



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

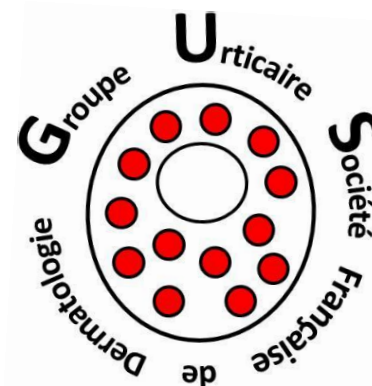
Université Claude Bernard Lyon I

UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Merieux

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

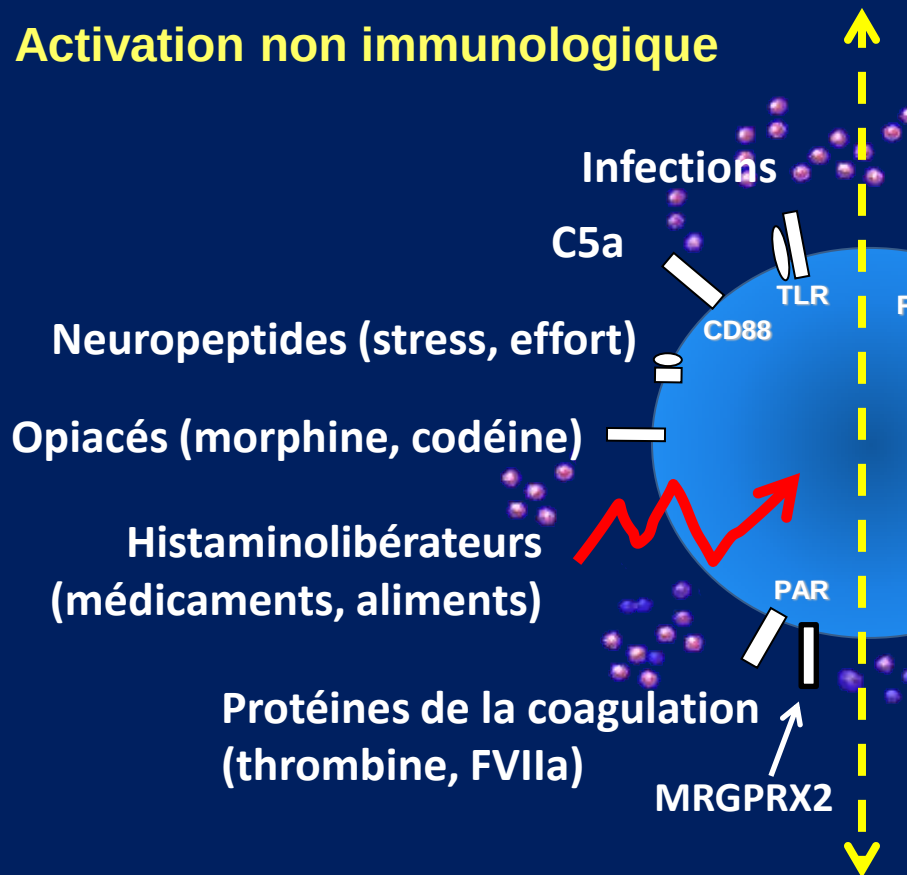
Inserm U1111 – CIRI / UMS3444/US8

frederic.berard@chu-lyon.fr



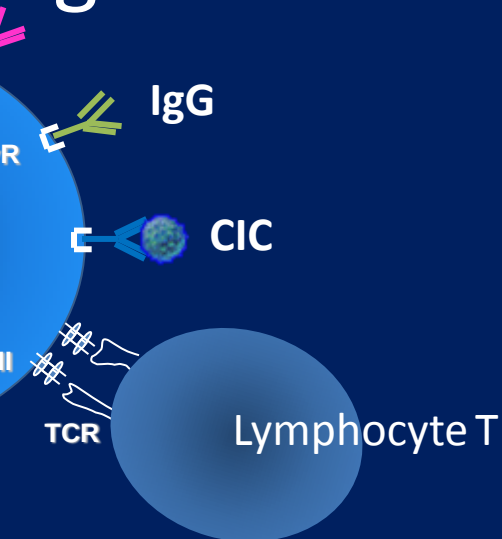
Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique



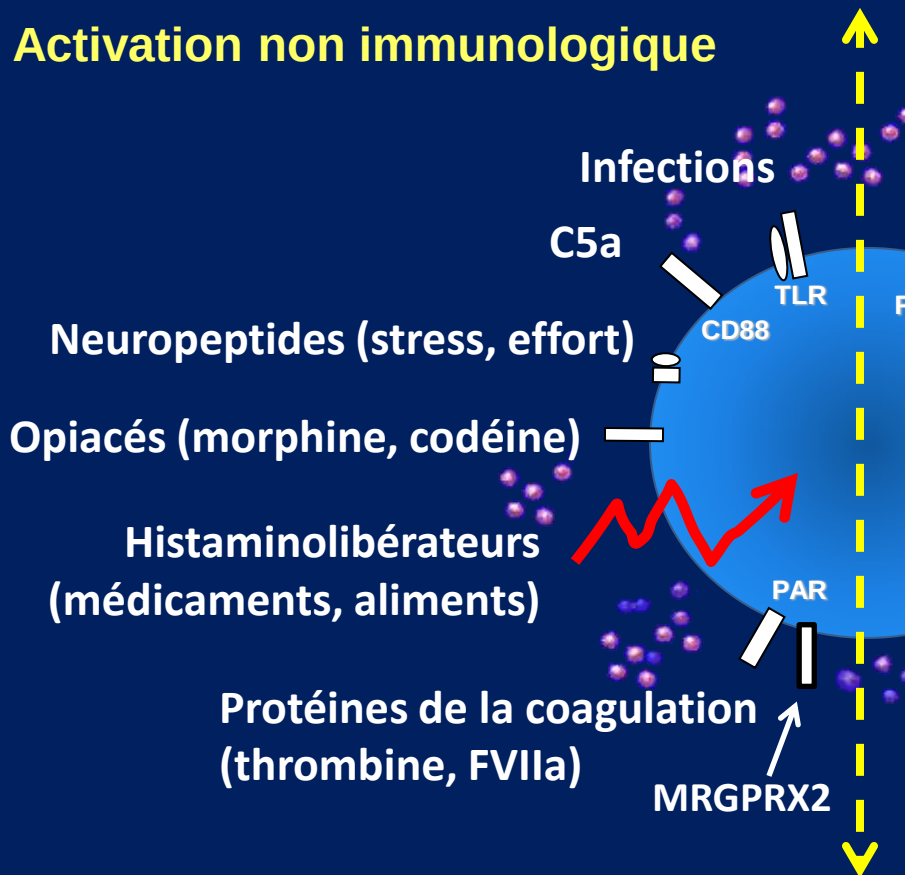
Activation immunologique

IgE +++

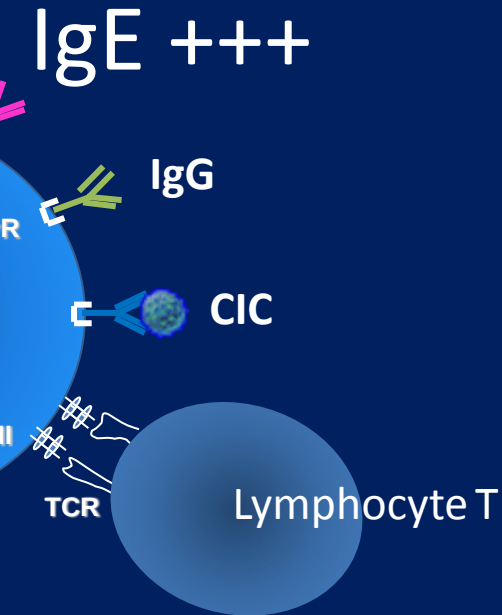


Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique



Activation immunologique



Histamine

Phase aiguë

Papules et angioedeme

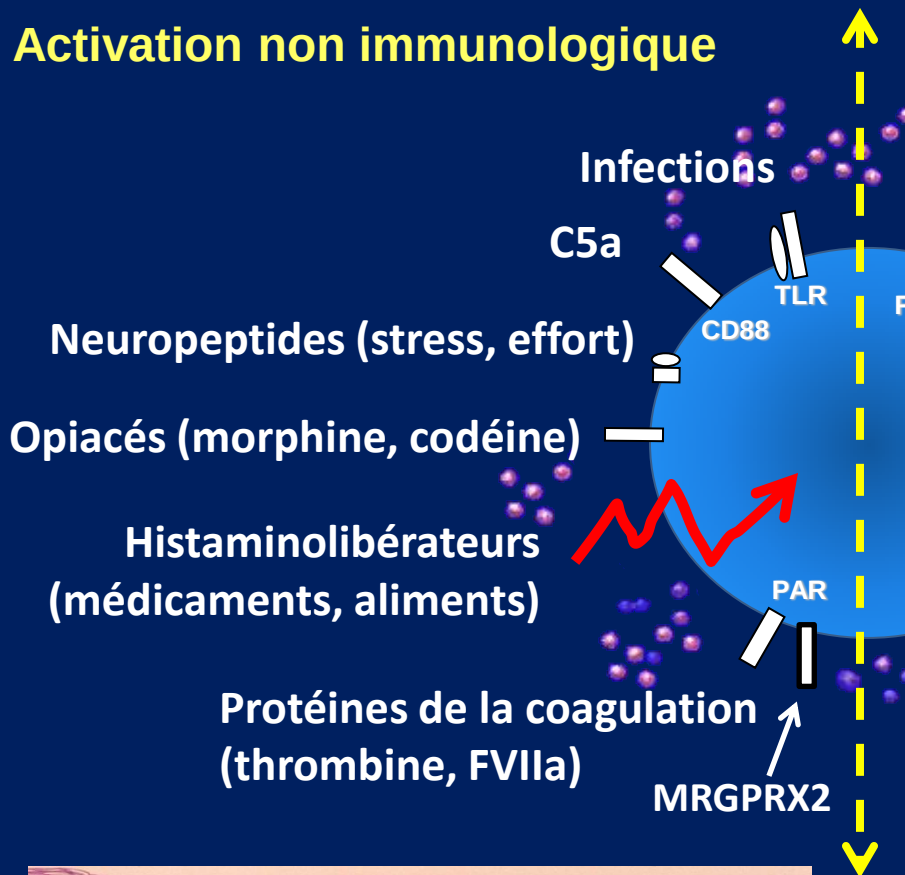
Cytokines et Leucotriènes

Phase retardée

(infiltration)

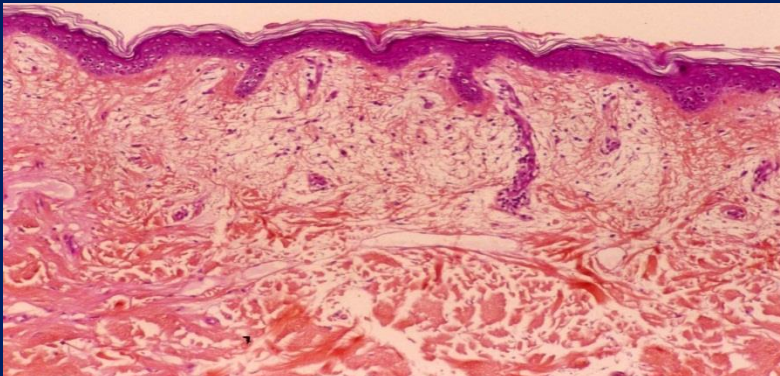
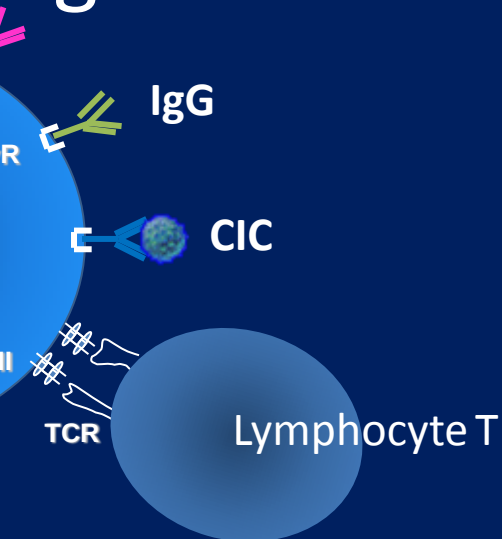
Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique



Activation immunologique

IgE +++



Urticaire chronique physique

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

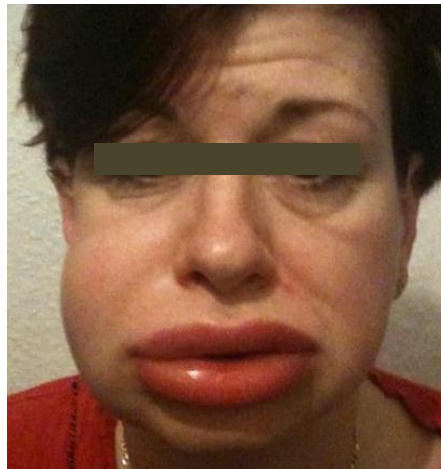
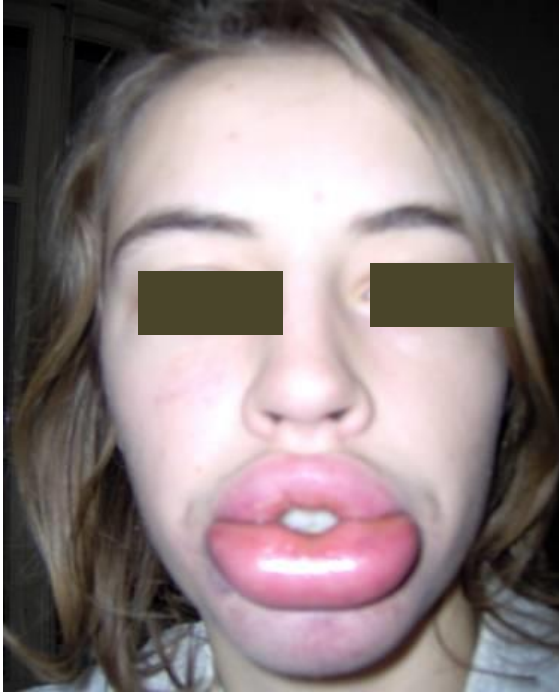
Urticaire chronique spontanée

- 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
Erythémateuse
Prurigineuses
Fugace (<24h)**

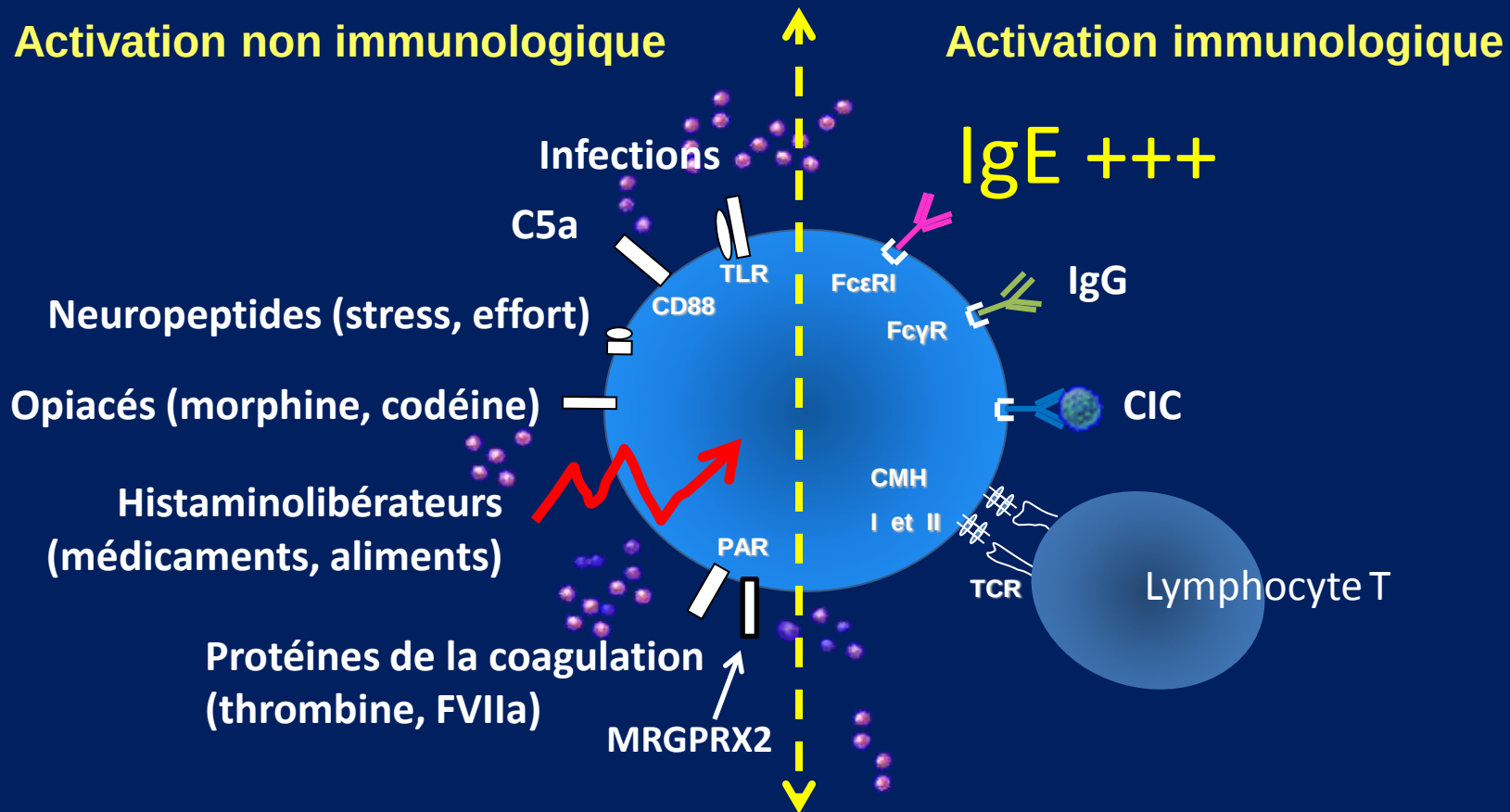
Dans 40% des cas : association lésions superficielles et profondes (angioedeme = AO)



AO isolé = 1 à 10%

Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique

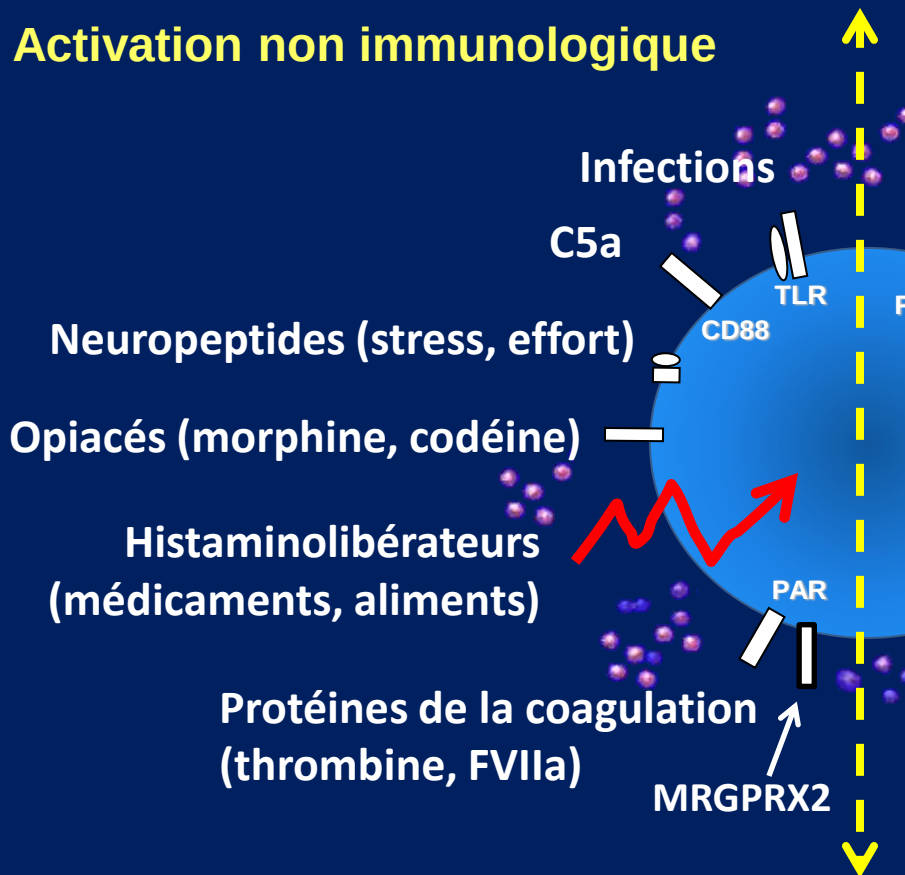


Urticaire chronique spontanée : 30 à 40% des malades sont atopiques

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

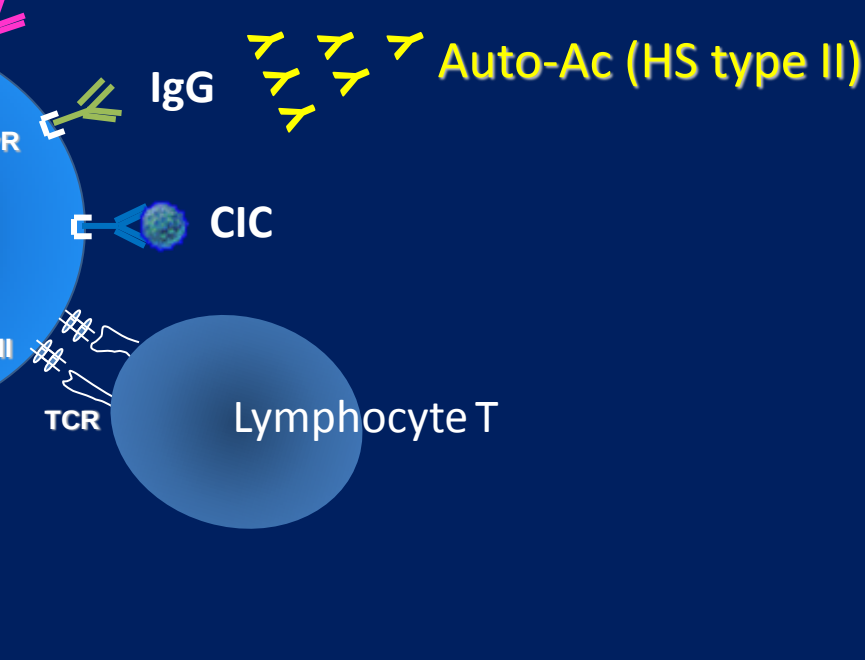
Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique



Activation immunologique

IgE +++



**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**



F. Berard

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 : /16

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	☐ ☐ ☐ ☐	
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	☐ ☐ ☐ ☐	
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	☐ ☐ ☐ ☐	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	☐ ☐ ☐ ☐	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 travail ou dans vos études ?	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	☐ ☐ ☐ ☐	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	☐ ☐ ☐ ☐	Non concerné(e) ☐

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 :

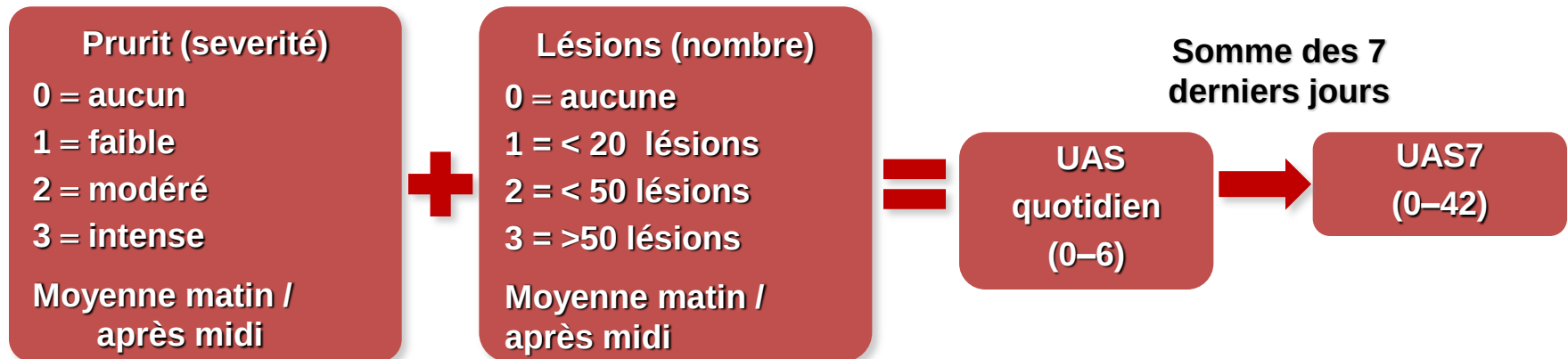
❖ Pour l'efficacité des traitements : l'UCT
(marche dans l'urticaire superficielle et aussi en cas d'angioedeme)

❖ 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)

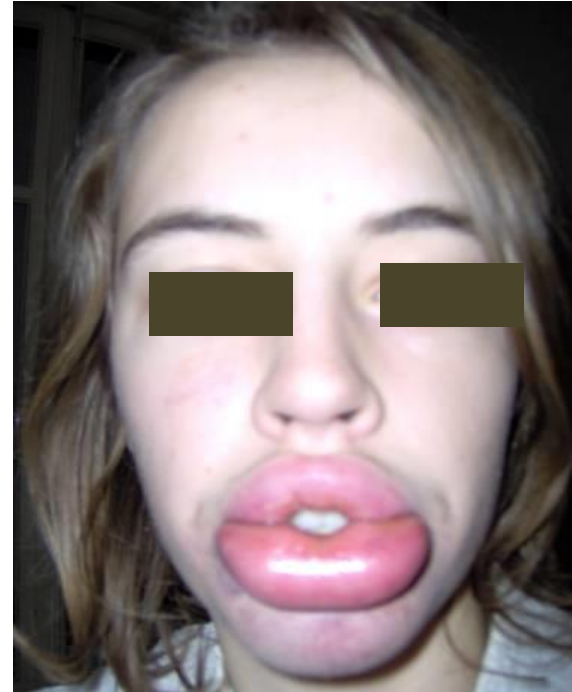


Urticaire sévère : UAS7 > 28
(Modérée = 16-27)

**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

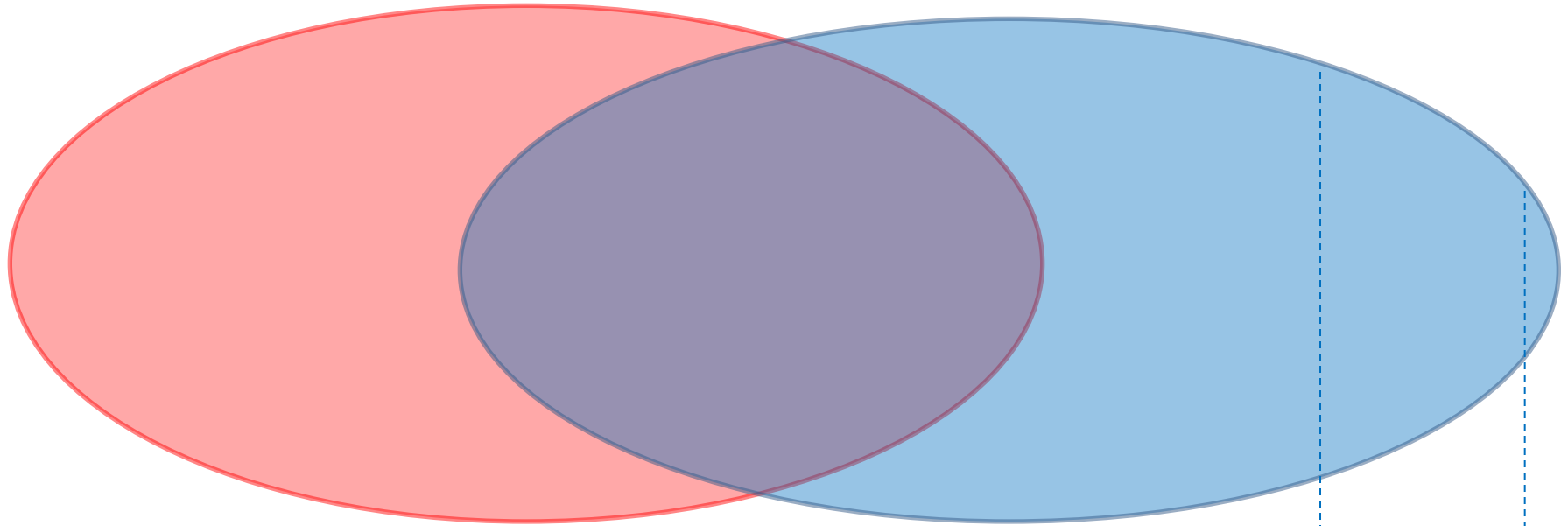


Toubi, E. and col.

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



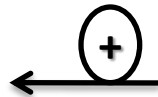
KININES
Dont

↗ **BRADYKININE**



ANGIOEDEME

Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux



KININOGENASES

Contrôle la formation de la BK
(angioedème si excès)

Protéases à sérine

Kallicréine

Sous contrôle F12

Plasmine

Complexe C1

Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

KININOGENES de haut poids moléculaire



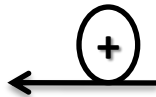
KININES
Dont

↗ **BRADYKININE**



ANGIOEDEME

Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux



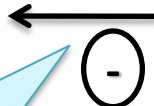
KININOGENASES
Contrôle la formation de la BK
(angioedeme si excès)

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**

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



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

**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

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

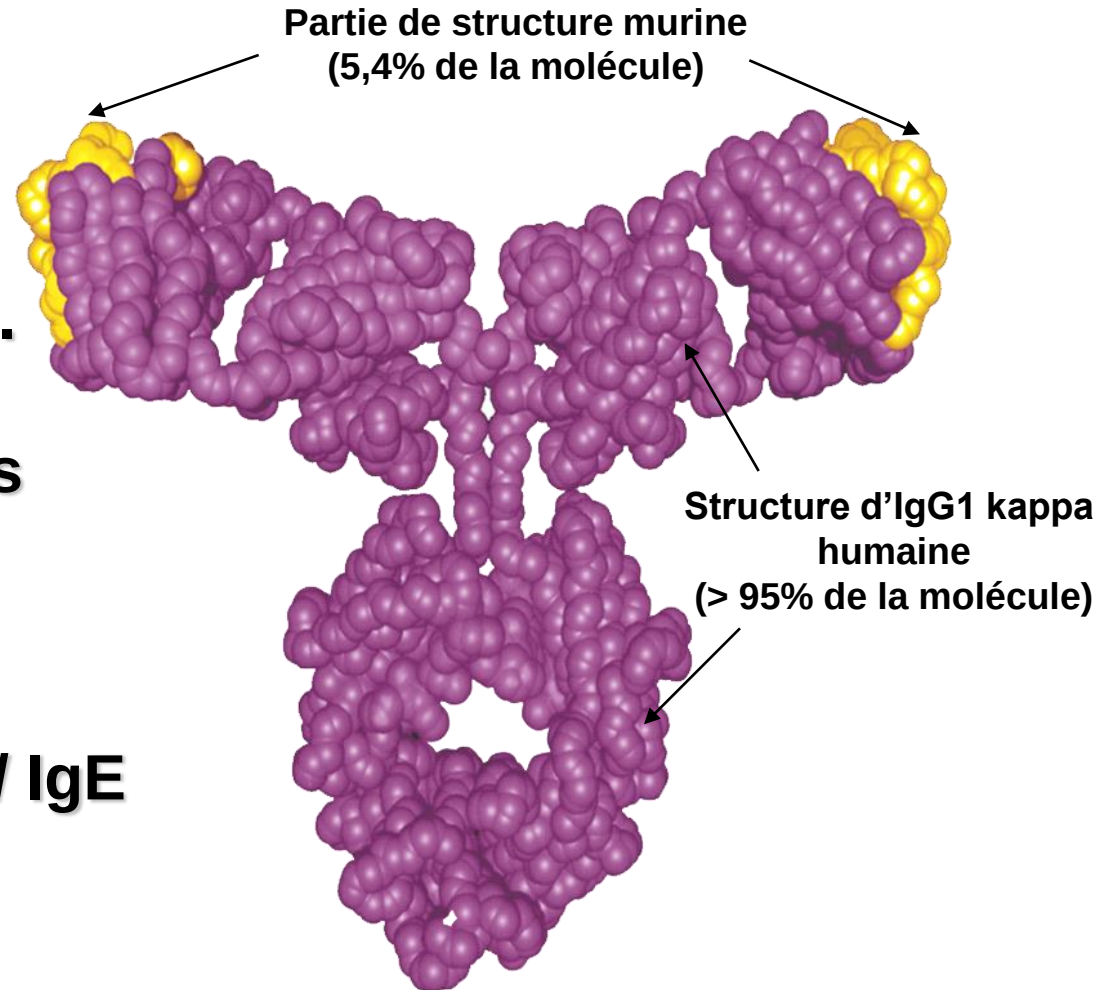
~~**ou antagoniste des récepteurs aux leucotriènes**~~

**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



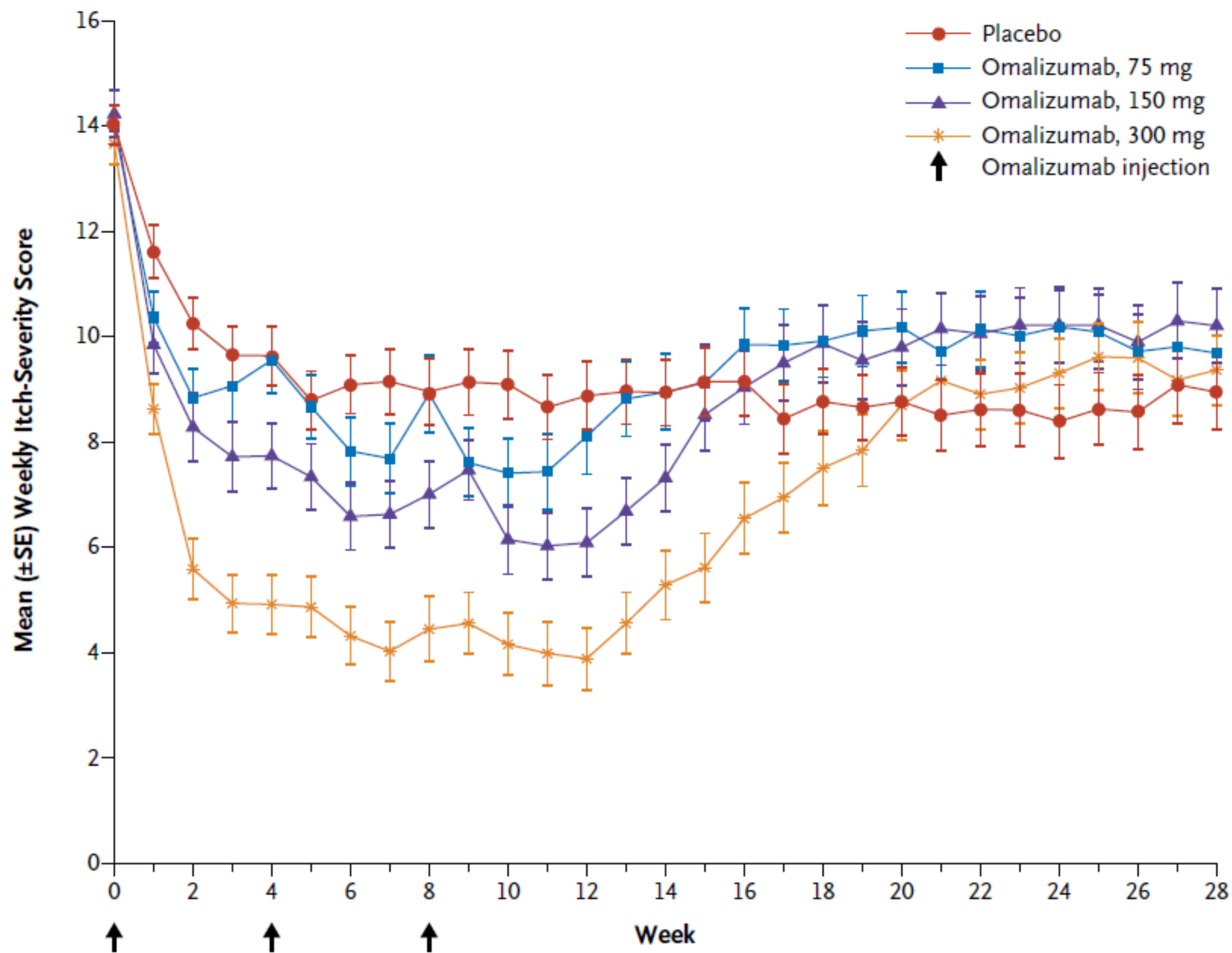
ORIGINAL ARTICLE

Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria

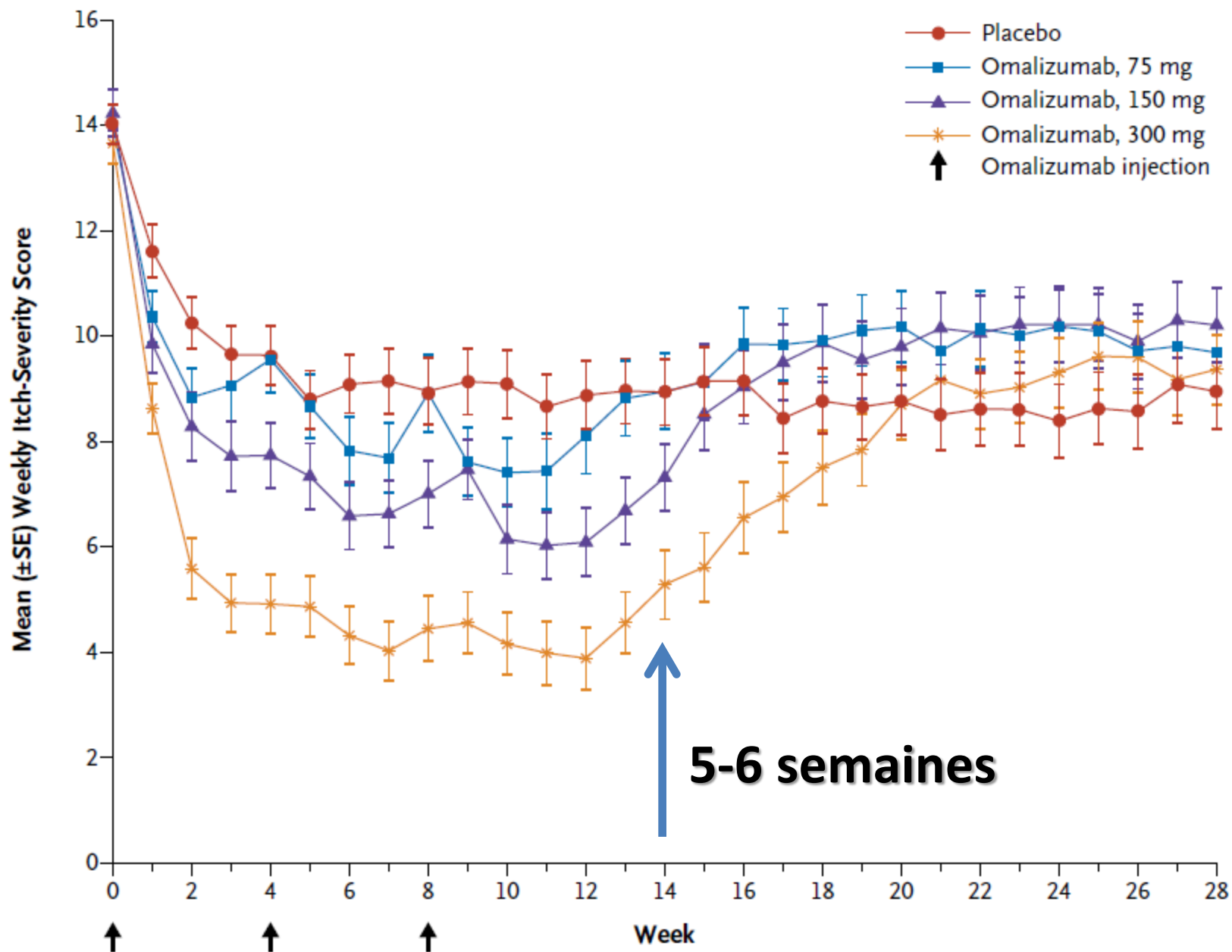
Marcus Maurer, M.D., Karin Rosén, M.D., Ph.D., Hsin-Ju Hsieh, Ph.D.,
Sarbjit Saini, M.D., Clive Grattan, M.D., Ana Giménez-Arnau, M.D., Ph.D.,
Sunil Agarwal, M.D., Ramona Doyle, M.D., Janice Canvin, M.D.,
Allen Kaplan, M.D., and Thomas Casale, M.D.

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

A Itch-Severity Score



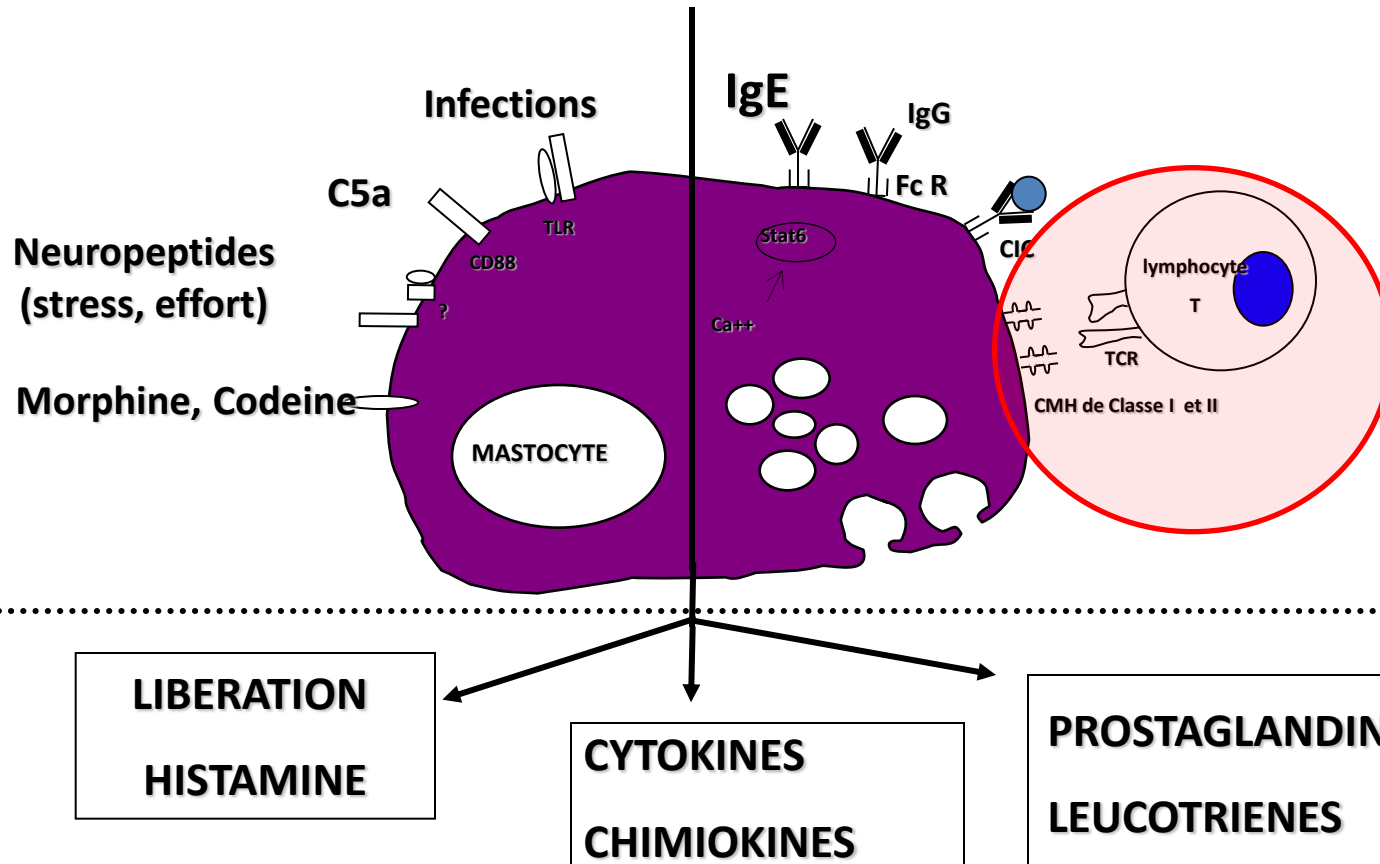
A Itch-Severity Score



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

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]

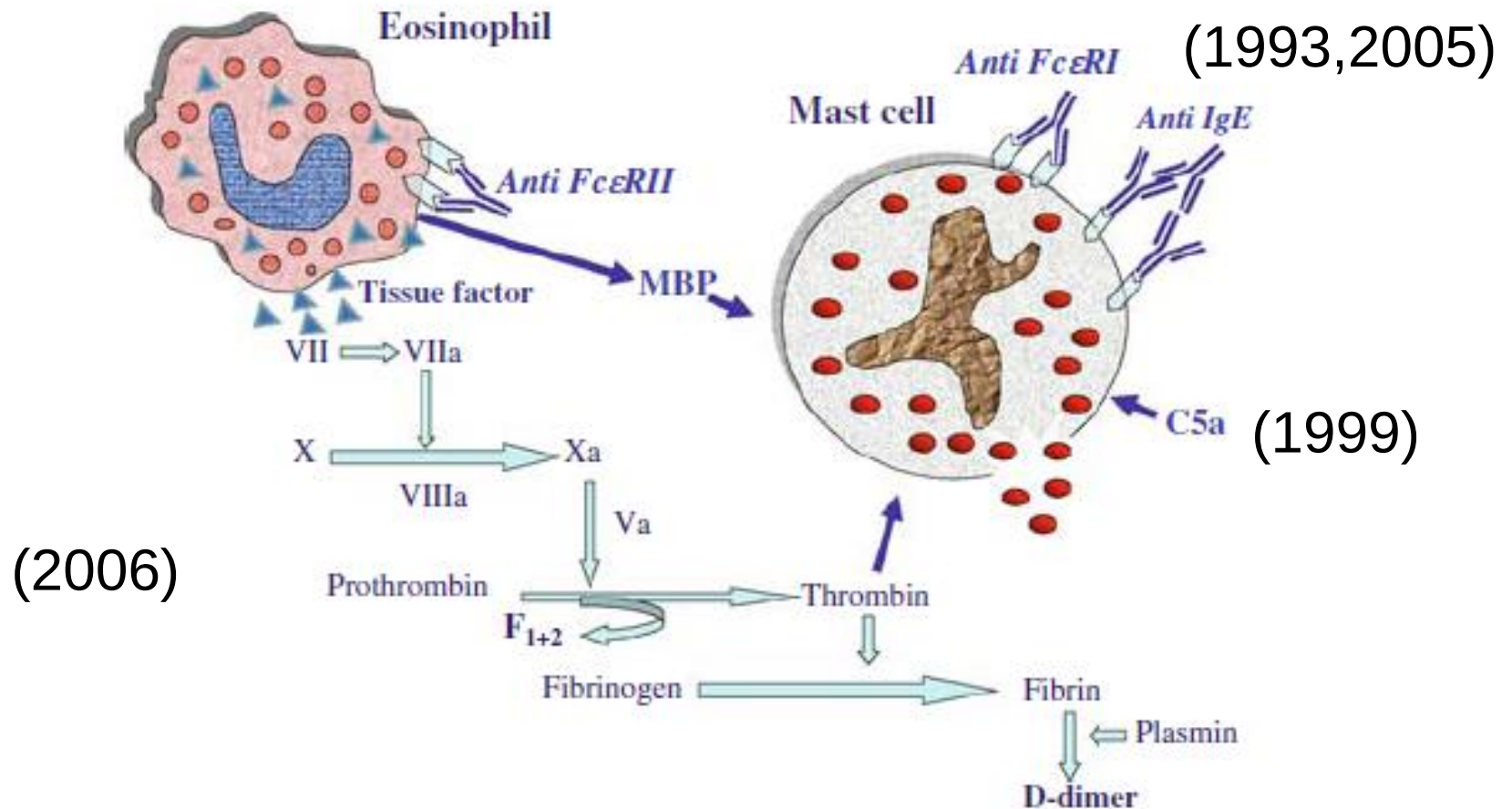
→Intérêt du MTX:

- Peu onéreux
- Souvent prescrit en pratique dermatologique

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

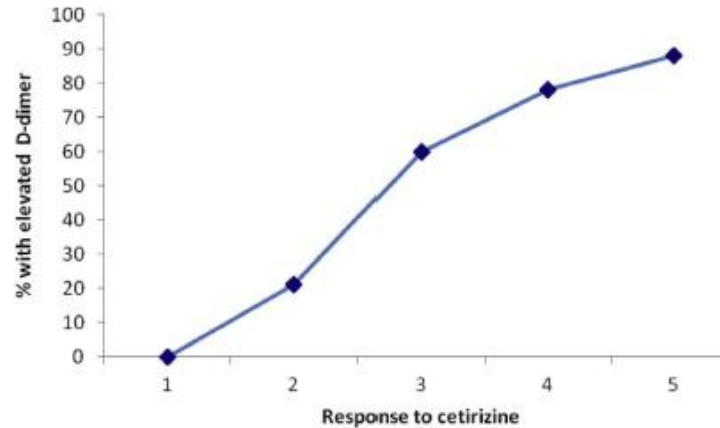
3. Anticoagulants et UC

- 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



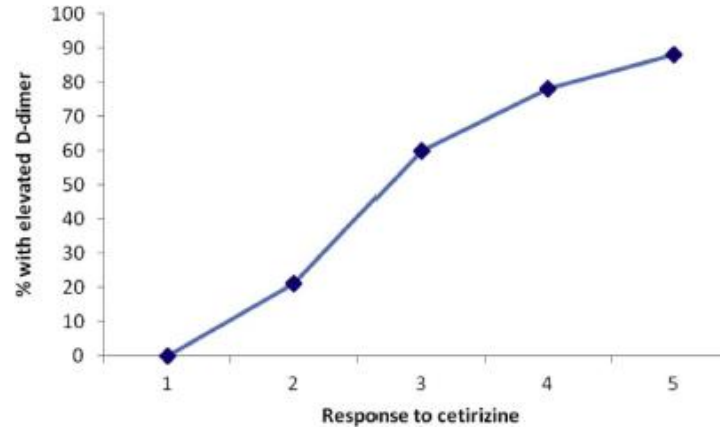
Asero, Allergy 2008, JACI 2013

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

- Pipryridamole (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

