



Urticaire chronique: Diagnostic et prise en charge

Audrey Nosbaum, Frédéric Bérard

1

Plan

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

2

Urticaire chronique : points importants

1. **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**

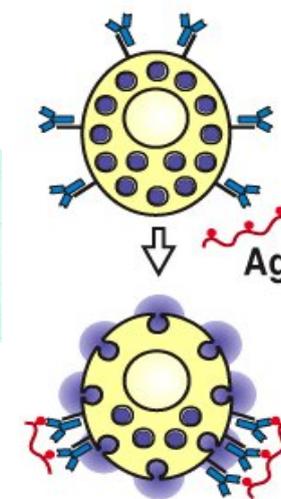
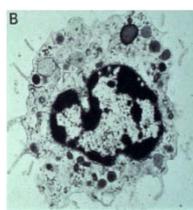
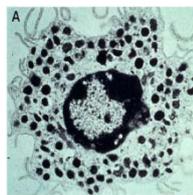
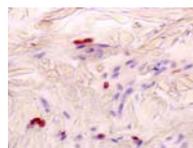
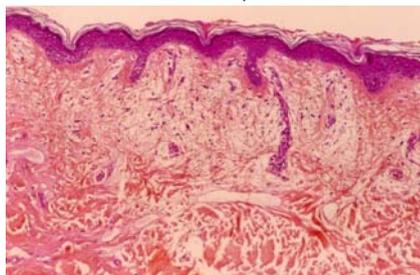
3

1. Physiopathologie (1/3)

L'urticaire est une activation mastocytaire



Cédème du derme / Vaisseaux



Dégranulation mastocytaire

1. Physiopathologie (1/3)

L'urticaire est une activation mastocytaire

Cedème du derme / Vaisseaux

Activation non immunologique (urticaire chronique)

Activation immunologique - IgE (anaphylaxie)

Dégranulation mastocytaire

1. Physiopathologie (2/3)

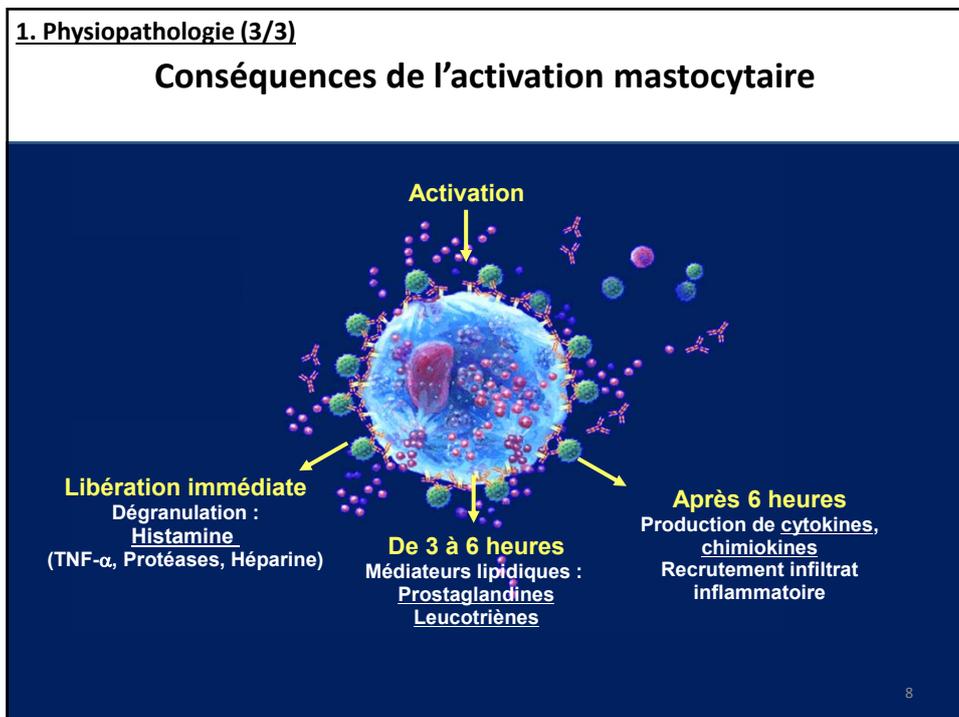
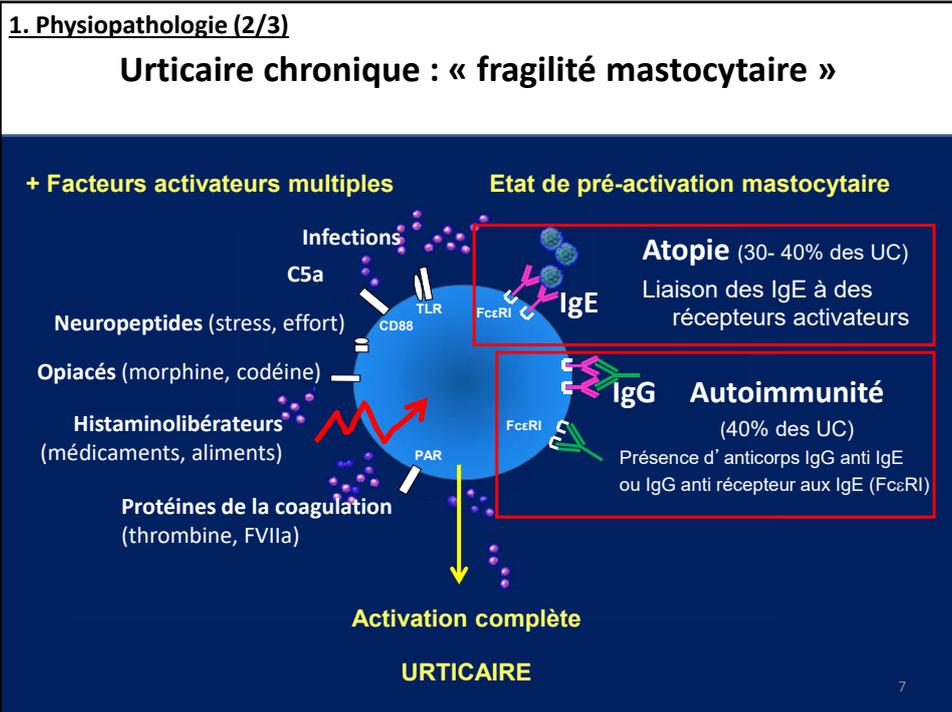
Urticaire chronique : « fragilité mastocytaire »

Etat de pré-activation mastocytaire

Atopie (30- 40% des UC)
Liaison des IgE à des récepteurs activateurs

Autoimmunité (40% des UC)
Présence d' anticorps IgG anti IgE ou IgG anti récepteur aux IgE (FcεRI)

6



2. Diagnostic

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

9

2. Diagnostic

- **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

10

<u>2. Diagnostic</u>	Diagnostics différentiels
	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire superficielle avec cicatrices pigmentées <ul style="list-style-type: none"> – Mastocytose cutanée (urticaire pigmentaire) – Vasculite urticarienne • Angio-oedèmes isolés persistants > 24h <ul style="list-style-type: none"> – Angio-oedème bradykinique (héréditaire) • Urticaire avec signes systémiques <ul style="list-style-type: none"> – Anaphylaxie induite par l'effort – Cryopyrinopathies (syndromes périodiques associés à la cryopyrine-CAPS) <ul style="list-style-type: none"> • 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 artculaire (CINCA/NOMID) – Syndrome de Schnitzler <ul style="list-style-type: none"> • Rash urticarien récidivant, gammopathie monoclonale, fièvre récurrente, douleurs articulaires et osseuses – Syndrome de Gleich <ul style="list-style-type: none"> • Angio-oedèmes recidivants et hyperéosinophilie

11

<u>2. Diagnostic</u>	Classification de l'urticaire chronique						
	Table 1: Classification and nomenclature of chronic urticaria						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Chronic urticaria (CU)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Chronic spontaneous urticaria (CSU)</th> <th style="text-align: center;">Chronic inducible urticaria (CINDU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> CSU due to known causes¹ <i>= facteurs environnementaux</i> CSU due to unknown cause </td> <td style="vertical-align: top;"> Physical urticarias Symptomatic dermographism² Cold urticaria³ Delayed pressure urticaria⁴ Solar urticaria Heat urticaria⁵ Vibratory angioedema Cholinergic urticaria Contact urticaria⁶ Aquagenic urticaria </td> </tr> </tbody> </table>	Chronic urticaria (CU)		Chronic spontaneous urticaria (CSU)	Chronic inducible urticaria (CINDU)	CSU due to known causes ¹ <i>= facteurs environnementaux</i> CSU due to unknown cause	Physical urticarias Symptomatic dermographism ² Cold urticaria ³ Delayed pressure urticaria ⁴ Solar urticaria Heat urticaria ⁵ Vibratory angioedema Cholinergic urticaria Contact urticaria ⁶ Aquagenic urticaria
Chronic urticaria (CU)							
Chronic spontaneous urticaria (CSU)	Chronic inducible urticaria (CINDU)						
CSU due to known causes ¹ <i>= facteurs environnementaux</i> CSU due to unknown cause	Physical urticarias Symptomatic dermographism ² Cold urticaria ³ Delayed pressure urticaria ⁴ Solar urticaria Heat urticaria ⁵ Vibratory angioedema Cholinergic urticaria Contact urticaria ⁶ Aquagenic urticaria						
	Maurer et al. Br J Dermatol 2012						

2. Diagnostic

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

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

2. Diagnostic

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

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

2. Diagnostic

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

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'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 : 12/04/2016
--	--	---

Date: Nom : Prénom PATIENT coller une étiquette

NOM du médecin :

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 : /16

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) géné(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 géné(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 géné(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

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'angioedème)
- ❖ Pour la qualité de vie : le DLQI
- ❖ **A domicile sur 7 jours : Pour l'activité : l'UAS 7**
(ne prend pas en compte les angioedèmes)

3. Evaluation de la sévérité

“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)

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

4. Que penser des poussées d'angioedème ?

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

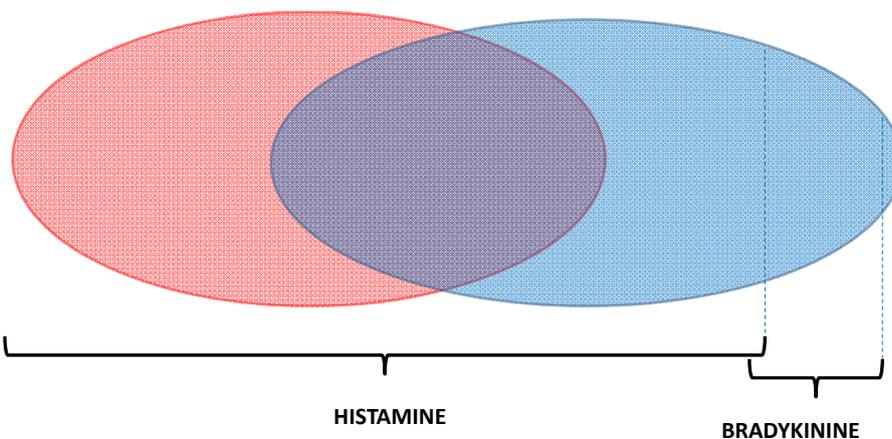


Toubi, E. and col.
Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients.
Allergy, 2004; 59: 869–873.

4. Et les angioedèmes?

URTICAIRE SUPERFICIELLE

ANGIO-OEDEME



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



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

Protéases à sérine
Kallikréine
Sous contrôle F12
Plasmine
Complexe C1

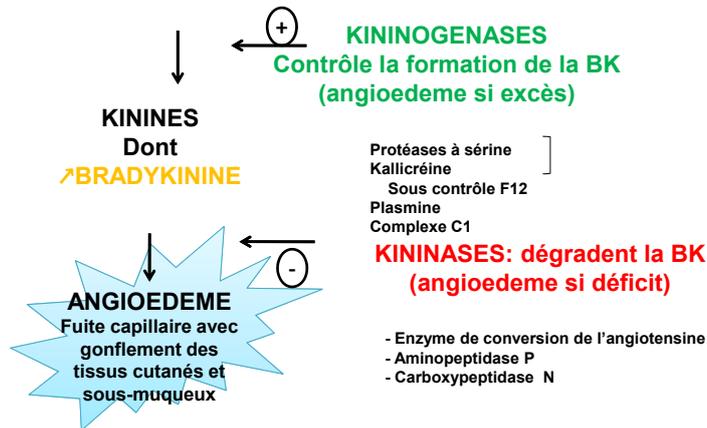


ANGIOEDEME

Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux

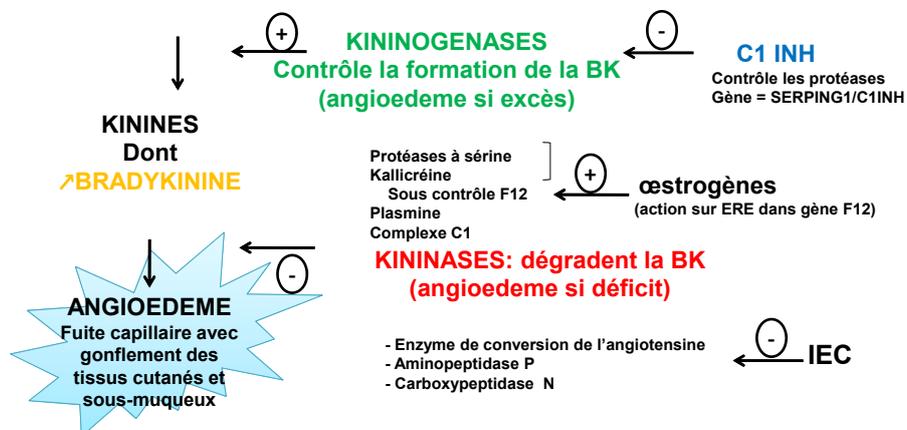
Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire



Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

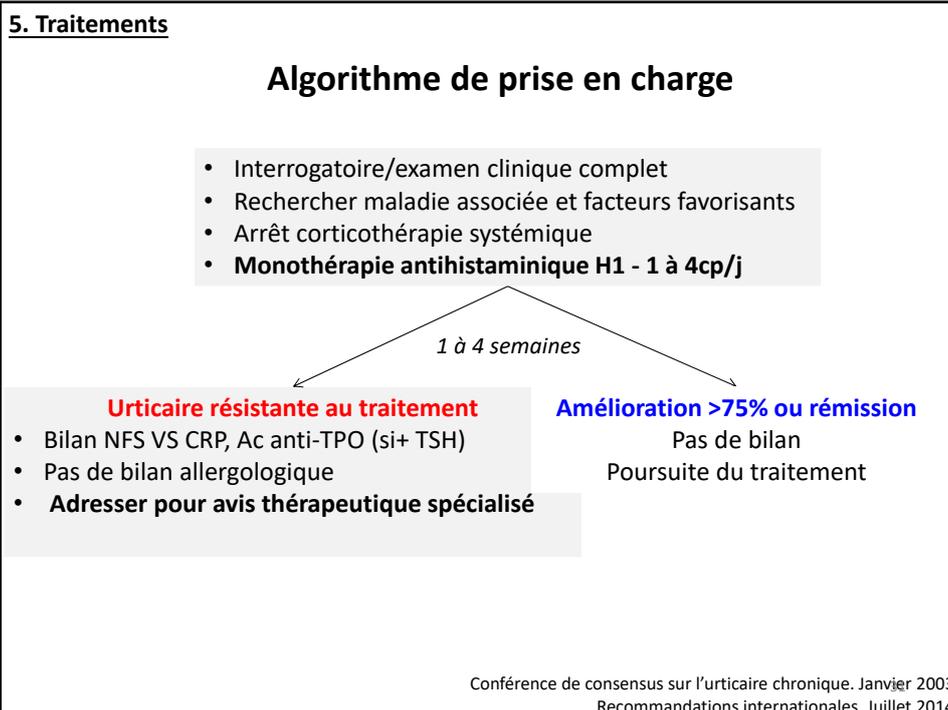
KININOGENES de haut poids moléculaire



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



5. Traitements

Les antihistaminiques H1 (anti-H1)

Familles	1 ^{ère} génération	2 ^{ème} 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 (Aérial®) Mizolastine (Mistaline®, Mizollen®) Ebastine (Kestin®) Rupatadine (Wystamm®)
Ethanolamines	Diphenhydramine (Actifed Rhume jour et nuit®, Nautamine®) Doxylamine (Donormyl®, Dolirhumepro®)	-
Phénothiazines	Prométhazine (Phenergan®)	-
Autres	Doxépine (Quitaxon®)	Bilastine (Inoriat®, Bilaska®)

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

32

5. Traitements

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

33

5. Traitements

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

5. Traitements

Comment traiter ? Conférence de Consensus Européenne 2016

5. Traitements

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} ligneAjouter **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/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. Allergy 2014;69(7):868-887.

5. Traitements

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.

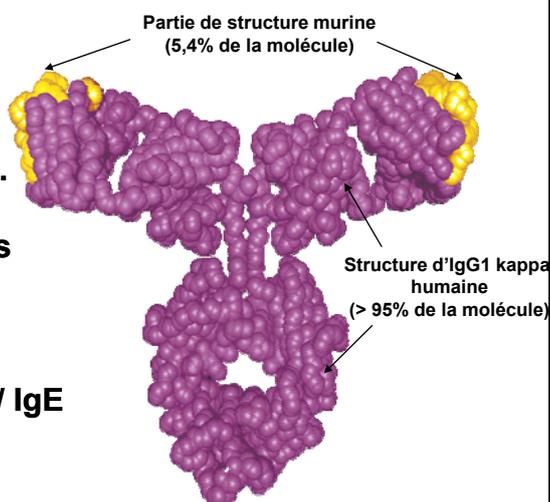
5. Traitements

**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®.

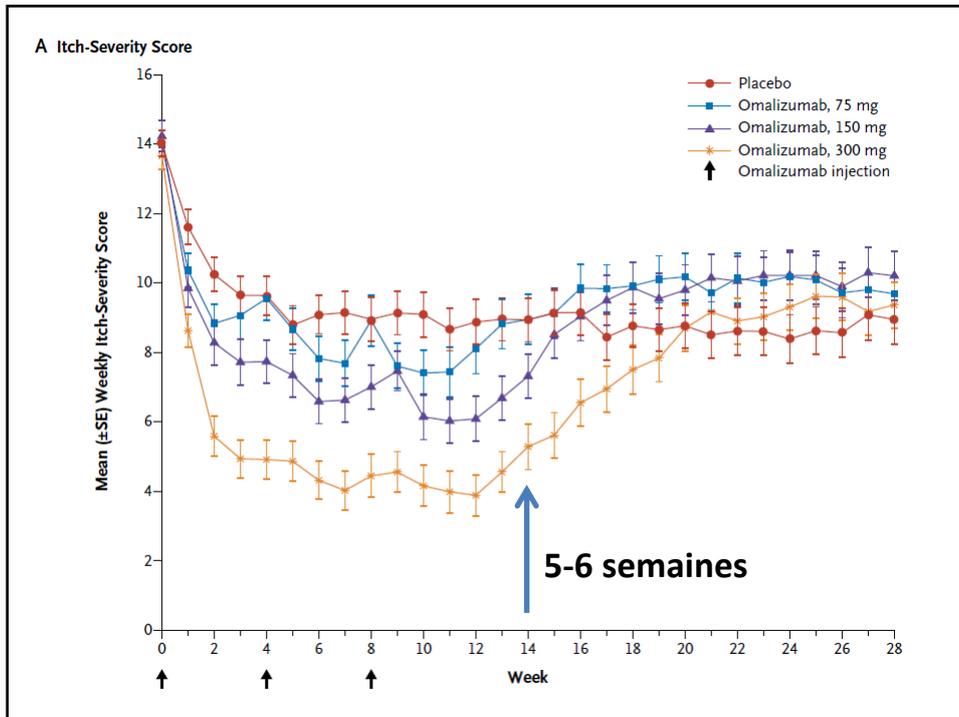
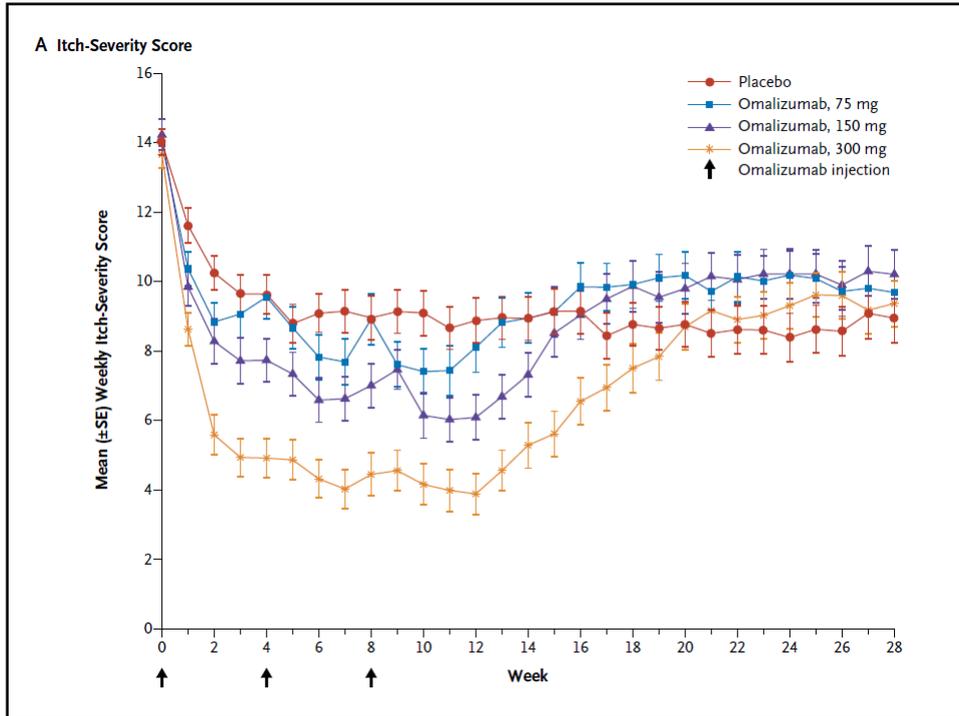
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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

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



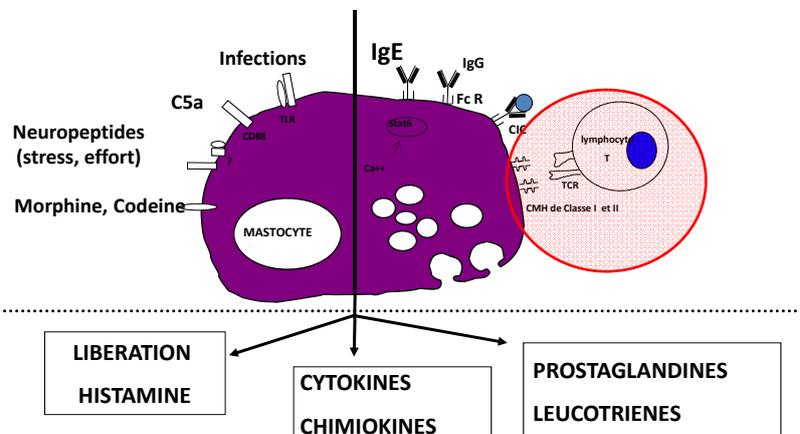
5. Traitements

Alternatives à l'OMZ (si résistance)

5. Traitements

1- Ciclosporine

URTICAIRE = les lymphocytes T parlent aux mastocytes



5. Traitements

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

5. Traitements

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

5. Traitements

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 **PEARL-1 en cours** (CHLS) : frederic.berard@chu-lyon.fr (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

