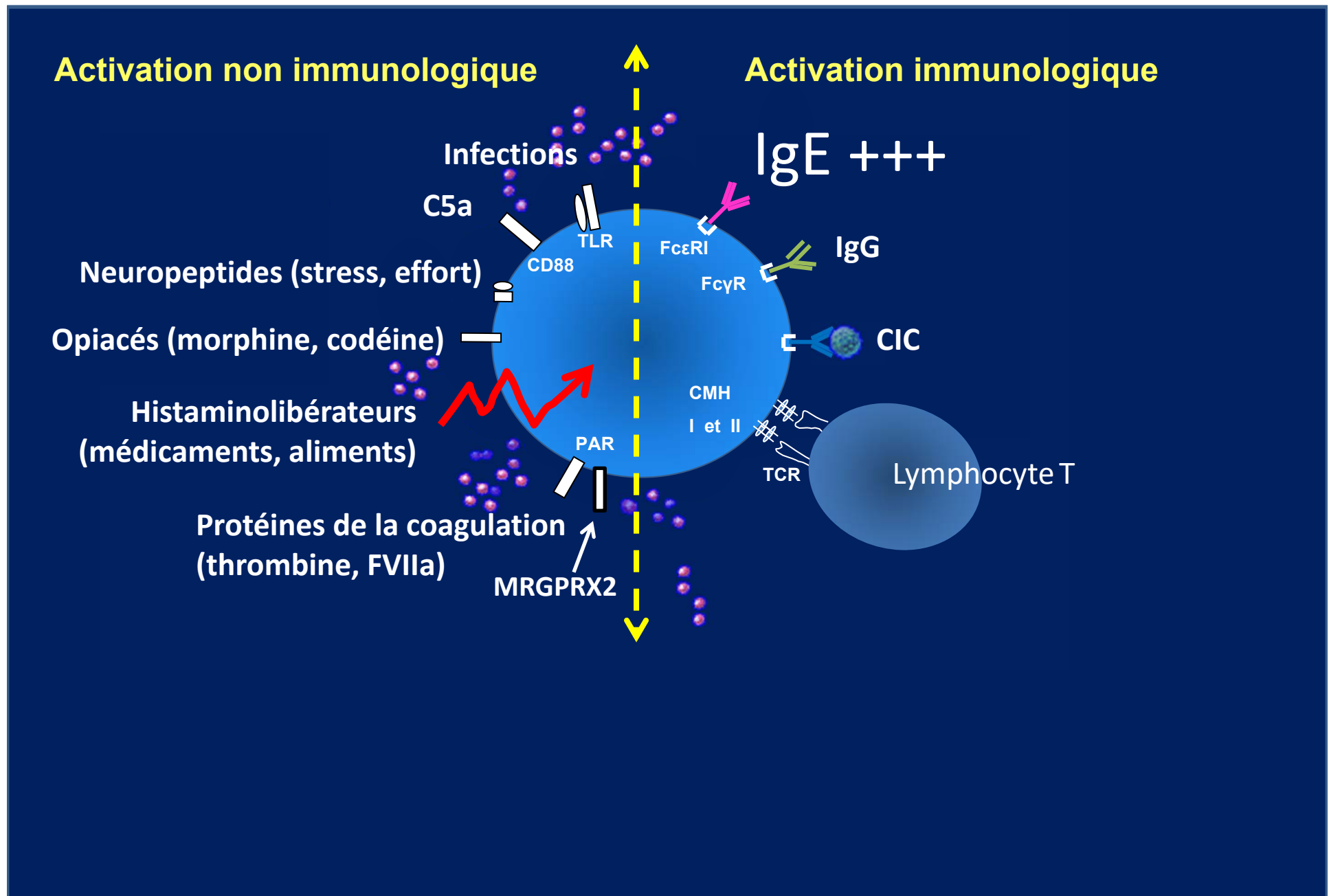
Service d'Immunologie Clinique et Allergologie - CHU Lyon Sud - Hospices Civils de Lyon

Inserm U1111 – CIRI / UMS3444/US8

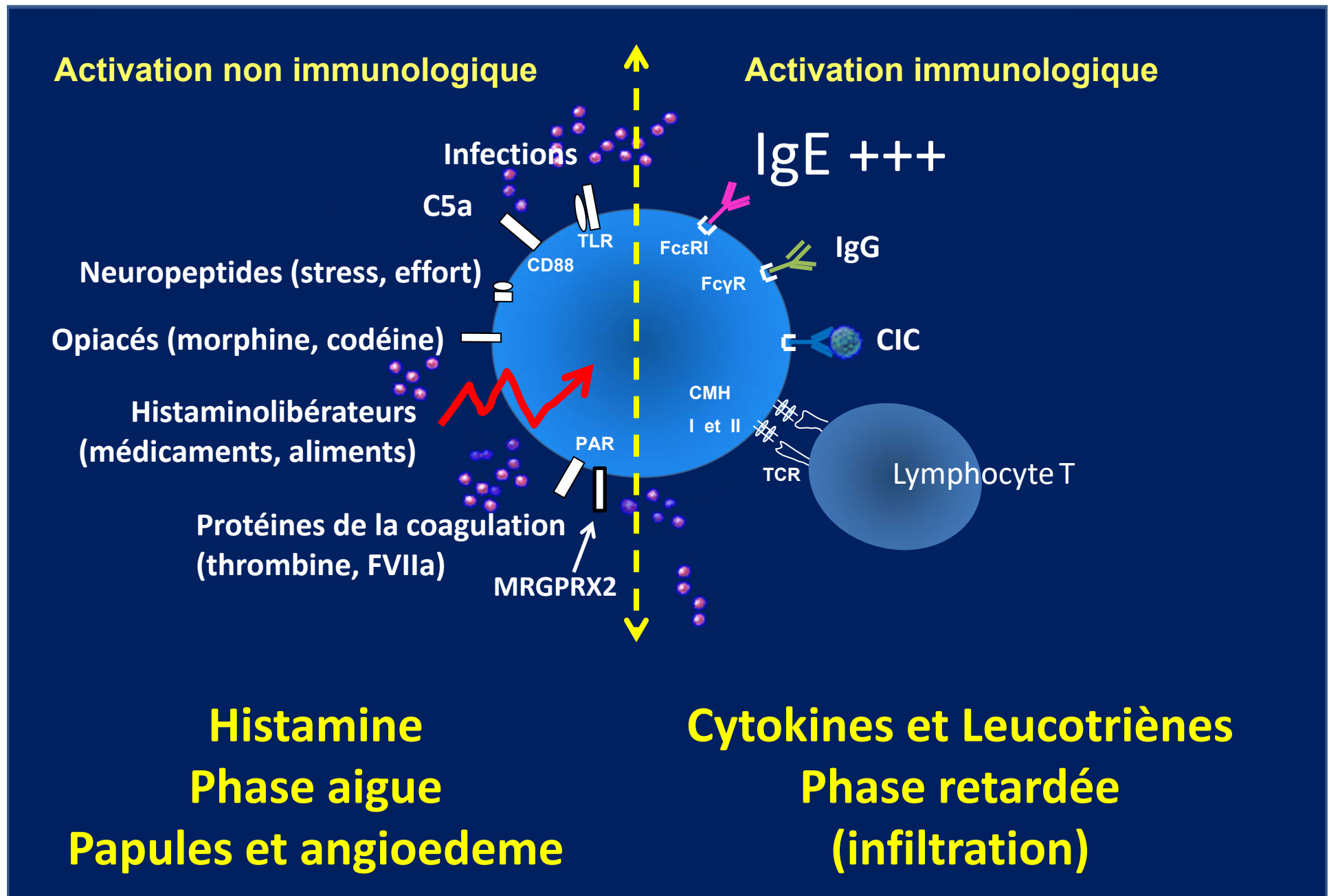
frederic.berard@chu-lyon.fr



Urticaire = activation mastocytaire



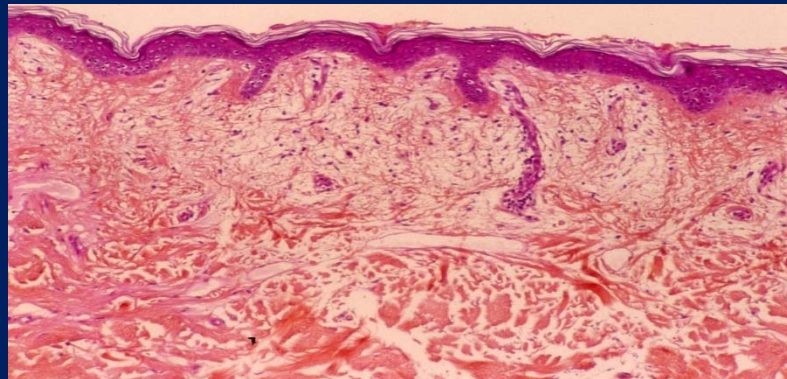
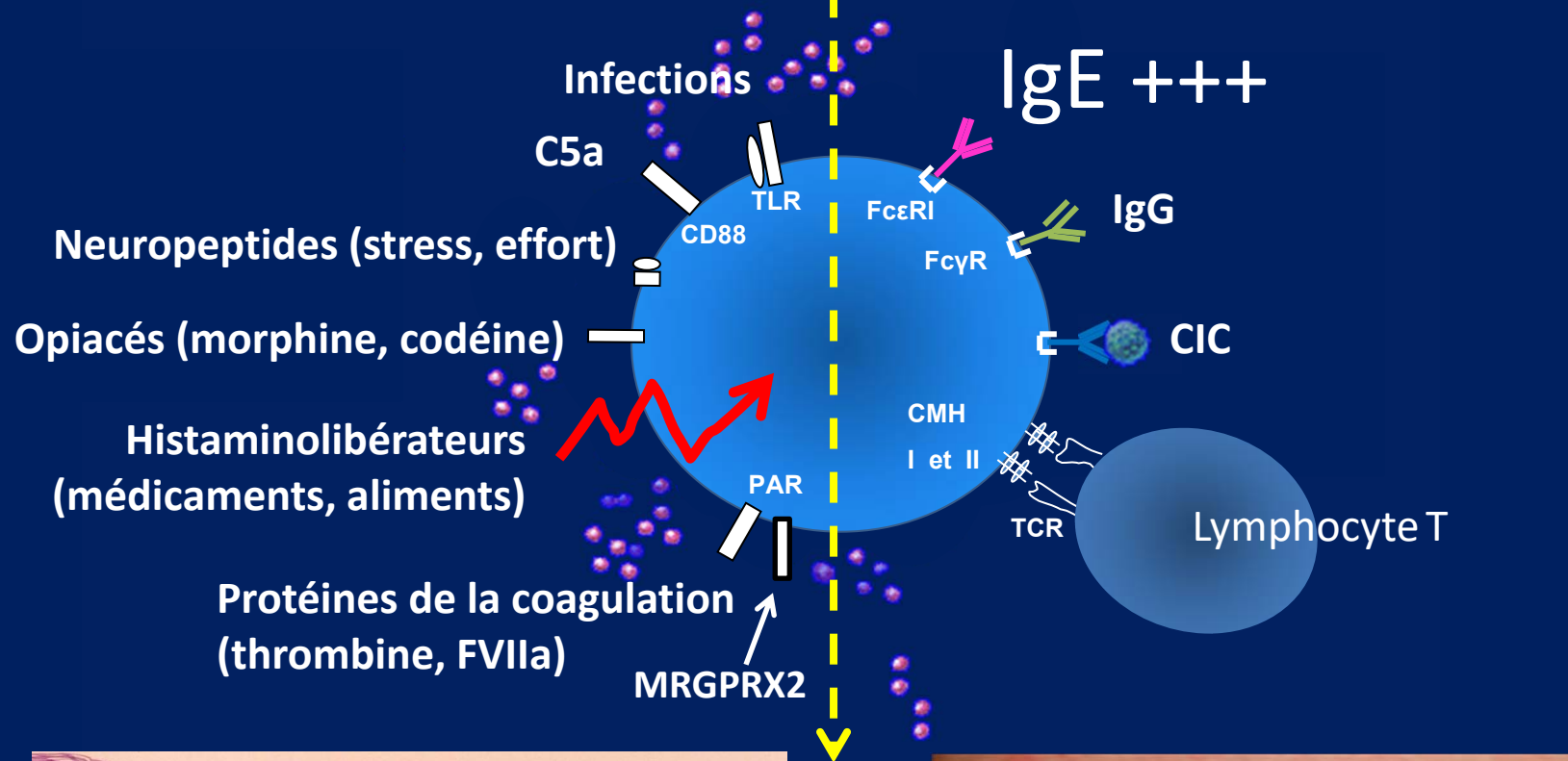
Urticaire = activation mastocytaire



Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique

Activation immunologique



Urticaire chronique physique

- Déclenchée **EXCLUSIVEMENT** par le facteur physique :
 - Température
 - Pression
 - Effort
 - UV
 - Vibrations
 - ...

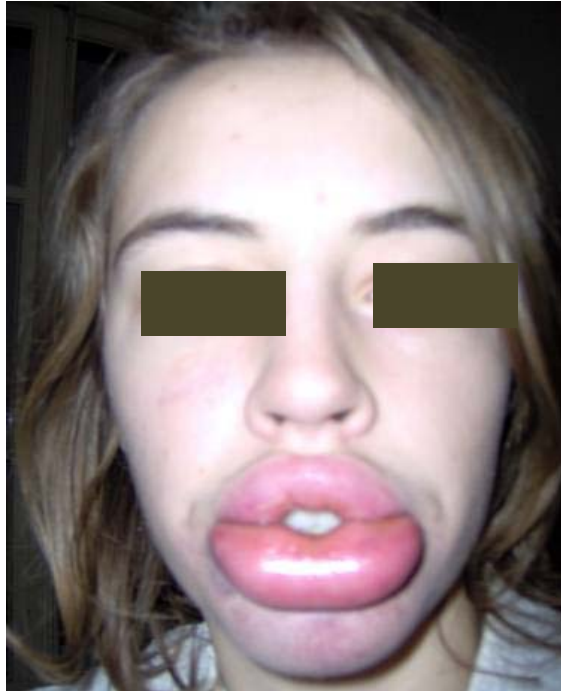
Urticaire chronique spontanée

- Poussées d'urticaire superficielle et/ou profonde
- Plusieurs fois par semaine
- Plus de 6 semaines
- Sans facteur déclenchant identifié (différent des urticaires allergiques ou physiques mais les facteurs physiques peuvent déclencher certaines poussées)
- Fréquence = 0,5 à 1% de la population (350 000 patients en France) dont 10% de formes sévères (résistance au traitement conventionnel)
- Profil type : 2/3 = femme en période d'activité génitale



**Papules
Erythematose
Prurigneuses
Fugace (<24h)**

**Dans 40% des cas : association lésions superficielles
et profondes (angioedeme = AO)**

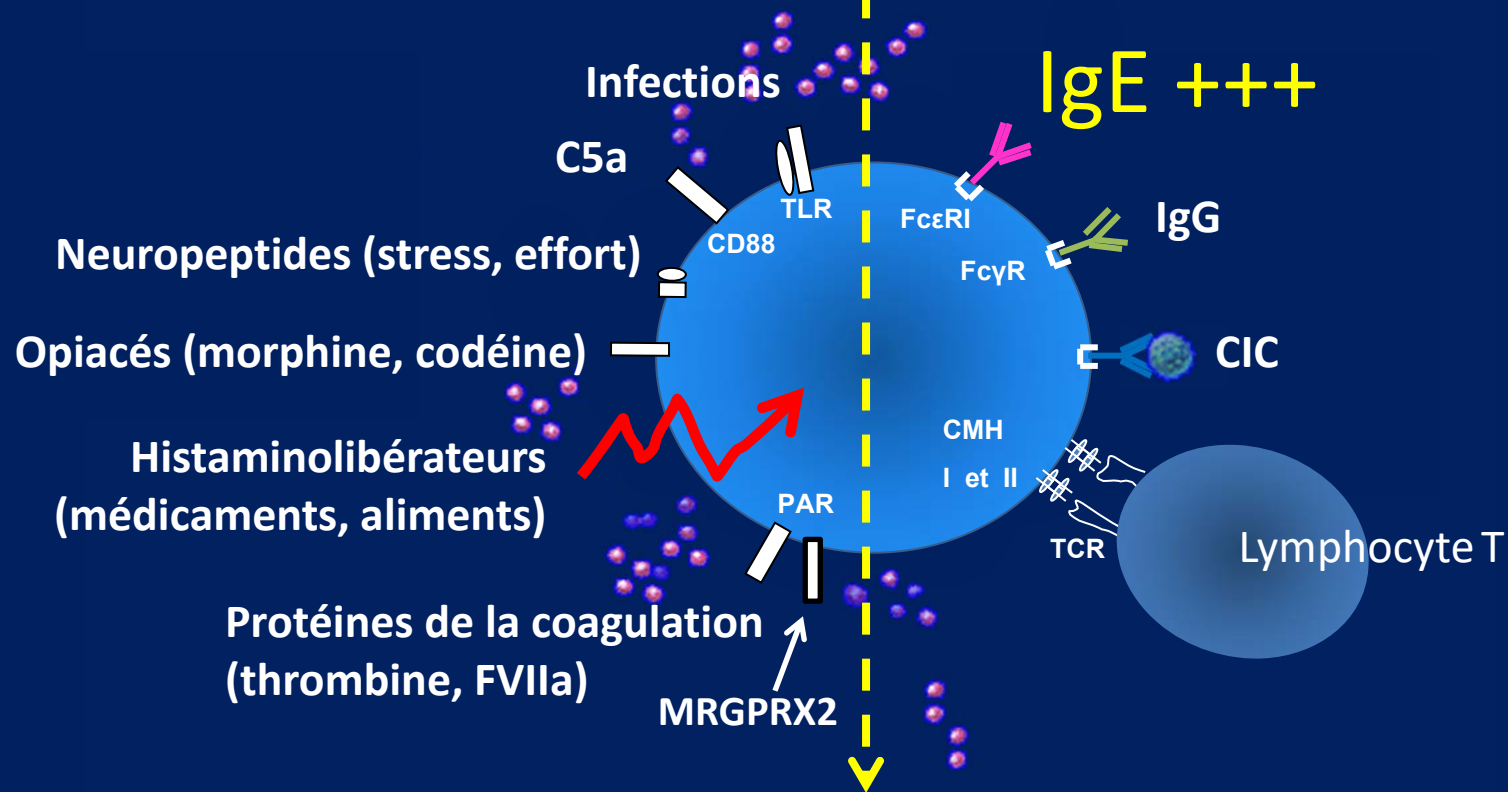


AO isolé = 1 à 10%

Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique

Activation immunologique



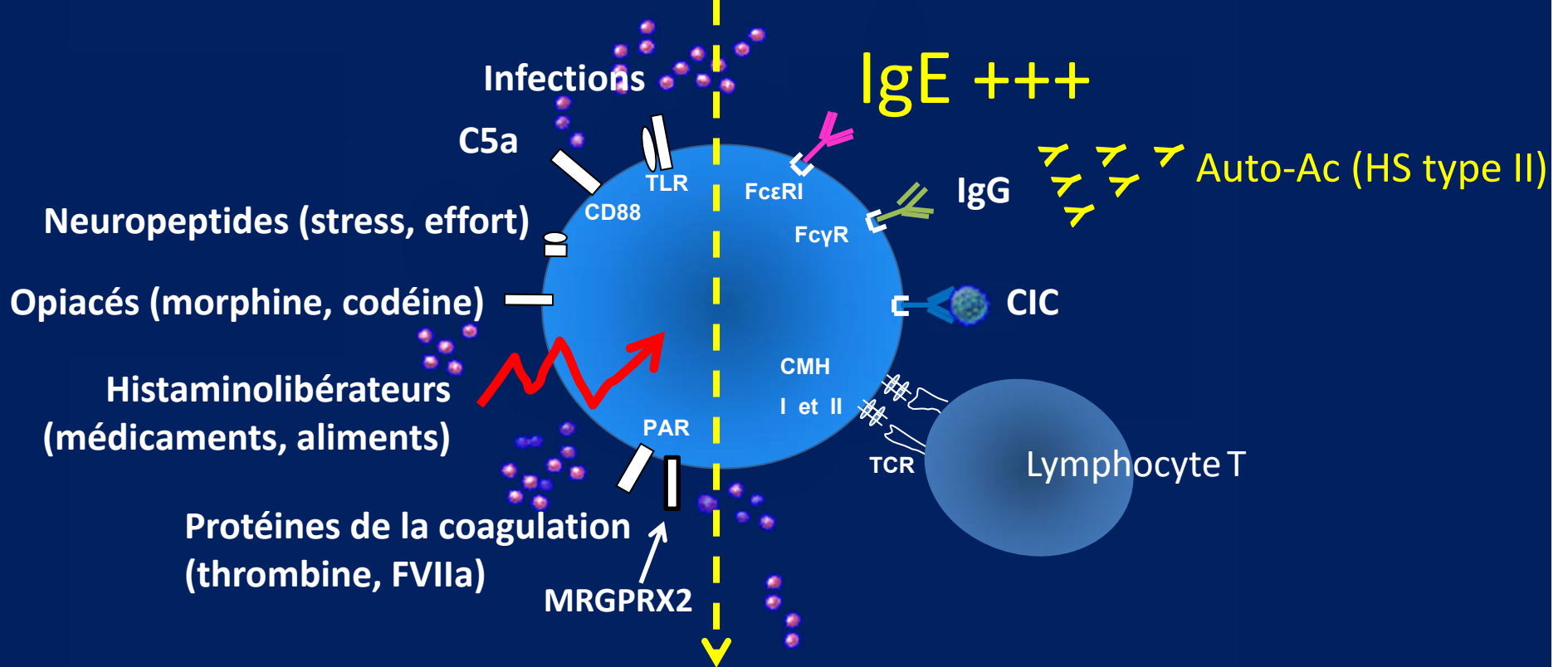
Urticaire chronique spontanée : 30 à 40% des malades sont atopiques

IgE +++ sur les récepteurs activateurs : pré-activation du mastocyte
(mastocyte chatouilleux)

Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique

Activation immunologique



30 à 40% des malades ont des Ac anti mastocytes
(Anti IgE, anti FcεRI,...)

Urticaire chronique spontanée = maladie auto-immune

**Il existe, au cours de l'UCS
des exacerbations déclenchées par de
multiples facteurs environnementaux**



Principaux facteurs déclenchants des exacerbations au cours de l'urticaire chronique

- **Les aliments (riches en histamine ou histamino libérateurs)**
- **Les médicaments**
- **Les infections, vaccins**
- **Les facteurs physiques**
- **Le stress psychologique**

Les facteurs alimentaires = pas une allergie

- Plutôt une consommation d'aliments histamino-libérateurs ou riches en amine biogène :
 - Fraises, fromages fermentés, vin blanc, charcuterie, crustacés, café et tabac chez l'adulte, intolérance aux additifs chez l'enfant...
- Si allergie (rare) : Délai court entre alimentation et survenue de l'urticaire, et surtout association à des signes extra cutanés

Principaux facteurs déclenchants des exacerbations au cours de l'urticaire chronique

- Les aliments (riches en histamine ou histamino libérateurs)
- **Les médicaments**
- Les infections, vaccins
- Les facteurs physiques
- Le stress psychologique

Principaux facteurs déclenchants des exacerbations au cours de l'urticaire chronique

- Les aliments (riches en histamine ou histamino libérateurs)
- Les médicaments
- **Les infections, vaccins**
- Les facteurs physiques
- Le stress psychologique

Principaux facteurs déclenchants des exacerbations au cours de l'urticaire chronique

- Les aliments (riches en histamine ou histamino libérateurs)
- Les médicaments
- Les infections, vaccins
- **Les facteurs physiques**
- Le stress psychologique



Principaux facteurs déclenchants des exacerbations au cours de l'urticaire chronique

- Les aliments (riches en histamine ou histamino libérateurs)
- Les médicaments
- Les infections, vaccins
- Les facteurs physiques
- **Le stress psychologique**

Evaluer la sévérité de l'urticaire

Scores cliniques

- ❖ **5 minutes** dans la salle d'attente :
- ❖ Pour l'efficacité des traitements : l'**UCT**
(marche dans l'urticaire superficielle et aussi en cas d'angioedeme)
- ❖ Pour la qualité de vie : le **DLQI**

 <p>Hôpitaux de Lyon Groupement Hospitalier Sud Immuno-allergologie Service du Pr Berard</p>	<p>Test de contrôle de l'urticaire UCT</p> 	<p>Rédacteur : A MONTAGNON Resp.Valid : F BERARD Date Validation : 12/04/2016</p>
--	--	---

Date:

NOM du médecin :

Nom : Prénom PATIENT coller une étiquette

Introduction :

Vous avez de l'urticaire. Les questions suivantes sont destinées à mieux évaluer l'état actuel de votre maladie. Veuillez lire attentivement chaque question, puis choisissez parmi les 5 réponses celle qui vous correspond le mieux. Nous vous prions de vous baser **sur les quatre dernières semaines**. Ne réfléchissez pas longtemps et répondez à toutes les questions en ne choisissant qu'une seule réponse par question.

1. Dans quelle mesure avez-vous été gêné physiquement par votre urticaire (démangeaisons, plaques rouges et/ou œdème) durant les 4 dernières semaines ?

- 0 Très fortement
- 1 Fortement
- 2 Moyennement
- 3 Peu
- 4 Pas du tout

2. Dans quelle mesure votre **qualité de vie** a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines ?

- 0 Très fortement
- 1 Fortement
- 2 Moyennement
- 3 Peu
- 4 Pas du tout

3. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois **le traitement** de votre urticaire **n'a-t-il pas été suffisant** pour contrôler vos symptômes ?

- 0 Très souvent
- 1 Souvent
- 2 Occasionnellement
- 3 Rarement
- 4 Jamais

4. **Au total**, comment estimez-vous que **votre urticaire a été contrôlée** au cours des 4 dernières semaines ?

- 0 Pas du tout
- 1 Peu
- 2 Moyennement
- 3 Bien
- 4 Complètement

≤11 = Mauvais contrôle

≥12 = Bon contrôle

Score total :

Ce questionnaire a pour but d'évaluer l'influence de votre problème de peau sur votre vie AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS. Veuillez cocher une case par question.

1.	Au cours des derniers 7 jours, votre peau vous a-t-elle démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous senti(e) gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire vos courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
4.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
5.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
6.	Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
7.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d'étudier	Oui Non	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
	Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou dans vos études ?	Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos amis proches ou votre famille ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
9.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
10.	Au cours des 7 derniers jours, le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>

DLQI > 10
=
**Mauvaise
qualité
de vie**

Scores cliniques

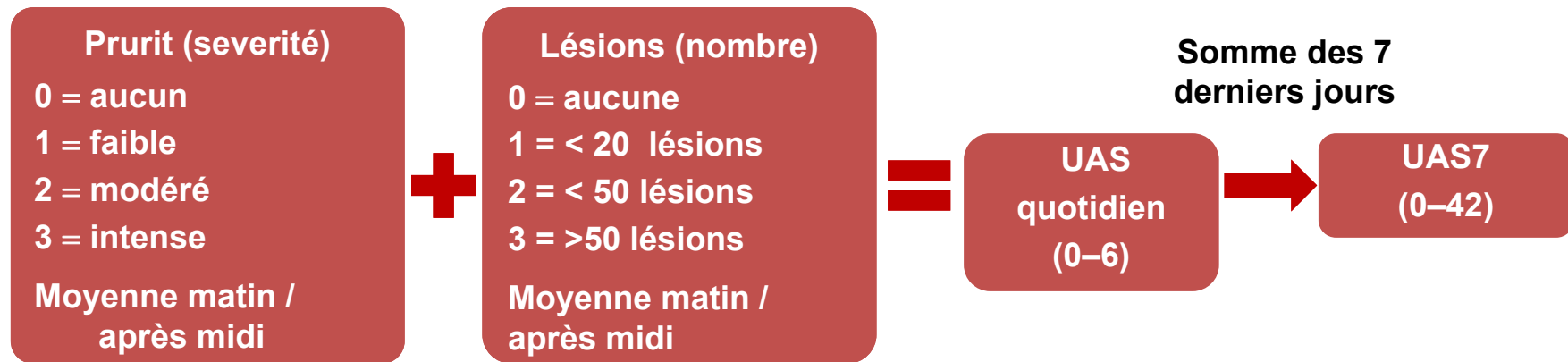
- ❖ **5 minutes** dans la salle d'attente :
- ❖ Pour l'efficacité des traitements : l'**UCT**
(marche dans l'urticaire superficielle et aussi en cas d'angioedeme)
- ❖ Pour la qualité de vie : le **DLQI**

Scores cliniques

- ❖ 5 minutes dans la salle d'attente :
 - ❖ Pour l'efficacité des traitements : l'UCT (marche dans l'urticaire superficielle et aussi en cas d'angioedeme)
 - ❖ Pour la qualité de vie : le DLQI
- ❖ A domicile sur **7 jours** : Pour l'activité : **l'UAS 7** (ne prend pas en compte les angioedemes)

“UAS7” (Urticaria Activity Score sur 7 jours)

- **UAS7 est la somme de deux scores sur 7 jours**
 - Score de prurit hebdomadaire (0-21 points)
 - Score lésionnel hebdomadaire (0-21 points)

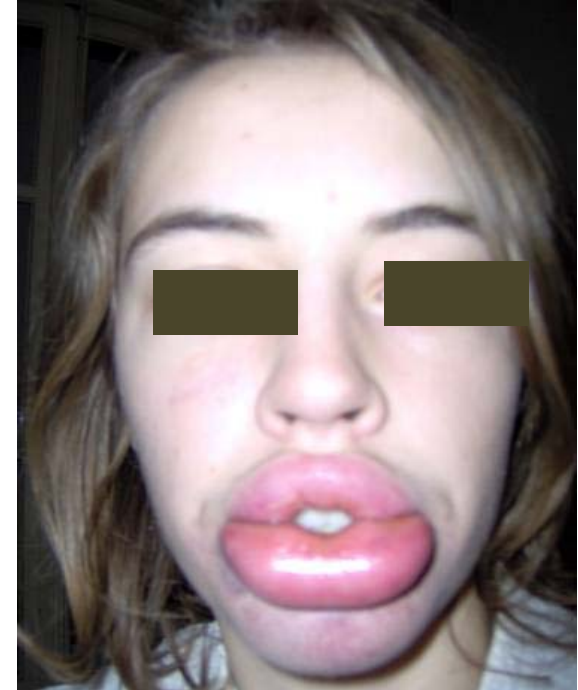


Urticaire sévère : UAS7 > 28
(Modérée = 16-27)

**Que penser des poussées
d'angioedeme ?**

Angioedeme au cours de l'UCS

- **2/3 des malades**
- **Pas un facteur de gravité mais parfois associé à résistance partielle au traitement (posologies +++)**
- **Un facteur associé à la durée évolutive de l'urticaire**
- **Souvent ignoré du médecin**



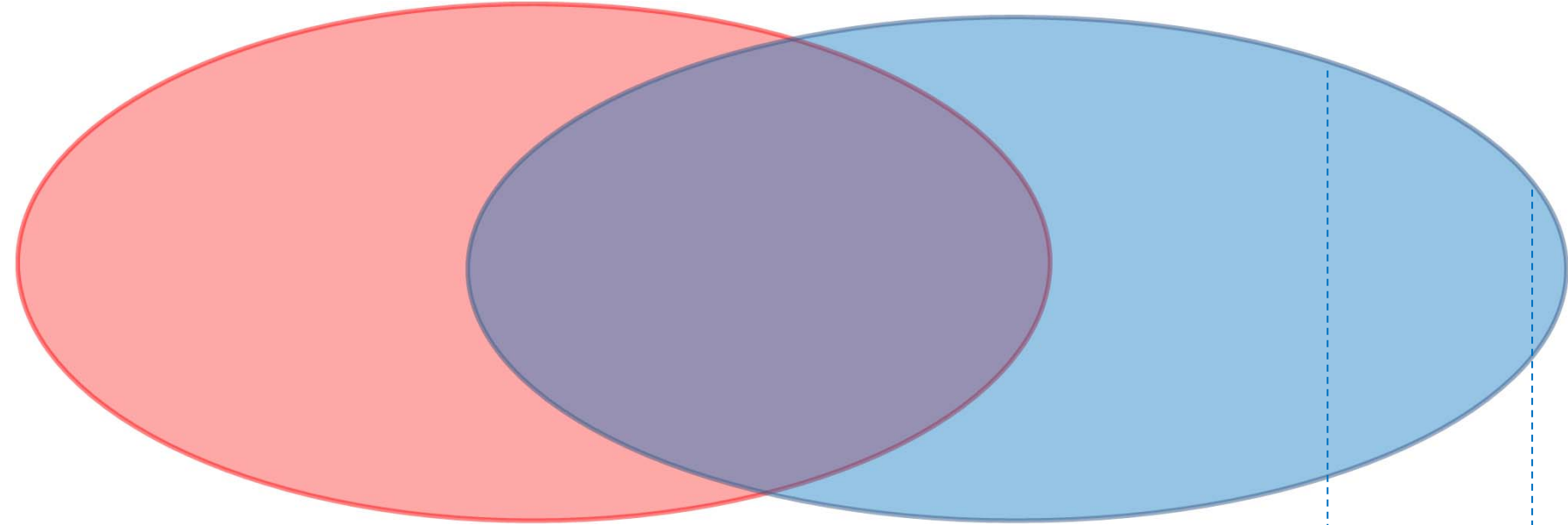
Toubi, E. and col.

Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients.

Allergy, 2004; 59: 869–873.

URTICAIRE SUPERFICIELLE

ANGIO-OEDEME



HISTAMINE

BRADYKININE

Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut
poids moléculaire



KININES
Dont

 **BRADYKININE**



ANGIOEDEME

Fuite capillaire avec
gonflement des
tissus cutanés et
sous-muqueux

Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire



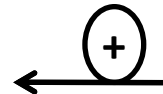
KININES
Dont

 **BRADYKININE**



ANGIOEDEME

Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux



KININOGENASES
Contrôle la formation de la BK
(angioedeme si excès)

Protéases à sérine
Kallicréine
Sous contrôle F12
Plasmine
Complexe C1

Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire



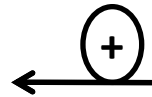
KININES
Dont

 **BRADYKININE**



ANGIOEDEME

Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux



KININOGENASES
Contrôle la formation de la BK
(angioedeme si excès)

Protéases à sérine
Kallicréine
Sous contrôle F12
Plasmine
Complexe C1

KININASES: dégradent la BK
(angioedeme si déficit)

- Enzyme de conversion de l'angiotensine
- Aminopeptidase P
- Carboxypeptidase N

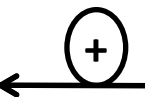
Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire

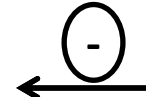


KININES
Dont

 **BRADYKININE**

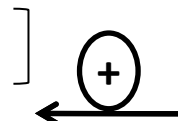


KININOGENASES
Contrôle la formation de la BK
(angioedeme si excès)

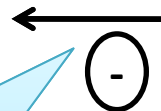


C1 INH
Contrôle les protéases
Gène = SERPING1/C1INH

Protéases à sérine
Kallicréine
Sous contrôle F12
Plasmine
Complexe C1



œstrogènes
(action sur ERE dans gène F12)



KININASES: dégradent la BK
(angioedeme si déficit)

- Enzyme de conversion de l'angiotensine
- Aminopeptidase P
- Carboxypeptidase N



IEC

ANGIOEDEME

Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux

Angioedemes sévères : en résumé

- **Histaminique anaphylactique (pas UCS)**
- **Bradykinique : déficit en C1INH et survenue sous IEC**

Traiter l'urticaire

Les pièges

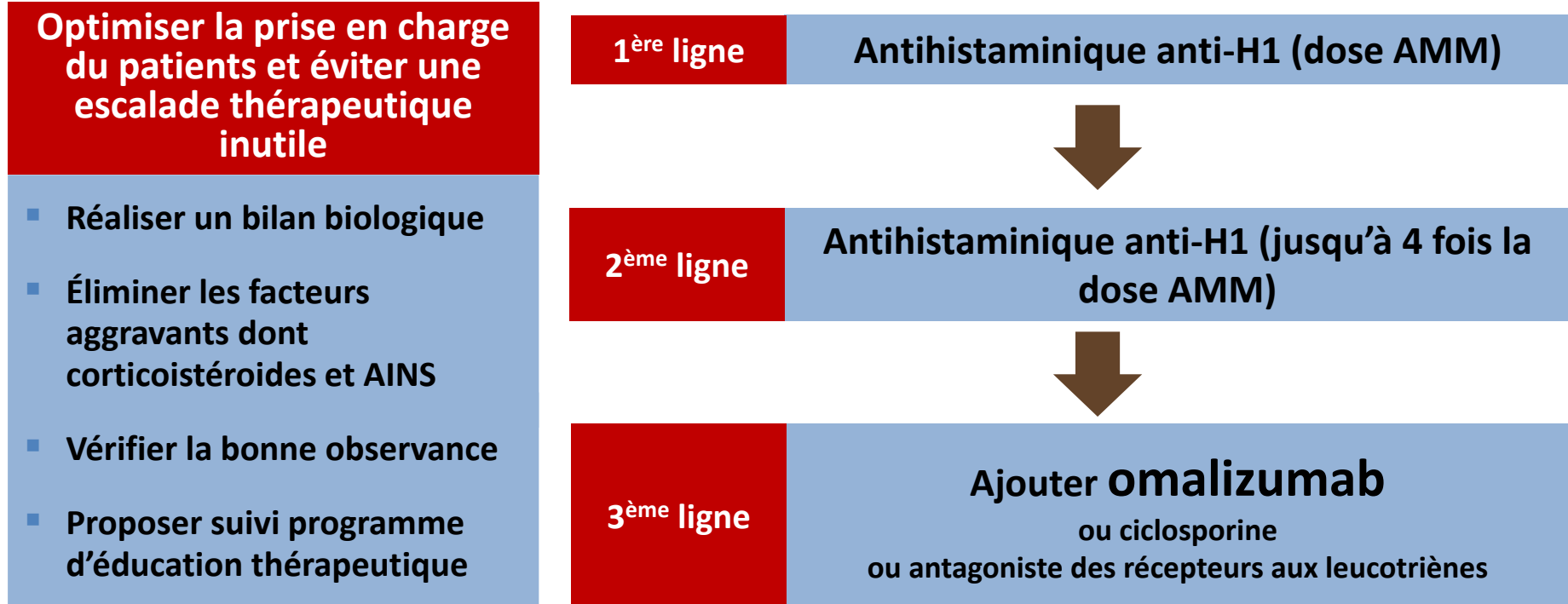
- **Penser que c'est allergique : en fait UCS plus fréquente chez l'atopique mais pas de facteur allergique déclenchant les poussées (anamnèse +++)**
- **Donner de la cortisone pour soigner les angioedemes :**
 - **Parce que ça ne marche pas dans l'angioedeme bradykinique**
 - **Parce qu'on en a pas besoin dans l'angioedeme histaminique**

Quelles questions se poser en cas de suspicion de non-réponse au traitement dans l'urticaire ?

- **Est-ce que c'est une urticaire ?**
- **Est-ce que la dose administrée d'anti H1 est la bonne ?**
- **Quelle est l'observance de la prise du traitement ?**
- **Est-ce que le patient prend d'autres médicaments ?
(AINS, cortisone, morphiniques,...)**

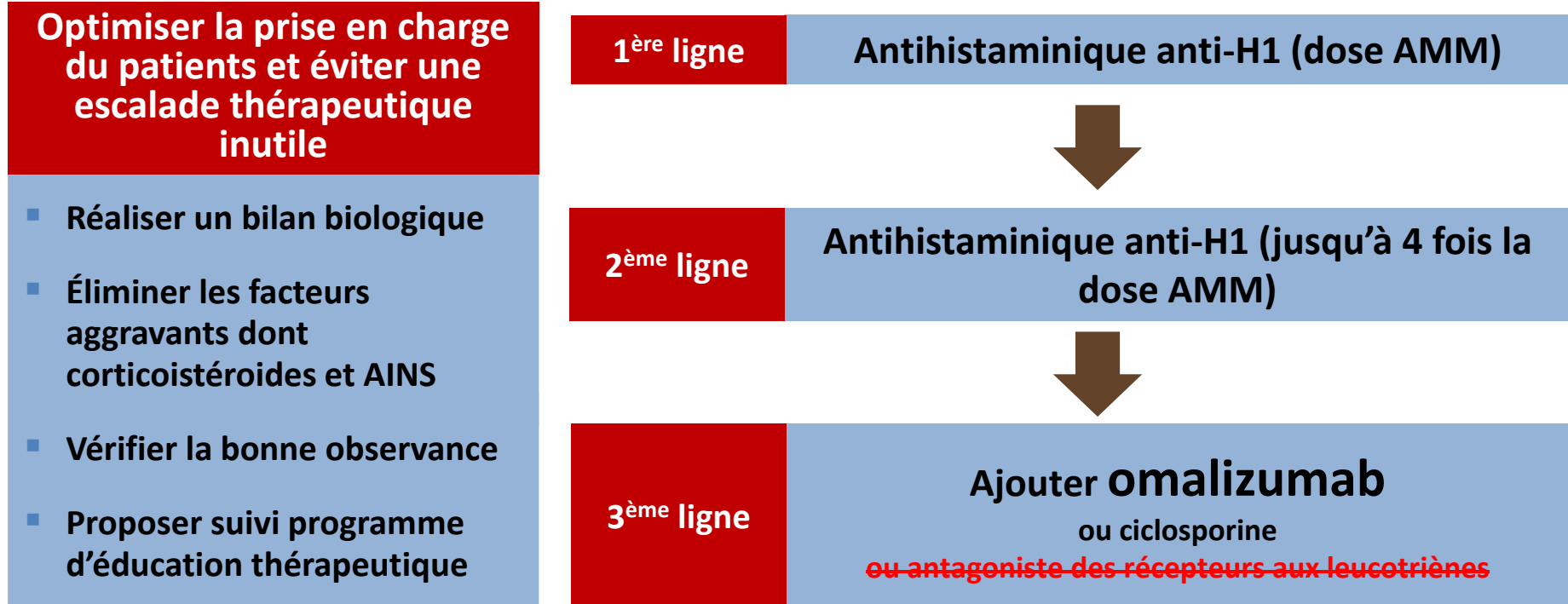
Comment traiter ?
Conférence de Consensus
Européenne 2016

Consensus Européen 2014



Consensus Européen 2014

2016 (nov)

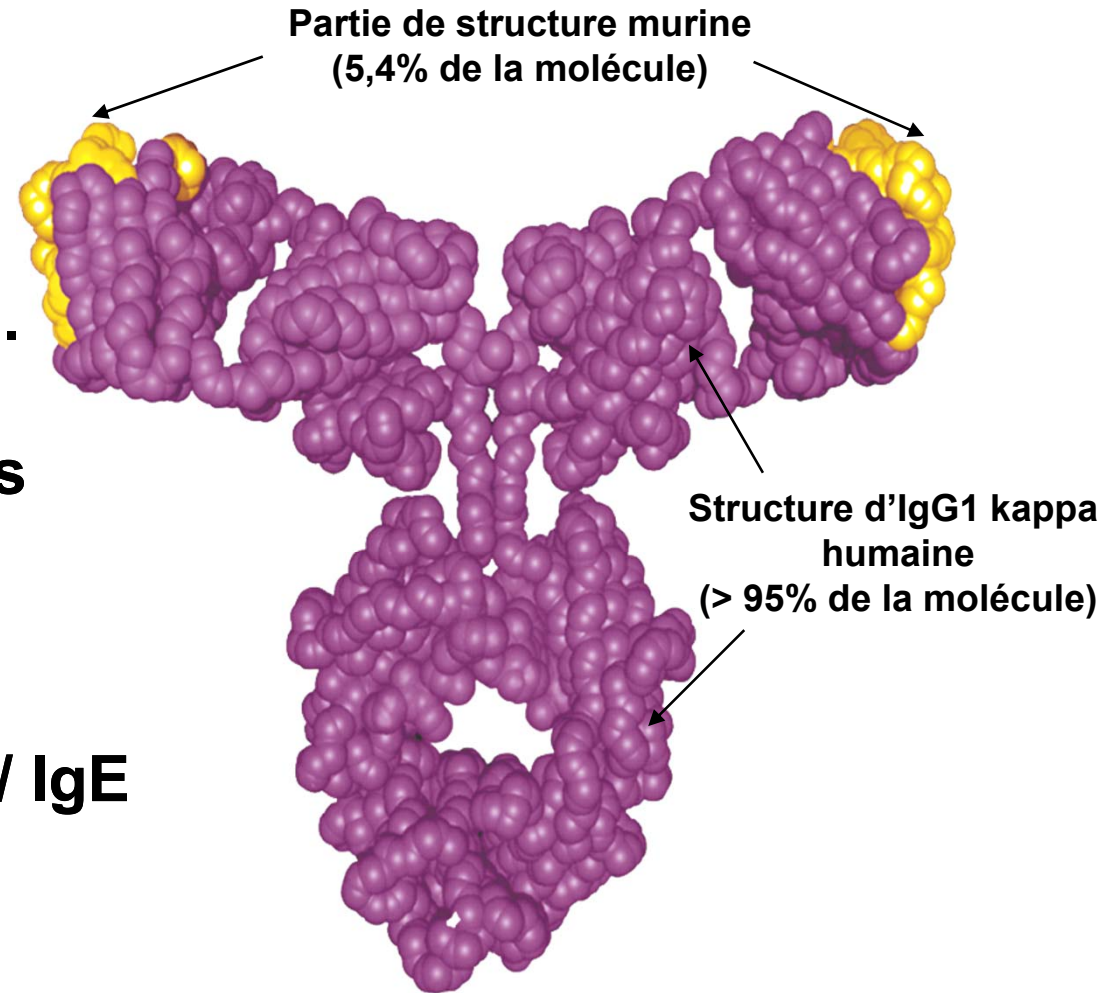


**L'omalizumab
est un anticorps anti IgE**

Omalizumab

Anticorps monoclonal IgG anti-IgE

- Ne reconnaît que les IgE.
- Se lie à toutes les formes circulantes d'IgE
- → Forme de petits complexes omalizumab / IgE biologiquement inactifs



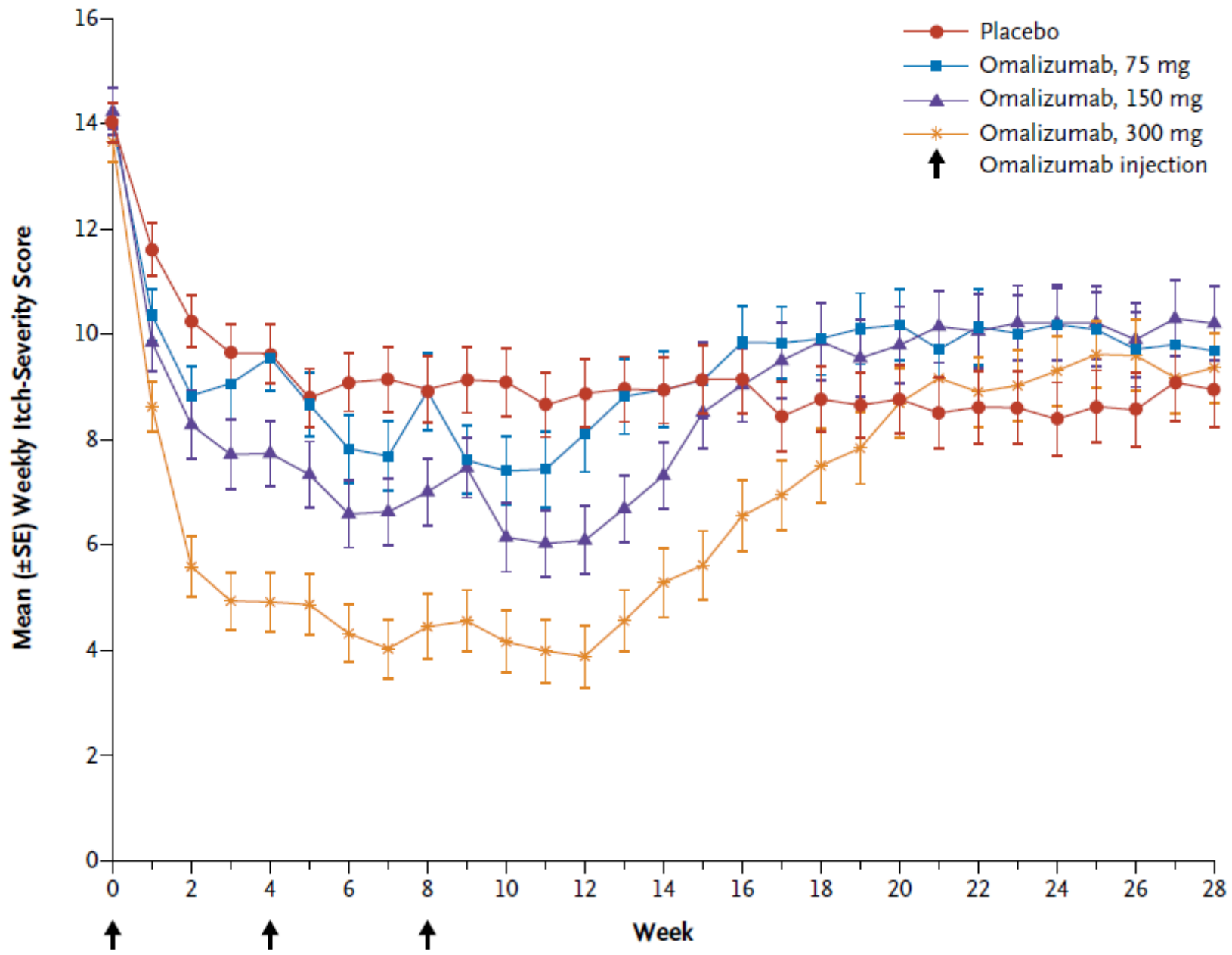
ORIGINAL ARTICLE

Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria

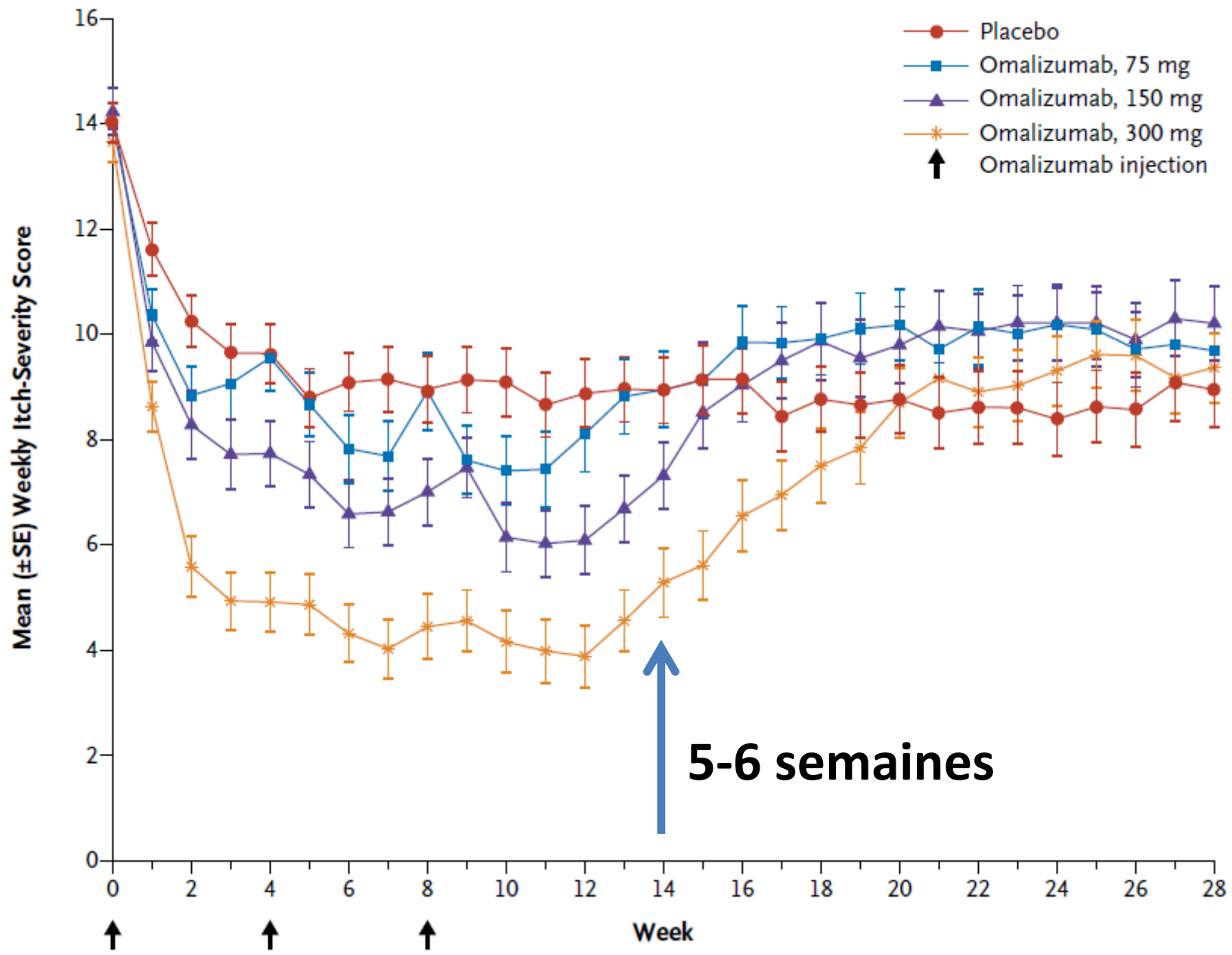
Marcus Maurer, M.D., Karin Rosén, M.D., Ph.D., Hsin-Ju Hsieh, Ph.D., Sarbjit Saini, M.D., Clive Grattan, M.D., Ana Giménez-Arnau, M.D., Ph.D., Sunil Agarwal, M.D., Ramona Doyle, M.D., Janice Canvin, M.D., Allen Kaplan, M.D., and Thomas Casale, M.D.

N Engl J Med 2013;368:924-35.

A Itch-Severity Score



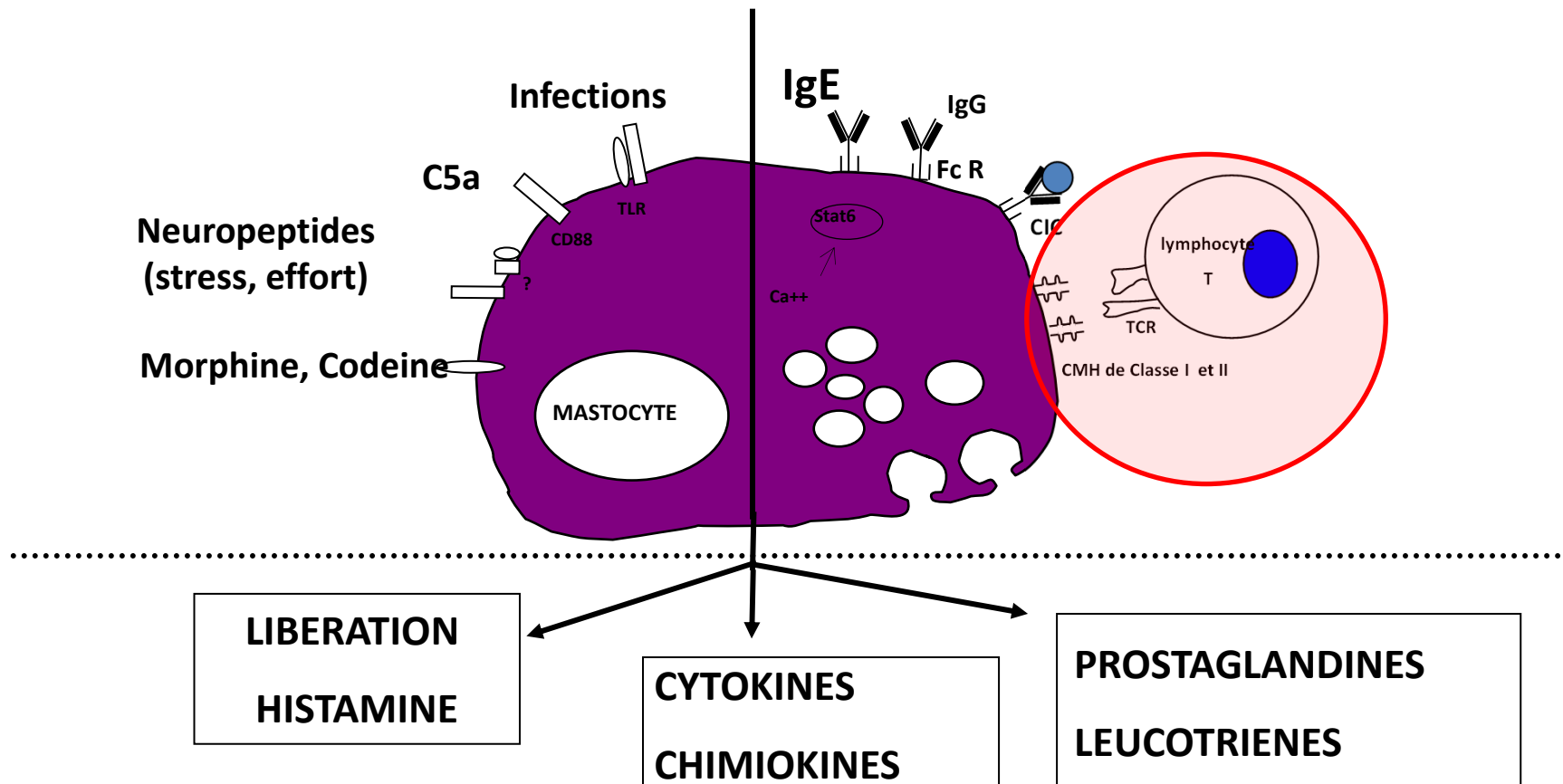
A Itch-Severity Score



Alternatives à l'OMZ (si résistance)

1- Ciclosporine

URTICAIRE = les lymphocytes T parlent aux mastocytes



1- Ciclosporine

- 2 à 5 mg/kg/J en 2 prises
- Effets secondaires : HTA, IR, infections, cancers, hypertrichose, hypertrophie gingivale....
- Surveillance des taux résiduels si > 2,5 mg/kg

2. Methotrexate

Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria

A. Perez, A. Woods and C.E.H. Grattan

- **13/16 (80%) patients corticodépendants répondeurs**, sans antiH1 de base
- Amélioration « considérable » de l'urticaire
- Diminution des corticoïdes
- 10 à 15 mg/sem, dose cumulée moyenne efficace 135 mg [15-600]

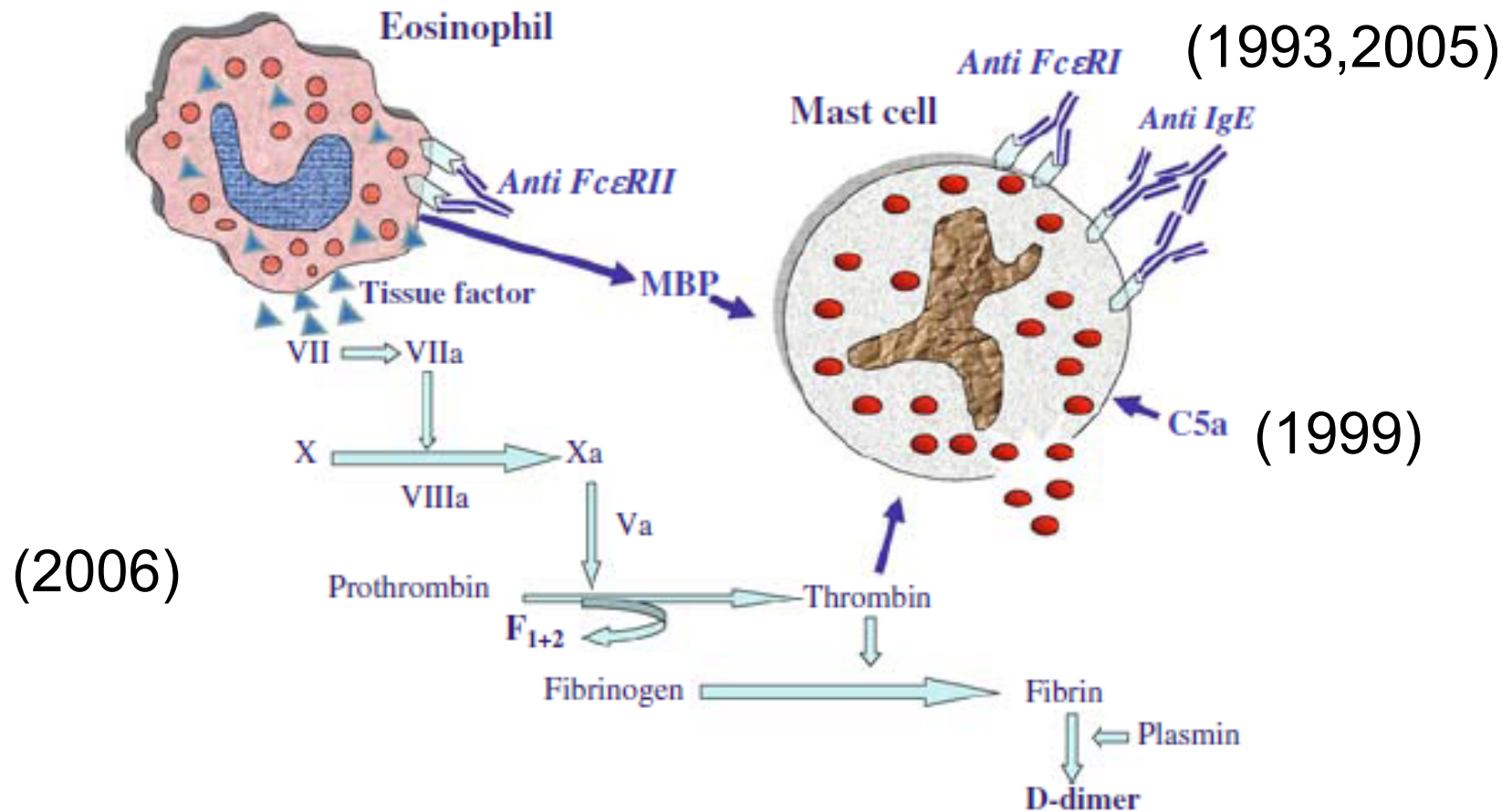
→Intérêt du MTX:

- Peu onéreux
- Souvent prescrit en pratique dermatologique

→Efficacité retardée (2-3 mois en moyenne) étudiée sur un faible effectif

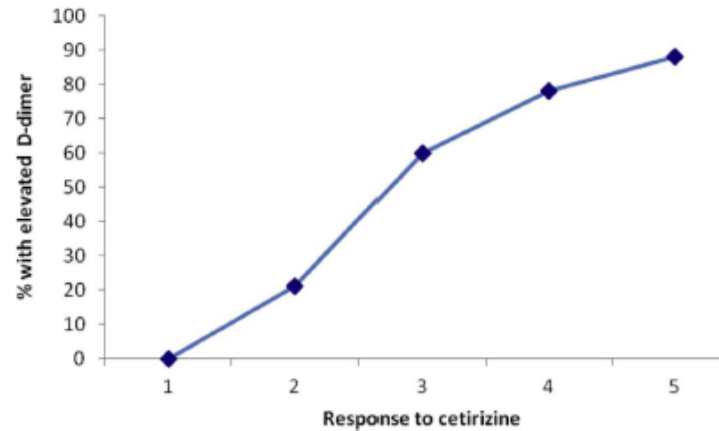
3. Anticoagulants et UC

- Urticaire chronique et protéines de la coagulation



3. Anticoagulants et UC

- Ddimères : Marqueurs d'évolutivité de l'UC
 - Taux corrélés à l'activité de l'UC et à la résistance au traitement



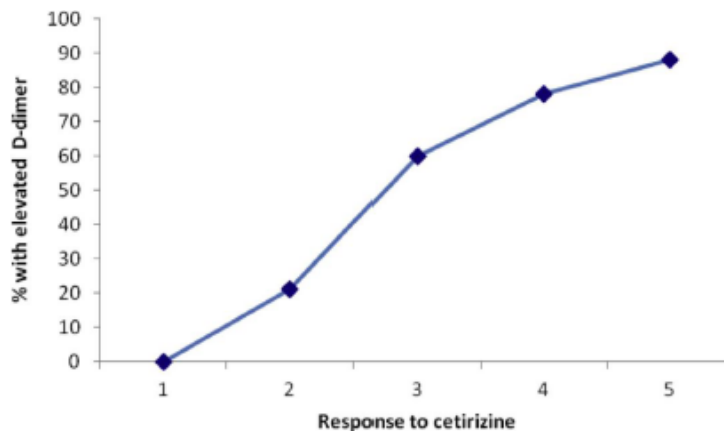
Asero, Allergy 2008, JACI 2013

Fujii et al. J Dermatol 2008

Wang et al. JACI 2009

3. Anticoagulants et UC

- Ddimères : Marqueurs d'évolutivité de l'UC
 - Taux corrélés à l'activité de l'UC et à la résistance au traitement



Asero, Allergy 2008, JACI 2013
Fujii et al. J Dermatol 2008
Wang et al. JACI 2009

- **Thérapeutique**

- Héparine non fractionnée SC (CALCIPARINE®)

Chua et al. BJD 2006

- Warfarine (COUMADINE®)

Parslew et al. Clin Exp Allergy 2000

Mahesh et al. Indian J Dermatol Venereol
Leprol 2009

- Piprydamole (PERSANTINE®)

Khalaf et al. JEADV 2008

→ *Nouvelles voies thérapeutiques qui restent à confirmer*

En ville

1- S'assurer du bon diagnostic

2- Donner les anti H1 de 2° génération (1 à 4 cp / 24h)

3- Eduquer :

- Pas d'explorations biologiques ni allergologiques
- Pas de régime
- Pas de cortisone en flash
- Pas d'adrénaline
- Rechercher la prise d'AINS

4- Pour les formes difficiles (résistantes < 10%) : avis spécialisé

+/- hospitalier : omalizumab +++

Essais thérapeutiques en cours

- Mesurer l'efficacité du Ligelizumab (un autre anticorps anti IgE) vs OMZ (phase III)
- Mesurer l'efficacité d'un inhibiteur de tyrosine kinase dans l'UCS (Phase II)

sophie.gilibert@chu-lyon.fr

Conclusion

- **Le mastocyte = à l'interface milieu intérieur / environnement**
- **Dans l'UCS le mastocyte est « chatouilleux », préactivé :**
 - Par le terrain atopique
 - Par l'auto immunité
- **Le traitement de référence de l'UCS repose sur les anti H1 efficaces dans 90% des cas**
- **La cortisone orale est dangereuse**
- **L'omalizumab est la principale avancée thérapeutique dans l'UCS depuis la découverte des anti H1, et permet de contrôler l'urticaire dans la grande majorité des formes sévères, résistantes aux anti H1**

Immunologie Clinique et Allergologie – CHU Lyon Sud



www.allergolyon.fr

Inserm U1111 – CIRI



URCI - LS

