

## Urticaire chronique: Diagnostic et prise en charge

Audrey Nosbaum, Frédéric Bérard

### Liens d'intérêts

- Recherche clinique: Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Janssen Cilag, Celgene, Lilly, Leo Pharma, Galderma, Abbvie, Leo Pharma
- Expertise: Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Novartis,
   Galderma, Pfizer, Abbvie, Lilly, Leo Pharma, Medac
- Formation: Sanofi Regeneron, Novartis, Abbvie,
   Pierre Fabre, Lilly, Medac

### **Plan**

- 1. Physiopathologie
- 2. Diagnostic
- 3. Evaluation de la sévérité
- 4. Que penser des angioedèmes?
- 5. Traitements
- 6. Les points importants

#### <u>Urticaire chronique : points importants</u>

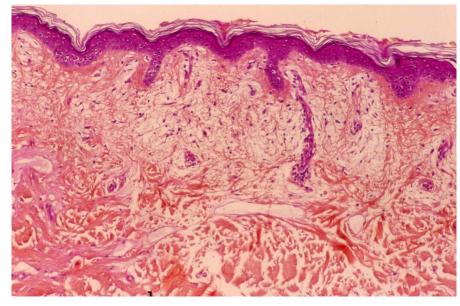
- Dermatose inflammatoire chronique fréquente touchant 1-2% de la population générale
- 2. L'urticaire chronique n'est pas une maladie allergique. Elle est due à une **fragilité mastocytaire** se développant sur un **terrain atopique et/ou auto-immun**
- 3. L'histamine est le principal médiateur
- 4. Lésions cutanées prurigineuses **migratrices et fugaces** (comme des piqures d'orties). Chaque lésion dure **moins de 24 heures**
- 5. Sa prise en charge est clinique et thérapeutique

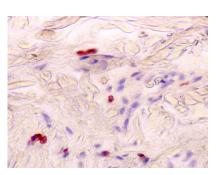
#### 1. Physiopathologie (1/3)

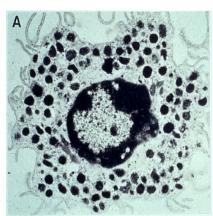
#### L'urticaire est une activation mastocytaire

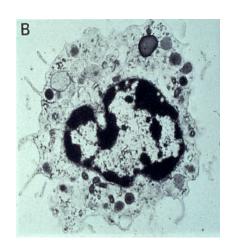


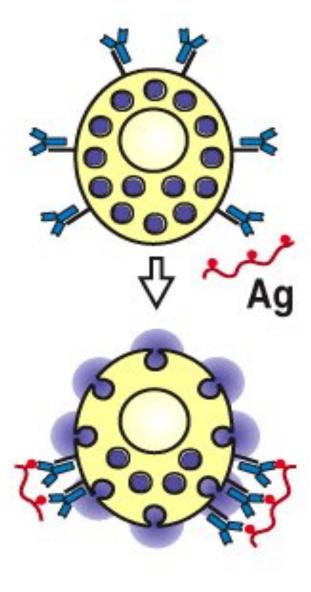
Œdème du derme / Vaisseaux







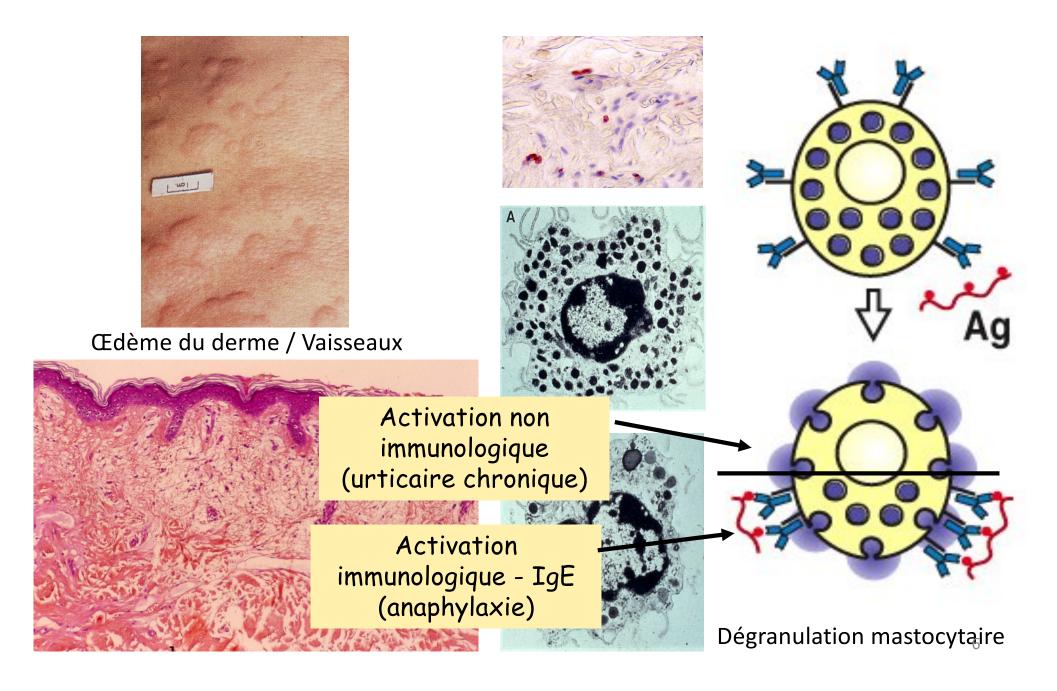




Dégranulation mastocytaire

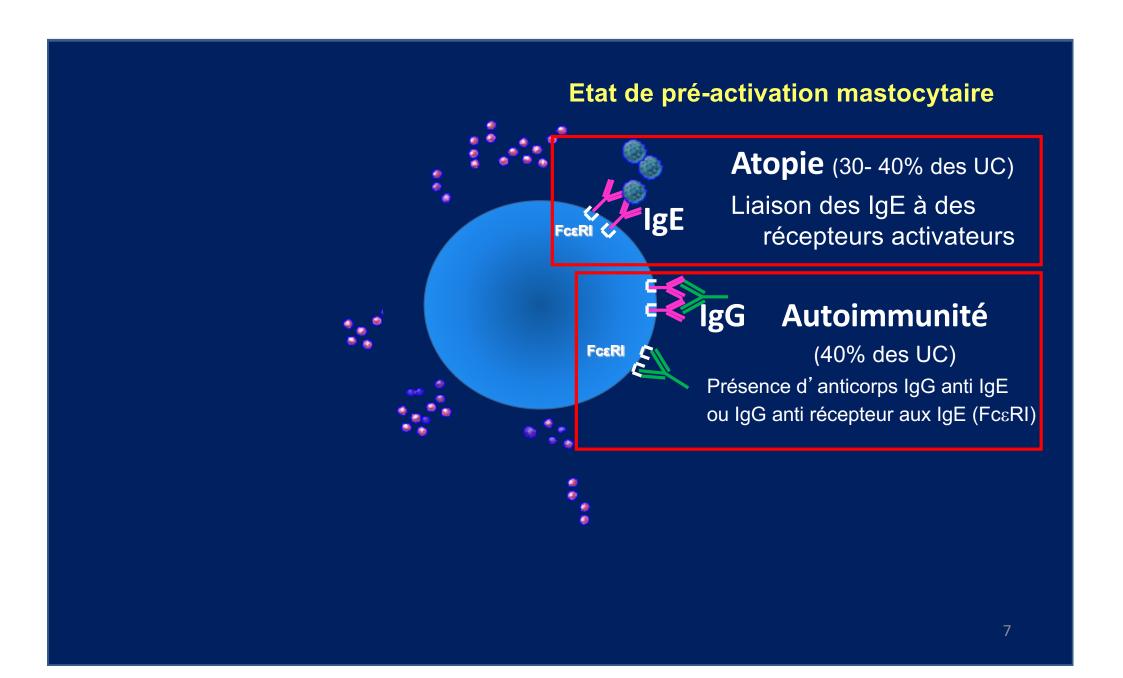
#### 1. Physiopathologie (1/3)

#### L'urticaire est une activation mastocytaire



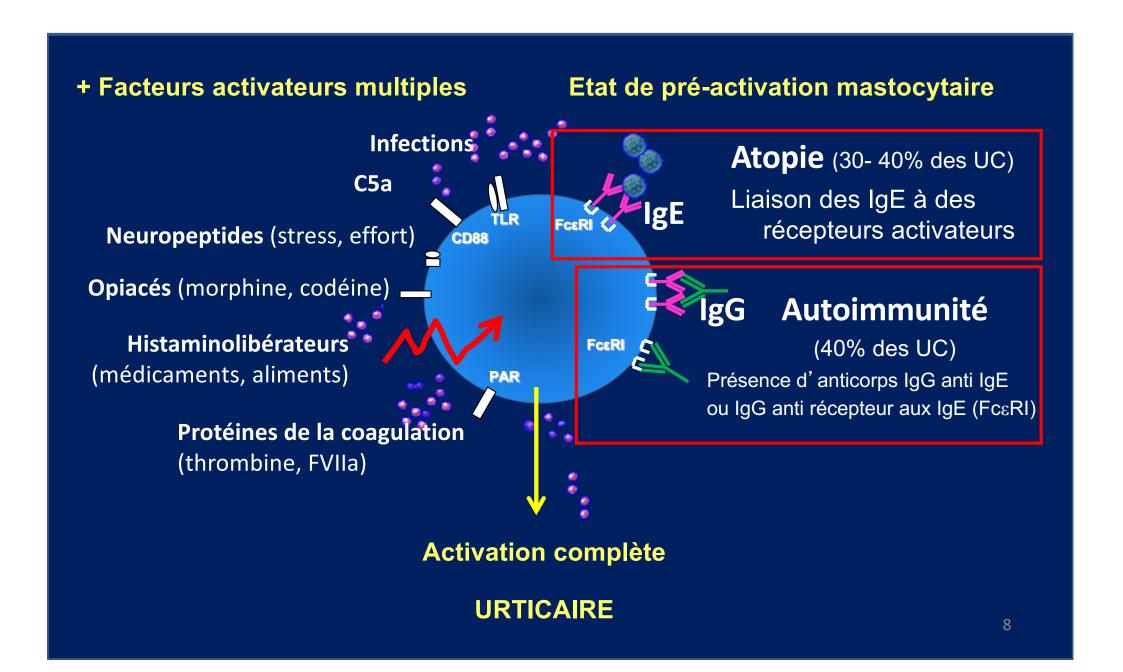
#### 1. Physiopathologie (2/3)

#### Urticaire chronique : « fragilité mastocytaire »



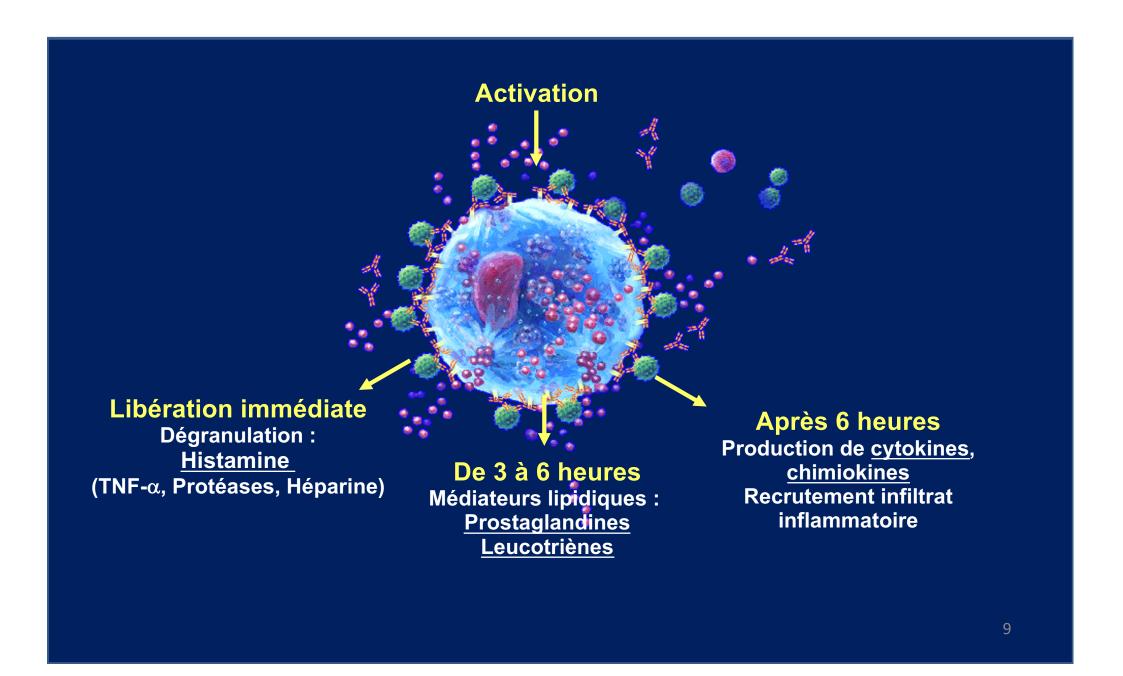
#### 1. Physiopathologie (2/3)

#### Urticaire chronique : « fragilité mastocytaire »



#### 1. Physiopathologie (3/3)

#### Conséquences de l'activation mastocytaire



#### Le diagnostic d'urticaire chronique est clinique

- Lésions quotidiennes pendant > 6 semaines ou poussées induites par des facteurs favorisants, sur un terrain prédisposant (atopie, auto-immunité)
- Urticaire superficielle
- Papules ou plaques
- Prurit ou brûlures
- Mobiles et fugaces
- Forme et taille variable



- Urticaire profonde = angio-oedème
- Oedème sensible ou douloureux
- Visage, extrémités, organes génitaux externes
- Isolé chez 1-10% des patients



Association plaques et oedèmes dans 40% des urticaires chroniques

Disparition < 24 heures sans cicatrice

- Le reste de l'examen clinique est normal
  - Pas d'examen complémentaire requis en l'absence d'orientation clinique
- Pas de risque vital mais fort impact sur la qualité de vie
- Evolution souvent prolongée
  - Plus d'1 an dans 40% des cas
  - Plus de 10 ans dans 20% des cas

#### Diagnostics différentiels

#### Urticaire superficielle avec cicatrices pigmentées

- Mastocytose cutanée (urticaire pigmentaire)
- Vasculite urticarienne

#### Angio-oedèmes isolés persistants > 24h

Angio-oedème bradykinique (héréditaire)

#### Urticaire avec signes systémiques

- Anaphylaxie induite par l'effort
- Cryopyrinopathies (syndromes périodiques associés à la cryopyrine-CAPS)
  - Rash urticarien, fièvre récurrente, arthralgies, myalgies, conjonctivite, céphalées, fatigue
  - 3 maladies: Urticaire familiale au froid, syndrome de Muckle et Wells, syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire (CINCA/NOMID)
- Syndrome de Schnitzler
  - Rash urticarien récidivant, gammapathie monoclonale, fièvre récurrente, douleurs articulaires et osseuses
- Syndrome de Gleich
  - Angio-oedèmes recidivants et hyperoésinophilie

#### Classification de l'urticaire chronique

Table 1: Classification and nomenclature of chronic urticaria

Chronic urticaria (CU)			
Chronic spontaneous urticaria (CSU)	Chronic inducible urticaria (CINDU)		
CSU due to known causes <sup>1</sup>	Physical urticarias Symptomatic dermographism <sup>2</sup>		
= facteurs environnementaux	Cold urticaria <sup>3</sup> Delayed pressure urticaria <sup>4</sup> Solar urticaria		
CSU due to unknown cause	Heat urticaria <sup>5</sup> Vibratory angioedema		
	Cholinergic urticaria		
	Contact urticaria <sup>6</sup>		
	Aquagenic urticaria		

## Il existe, au cours de l'UCS des <u>exacerbations</u> déclenchées par de <u>multiples facteurs environnementaux</u>

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

## Il existe, au cours de l'UCS des <u>exacerbations</u> déclenchées par de <u>multiples facteurs environnementaux</u>

- 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...
- En pratique, l'éviction des aliments en question ne change rien en général dans l'urticaire chronique
- Si allergie (rare): Délai court entre alimentation et survenue de l'urticaire, et surtout association à des signes extra cutanés

# 3. Evaluer la sévérité de l'urticaire chronique

## **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

#### Höpitaux de Lyon Groupement Hospitalier Sud Immuno-allergologie Service du Pr Berard

#### Test de contrôle de l'urticaire UCT

Rédacteur : A MONTAGNON Resp. Valid: F BERARD Date Validation: 12/04/2016

Date:	Nom: Prénom PATIENT coller une étiquette
NOM du médecin :	i

#### Introduction:

uille: eux.	z lire attentive Nous vous pri	ire. Les questions suivantes sont destinées à mieux évaluer l'état actuel de votre maladie. ment chaque question, puis choisissez parmi les 5 réponses celle qui vous correspond le ons de vous baser sur les quatre dernières semaines. Ne réfléchissez pas longtemps et uestions en ne choisissant qu'une seule réponse par question.		
1.	Dans quelle n	nesure avez-vous été gêné physiquement par votre urticaire (démangeaisons, plaques œdème) durant les 4 dernières semaines ?		
		Très fortement Fortement Moyennement Peu Pas du tout		
2.	Dans quelle mesure votre <b>qualité de vie</b> a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines ?			
	2 3	Très fortement Fortement Moyennement Peu Pas du tout		
3.		4 dernières semaines, combien de fois le traitement de votre urticaire n'a-t-il pas été contrôler vos symptômes ?		
		Très souvent Souvent Occasionnellement Rarement Jamais		

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

Г	0	Pas du tout
1	1	Peu
<u> </u>	2	Moyennement
1	3	Bien
	4	Complètement

**≤11 = Mauvais contrôle** 

≥12 = Bon contrôle

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	0000	
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	0000	
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	0000	Non concerné(e) □
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		Non concerné(e) □
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	0000	Non concerné(e) □
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		Non concerné(e) □
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		Non concerné(e) □
	Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre <b>travail</b> ou dans vos <b>études</b> ?	Beaucoup Un peu Pas du tout		
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		Non concerné(e) □
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	0000	Non concerné(e) □
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	0000	Non concerné(e) □

DLQI > 10 = Mauvaise qualité

de vie

#### 3. Evaluation de la sévérité

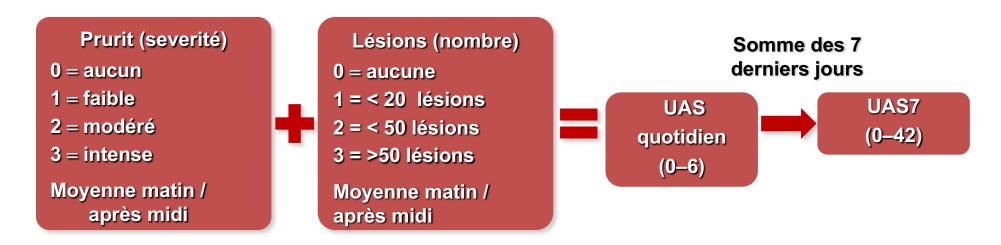
## Scores cliniques

- 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 hebomadaire (0-21 points)
  - Score lésionnel hebdomadaire (0-21 points)



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

# 4. Que penser des poussées d'angioedeme?

#### 4. Et les angioedèmes?

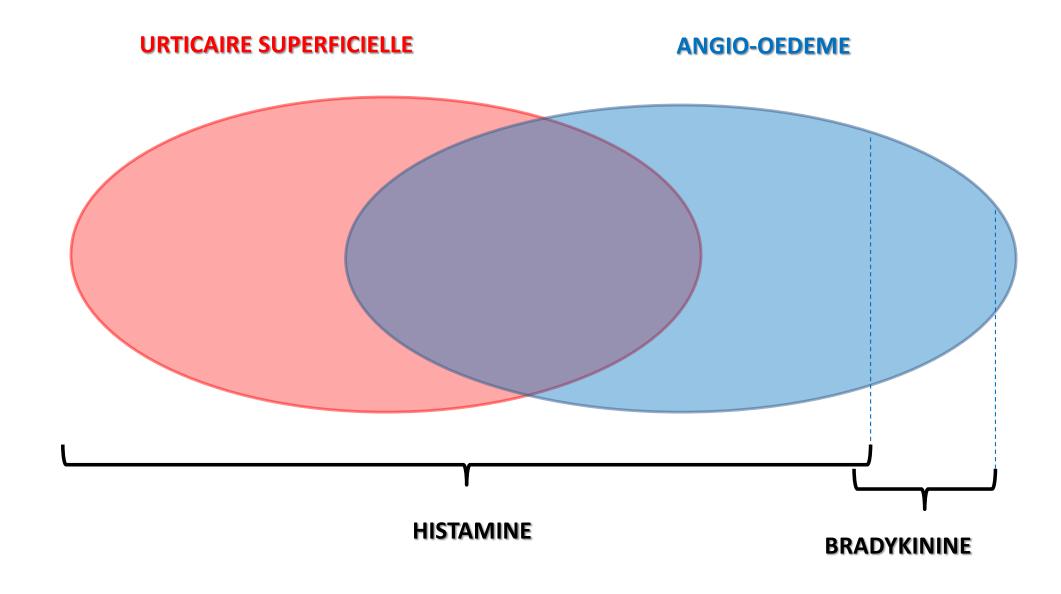
## Angioedeme au cours de l'UCS

- >50% des malades
- Pas un facteur de gravité (aucun cas fatal) 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.

#### 4. Et les angioedèmes?



## Angioedemes sévères : en bref

- Histaminique anaphylactique (pas UCS)
- Bradykinique : déficit en C1 inh et survenue sous IEC

## 5. Traiter l'urticaire

#### Algorithme de prise en charge

- Interrogatoire/examen clinique complet
- Rechercher maladie associée et facteurs favorisants
- Arrêt corticothérapie systémique
- Monothérapie antihistaminique H1 1 à 4cp/j

1 à 4 semaines

#### Urticaire résistante au traitement

- Bilan NFS VS CRP, Ac anti-TPO (si+ TSH)
- Pas de bilan allergologique
- Adresser pour avis thérapeutique spécialisé

#### **Amélioration >75% ou rémission**

Pas de bilan Poursuite du traitement

#### Les antihistaminiques H1 (anti-H1)

Familles	1 <sup>ère</sup> génération	2 <sup>ème</sup> génération
Alkylamines	Chlorphéniramine (Polaramine®) Bromphéniramine (Dimégan®) Triprolidine (Actifed Rhume®)	
Pipérazines	Hydroxyzine (Atarax®)	Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) Levocétirizine (Xyzall®)
Pipéridines	Ketotifen (Zaditen®) Cyproheptadine (Périactine®)	Fexofénadine (Telfast®) Loratadine (Clarityne®) Desloratadine (Aérius®) Mizolastine (Mistaline®, Mizollen®) Ebastine (Kestin®) Rupatadine (Wystamm®)
Ethanolamines	Diphenhydramine (Actifed Rhume jour et nuit®, Nautamine®) Doxylamine (Donormyl®, Dolirhumepro®)	-
Phénothyazines	Promethazine (Phenergan®)	-
Autres	Doxepine (Quitaxon®)	Bilastine (Inorial®, Bilaska®)

- Les anti-H1 de 2<sup>ème</sup> génération = traitement de choix dans l'urticaire chronique
  - Mieux tolérés et aussi efficaces que les anti-H1 de 1<sup>ère</sup> génération
  - Augmentation X4 dose AMM: gain d'efficacité

#### **Education thérapeutique**

- Rassurer. Ce n'est pas une maladie allergique
- Apporter des explications simples et compréhensibles
  - Expliquer la maladie afin que le patient puisse l'expliquer à son tour à son entourage
  - Expliquer le caractère suspensif et non curatif du traitement
- Apprendre au patient à gérer ses poussées
  - Expliquer les facteurs d'aggravation attendus (infections, prise médicamenteuse, alimentaire, états de stress)
  - Expliquer comment adapter le traitement
- Proposer un programme d'éducation thérapeutique

#### Les pièges

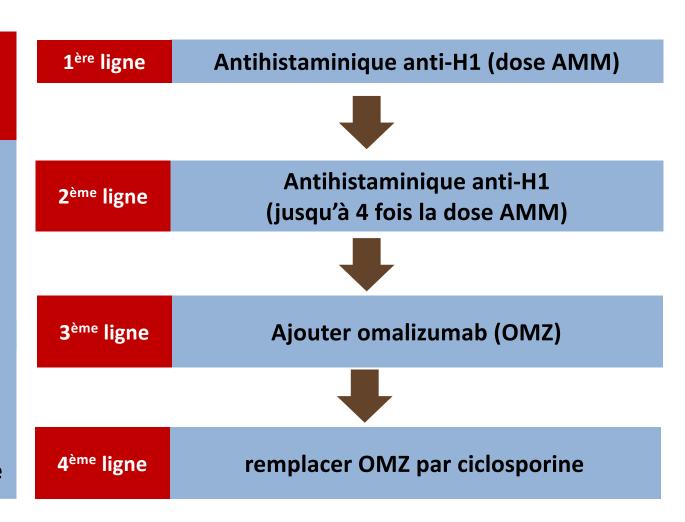
- Penser que c'est allergique : en fait UCS plus fréquente chez l'atopique mais pas de facteur allergique déclenchant les poussées (anamnèse +++)
- Donner de la cortisone pour soigner les angioedemes :
  - Parce que ça ne marche pas dans l'angioedeme bradykinique
  - Parce qu'on en a pas besoin dans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

# Comment traiter? Conférence de Consensus Européenne 2018

### Consensus Européen 2018

Optimiser la prise en charge du patients et éviter une escalade thérapeutique inutile

- Réaliser un bilan biologique
- Éliminer les facteurs aggravants dont corticoistéroides et AINS
- Vérifier la bonne observance
- Proposer suivi programme d'éducation thérapeutique



Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. Allergy 2018

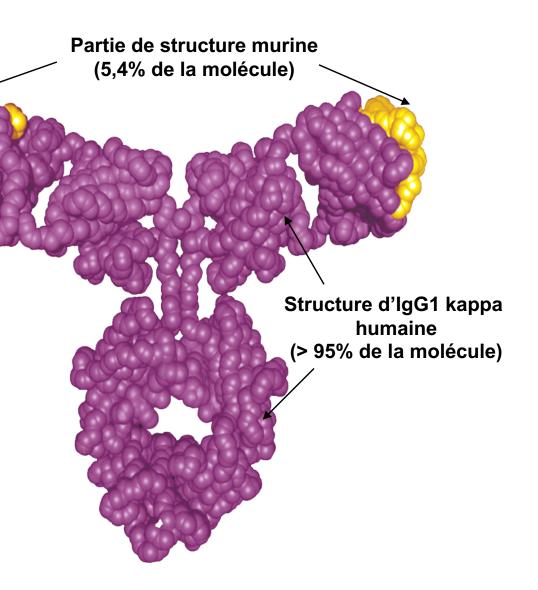
# L'omalizumab est un anticorps anti IgE

## Omalizumab Anticorps monoclonal IgG anti-IgE

Ne reconnaît <u>que</u> les IgE.

 Se lie à toutes les formes circulantes d'IgE

 →Forme de petits complexes omalizumab / IgE biologiquement inactifs



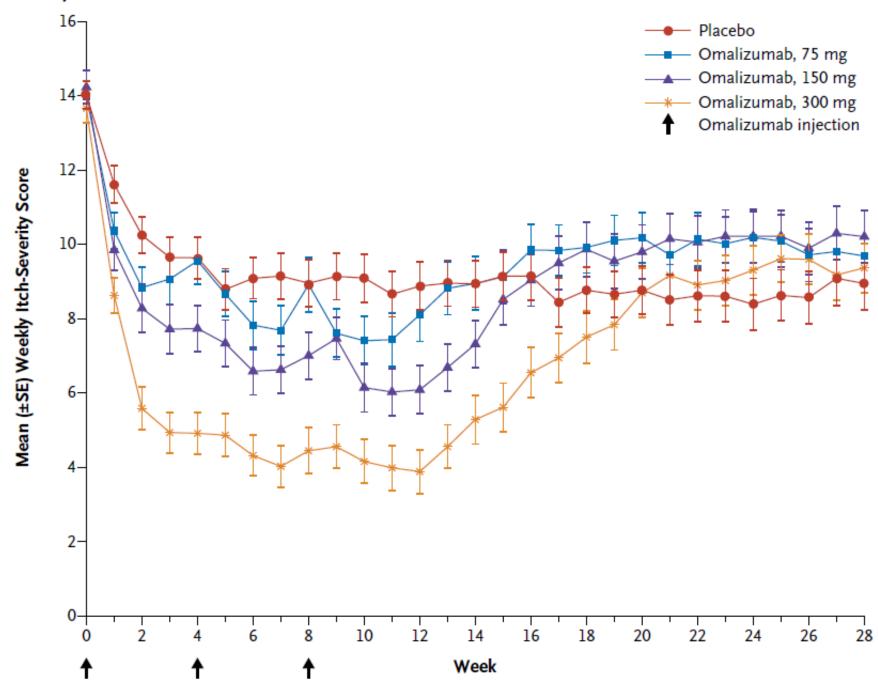
#### ORIGINAL ARTICLE

## Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria

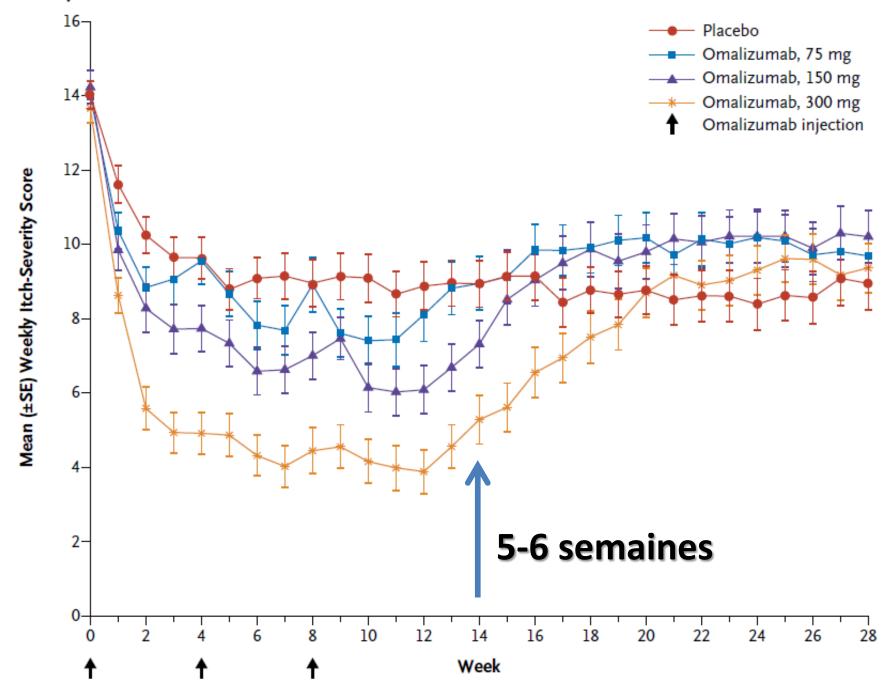
Marcus Maurer, M.D., Karin Rosén, M.D., Ph.D., Hsin-Ju Hsieh, Ph.D., Sarbjit Saini, M.D., Clive Grattan, M.D., Ana Gimenéz-Arnau, M.D., Ph.D., Sunil Agarwal, M.D., Ramona Doyle, M.D., Janice Canvin, M.D., Allen Kaplan, M.D., and Thomas Casale, M.D.

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

A Itch-Severity Score



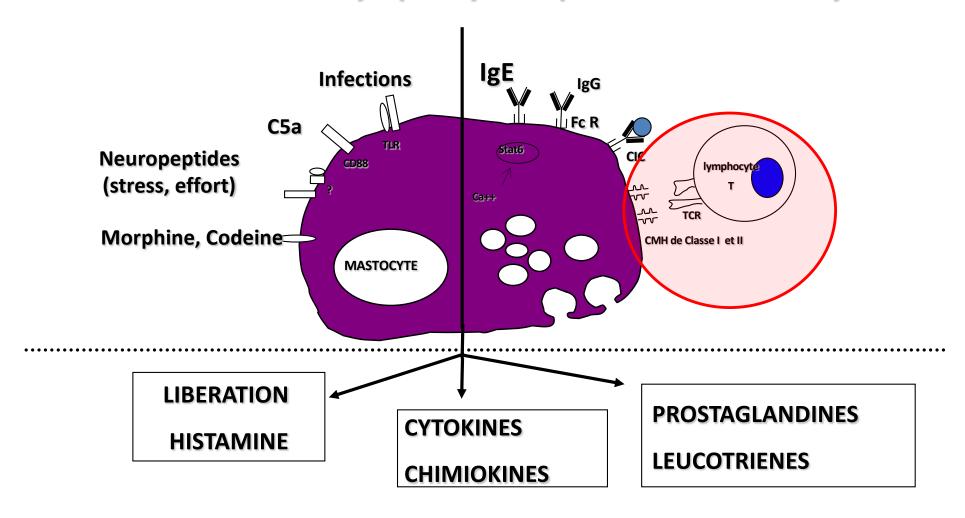
#### A Itch-Severity Score



# Alternatives à l'OMZ (si résistance)

## 1- Ciclosporine

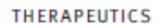
#### **URTICAIRE** = les lymphocytes T parlent aux mastocytes



## 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



BJD British Journal of Dermatology

## 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

#### **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 +++ et essai CLOU et CUPID en cours (CHLS): <a href="mailto:frederic.berard@chu-lyon.fr">frederic.berard@chu-lyon.fr</a> (si UCS > 6 mois, jamais de xolair)

#### **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



#### Remerciements



Institut national de la santé et de la recherche médicale

