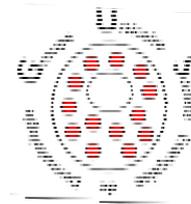




Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

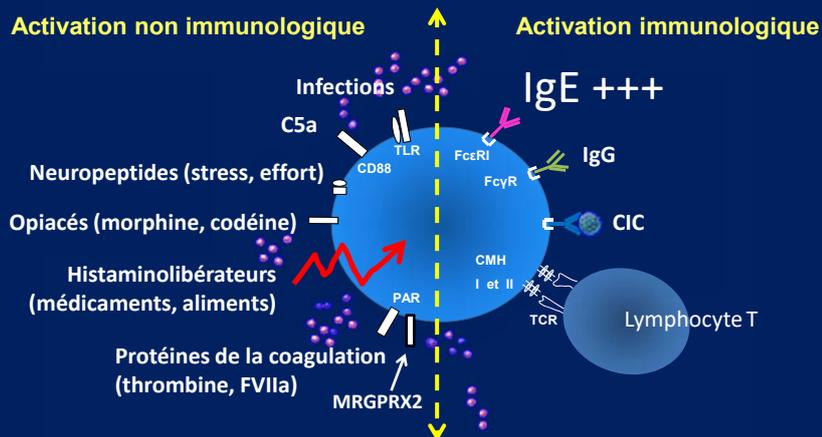
CIRI
Centre International de
Recherche en Infectiologie

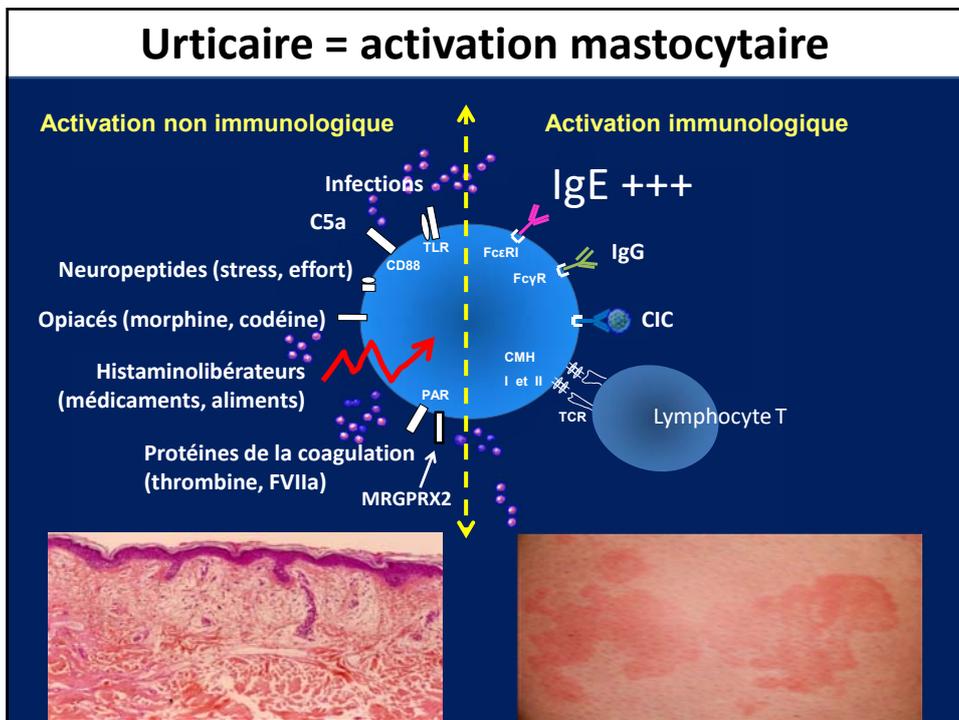
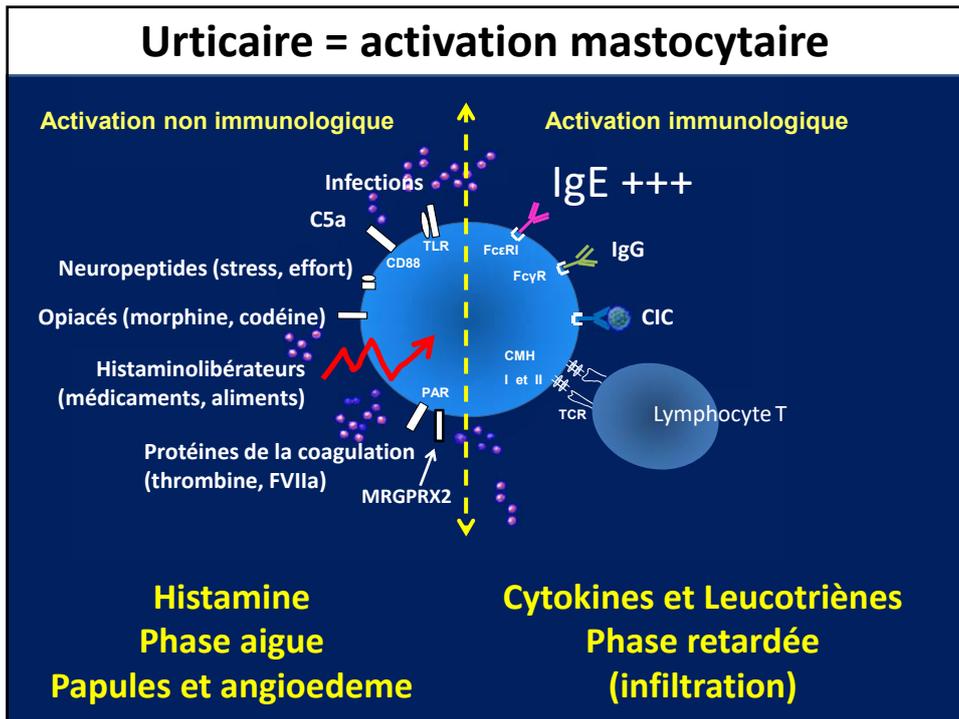
Urticaire chronique



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



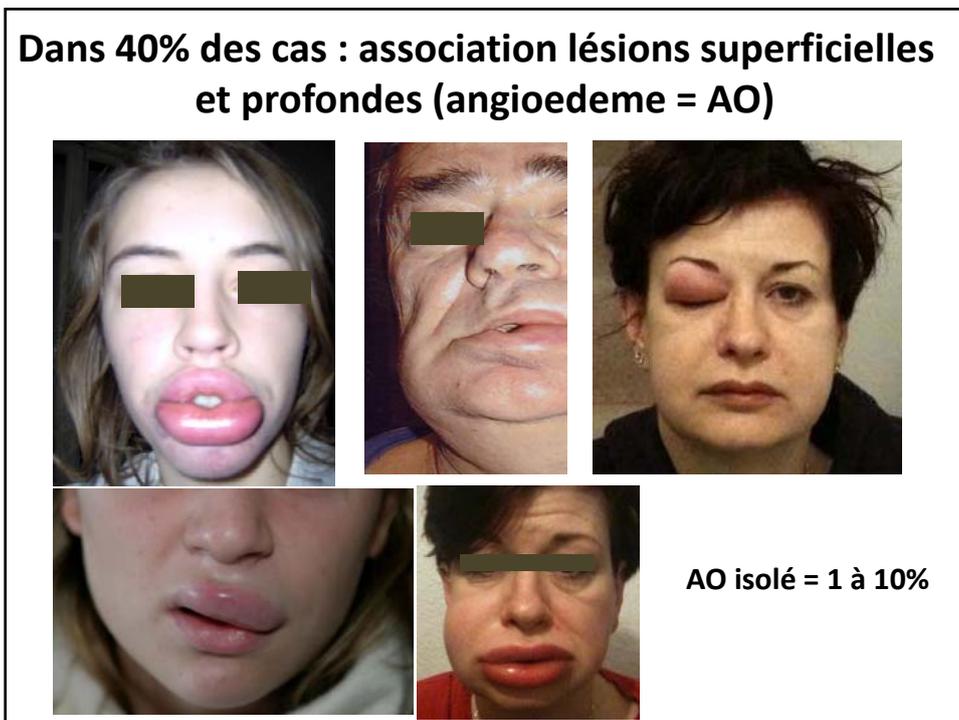
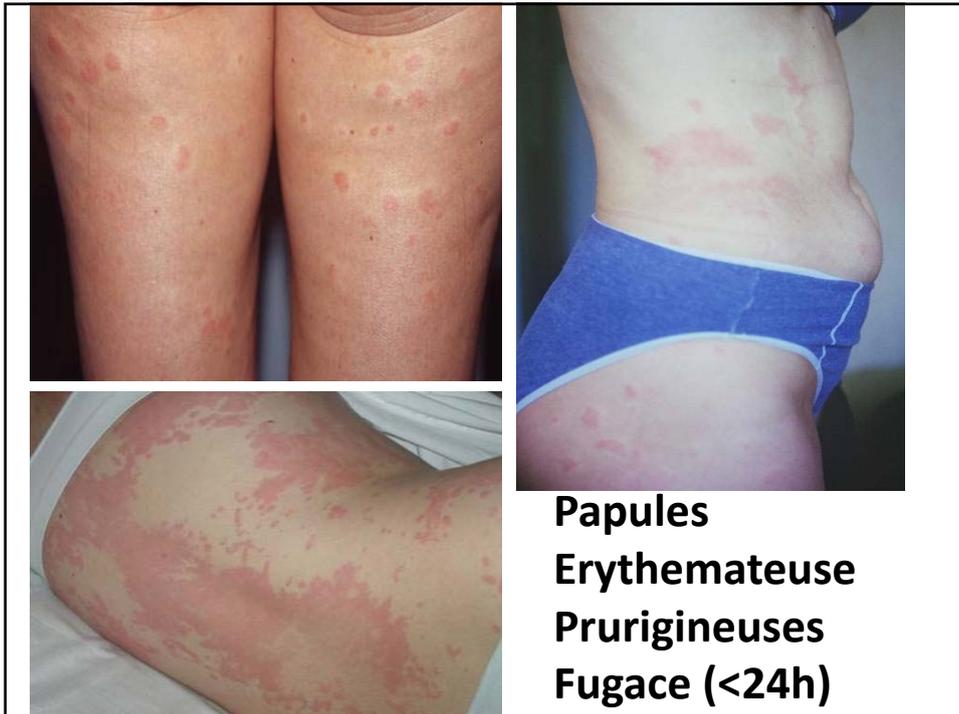


Urticaire chronique physique

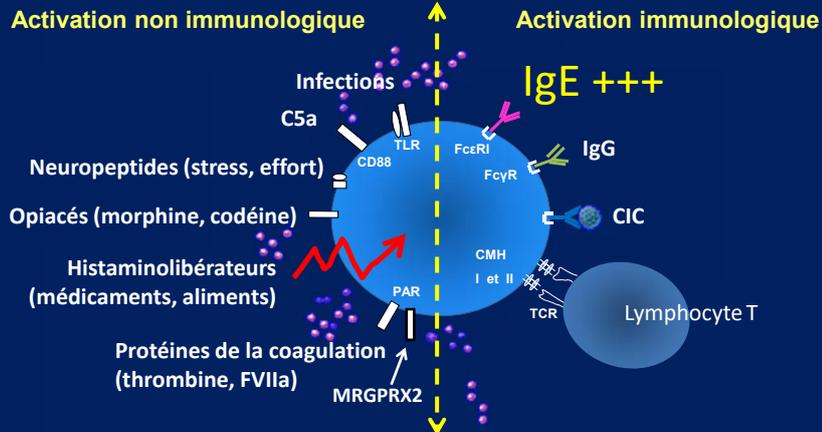
- Déclenchée **EXCLUSIVEMENT** par le facteur physique :
 - Température
 - Pression
 - Effort
 - UV
 - Vibrations
 - ...

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



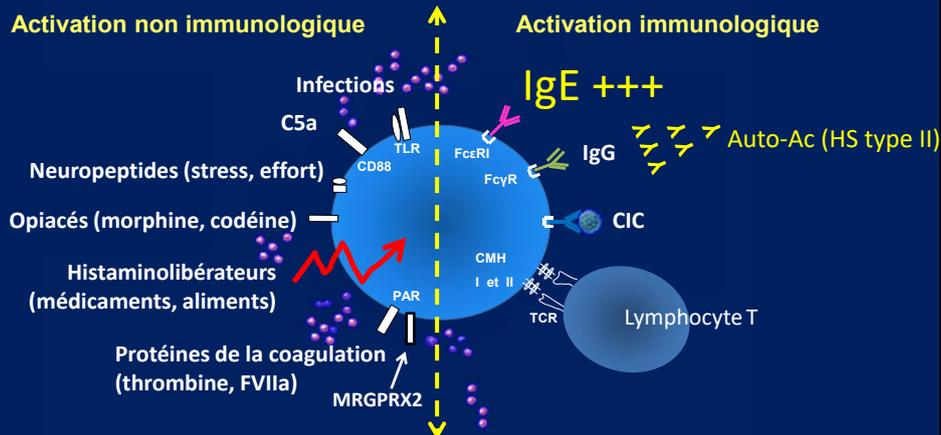
Urticaire = activation mastocytaire



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

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

Urticaire = activation mastocytaire



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 (cf controverse Dr F. Hacard, CFA 2016)

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'angioedème)
- ❖ Pour la qualité de vie : le **DLQI**

 Hôpital de Lyon Groupement Hospitalier Sud Immun-allergologie Service du Dr Berard	Test de contrôle de l'urticaire UCT	Rédacteur : A MONTAGNON Resp Validé : F BERARD Date Validation : 12/04/2018
Date : NOM du médecin :		Nom : Prénom PATIENT coller une étiquette
<p>Introduction :</p> <p>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.</p>		
<p>1. Dans quelle mesure avez-vous été gêné physiquement par votre urticaire (démangeaisons, plaques rouges et/ou œdème) durant les 4 dernières semaines ?</p> <p> <input type="checkbox"/> 0 Très fortement <input type="checkbox"/> 1 Fortement <input type="checkbox"/> 2 Moyennement <input type="checkbox"/> 3 Peu <input type="checkbox"/> 4 Pas du tout </p>		
<p>2. Dans quelle mesure votre qualité de vie a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines ?</p> <p> <input type="checkbox"/> 0 Très fortement <input type="checkbox"/> 1 Fortement <input type="checkbox"/> 2 Moyennement <input type="checkbox"/> 3 Peu <input type="checkbox"/> 4 Pas du tout </p>		
<p>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 ?</p> <p> <input type="checkbox"/> 0 Très souvent <input type="checkbox"/> 1 Souvent <input type="checkbox"/> 2 Occasionnellement <input type="checkbox"/> 3 Rarement <input type="checkbox"/> 4 Jamais </p>		
<p>4. Au total, comment estimez-vous que votre urticaire a été contrôlée au cours des 4 dernières semaines ?</p> <p> <input type="checkbox"/> 0 Pas du tout <input type="checkbox"/> 1 Peu <input type="checkbox"/> 2 Moyennement <input type="checkbox"/> 3 Bien <input type="checkbox"/> 4 Complètement </p>		
Score total : <input type="text" value=""/> /16		<p>≤11 = Mauvais contrôle</p> <p>≥12 = Bon contrôle</p>
Weller K, et al. J Allergy Clin Immunol 2014		

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'angioedème)
- ❖ 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 hebomadaire (0-21 points)
 - Score lésionnel hebdomadaire (0-21 points)



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

ISS=itch-severity score; UAS=urticaria activity score; UAS7=weekly urticaria activity score

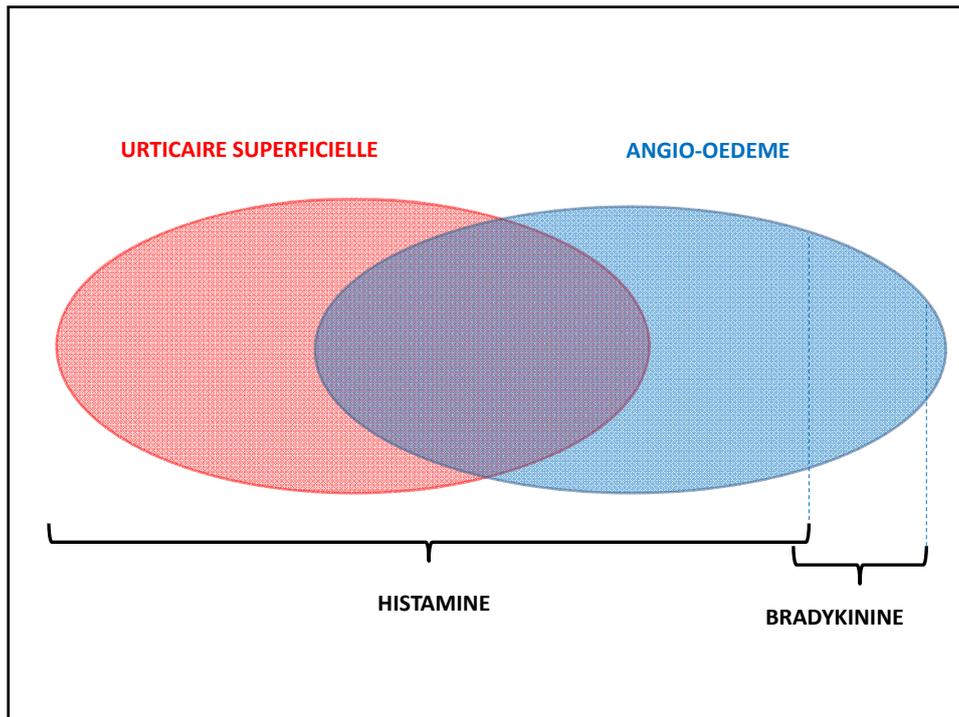
Que penser des poussées d'angioedeme ?

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.



Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire



KININES
Dont

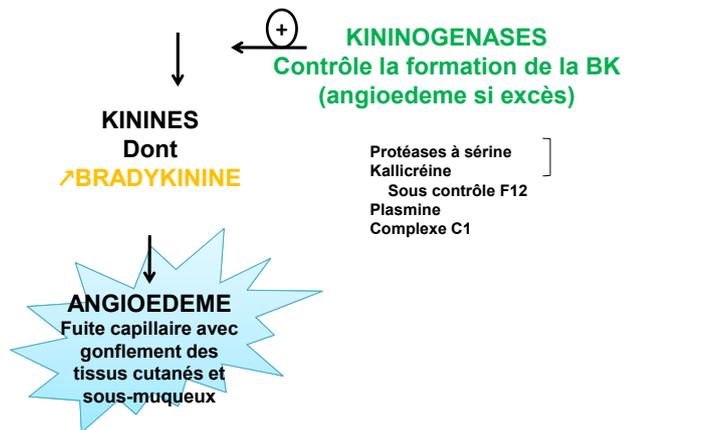
↗BRADYKININE



ANGIOEDEME
Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux

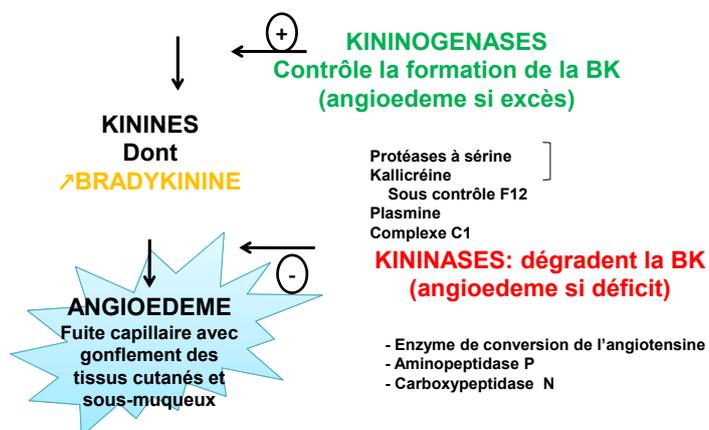
Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire



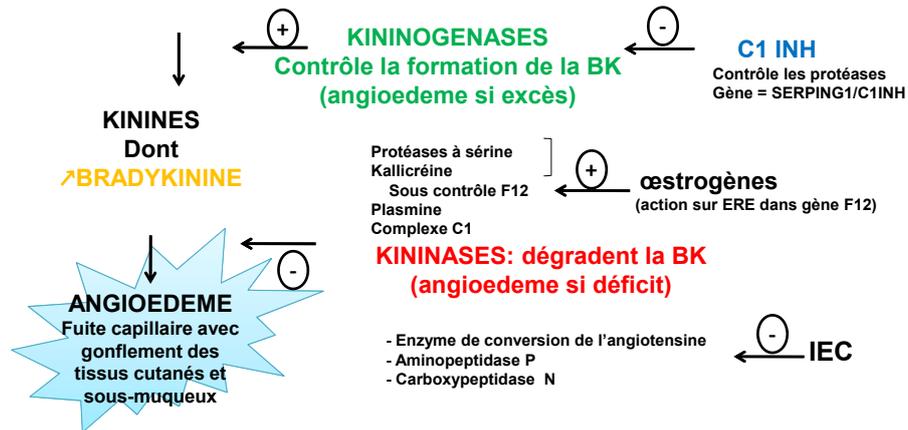
Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire



Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire



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

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

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

1^{ère} ligne

Antihistaminique anti-H1 (dose AMM)



2^{ème} ligne

Antihistaminique anti-H1 (jusqu'à 4 fois la dose AMM)



3^{ème} ligne

Ajouter **omalizumab**
ou ciclosporine
ou antagoniste des récepteurs aux leucotriènes

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA'LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. Allergy 2014;69(7):868-887.

Consensus Européen 2014

2016 (nov)

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

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

1^{ère} ligne

Antihistaminique anti-H1 (dose AMM)



2^{ème} ligne

Antihistaminique anti-H1 (jusqu'à 4 fois la dose AMM)



3^{ème} ligne

Ajouter **omalizumab**
ou ciclosporine
~~ou antagoniste des récepteurs aux leucotriènes~~

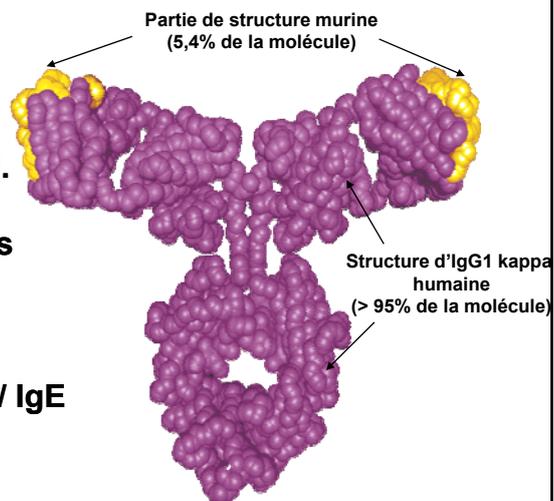
Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA'LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. Allergy 2014;69(7):868-887.

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



Résumé des Caractéristiques du produit Xolair®.

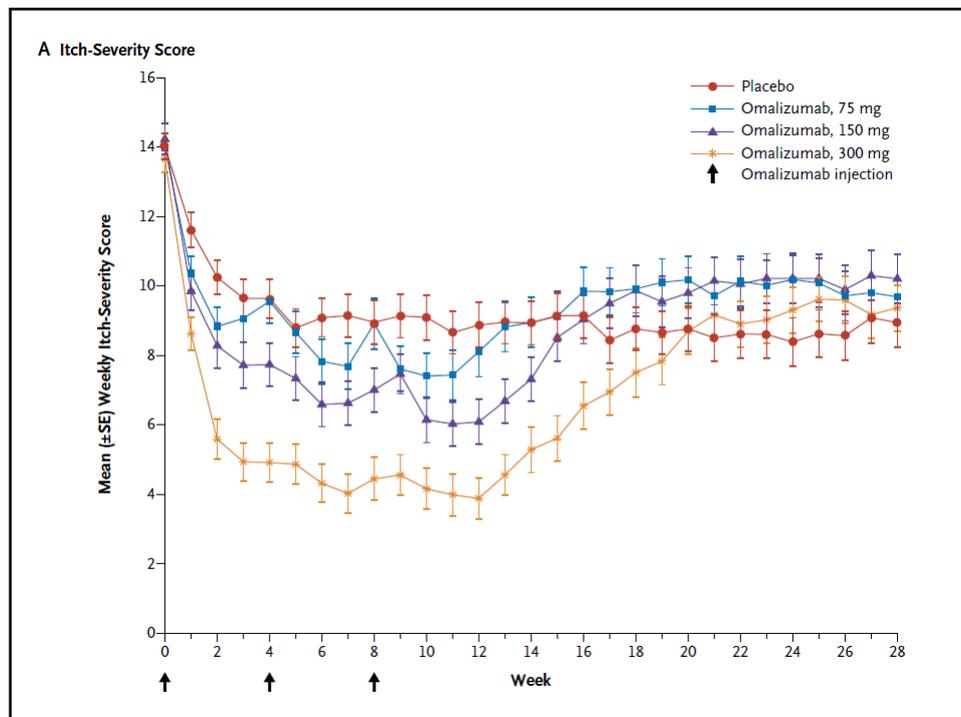
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

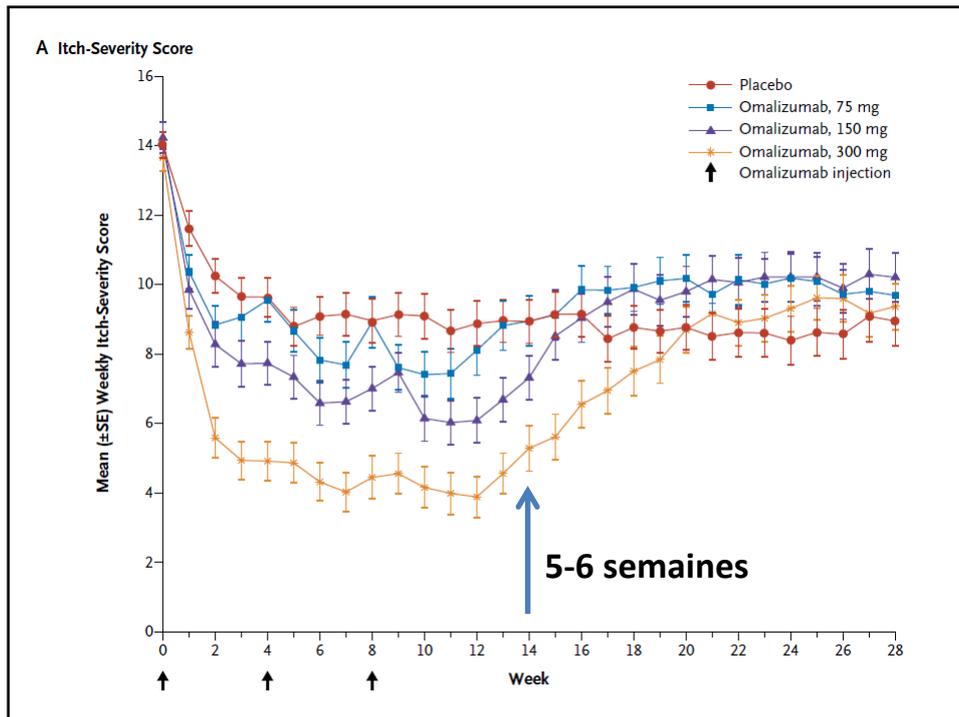
ORIGINAL ARTICLE

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 Carvin, M.D.,
Allen Kaplan, M.D., and Thomas Casale, M.D.

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

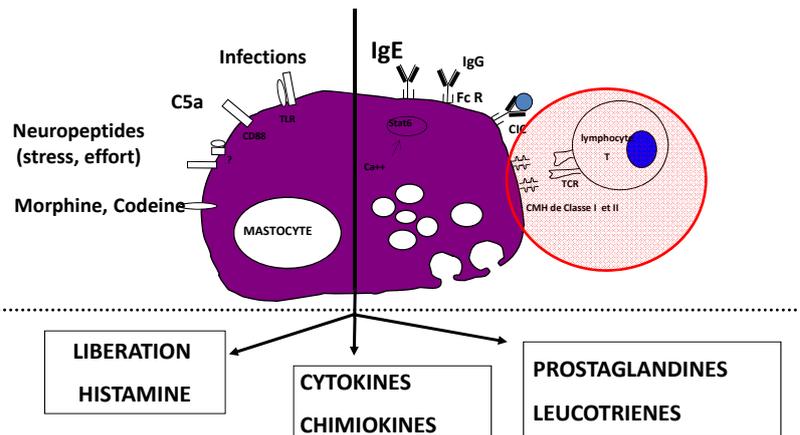




**Alternatives à l'OMZ
(si résistance)**

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

THERAPEUTICS

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:

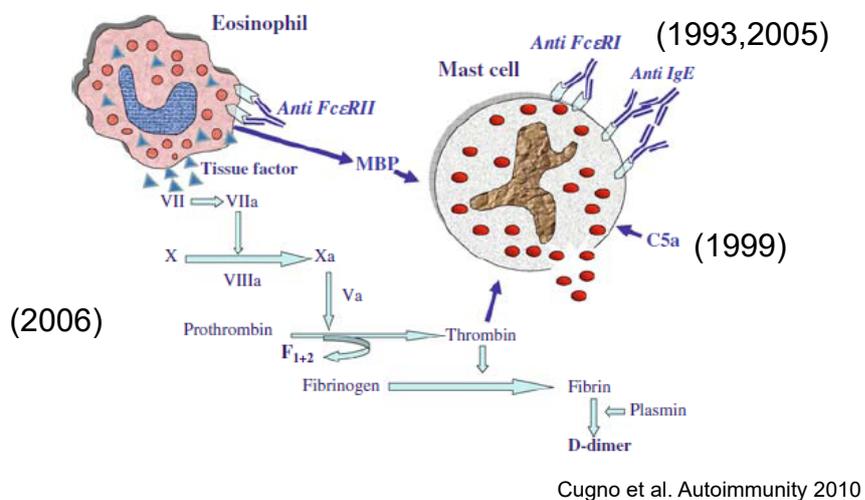
- Peu onéreux
- Souvent prescrit en pratique dermatologique

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

Perez et al BJD 2010

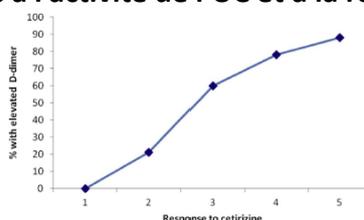
3. Anticoagulants et UC

- 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



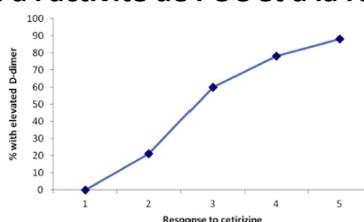
Asero, Allergy 2008, JACI 2013

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
- Mesurer l'activité d'un inhibiteur de signalisation inflammatoire dans l'UCS (recrutement à partir de septembre 2019)

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

