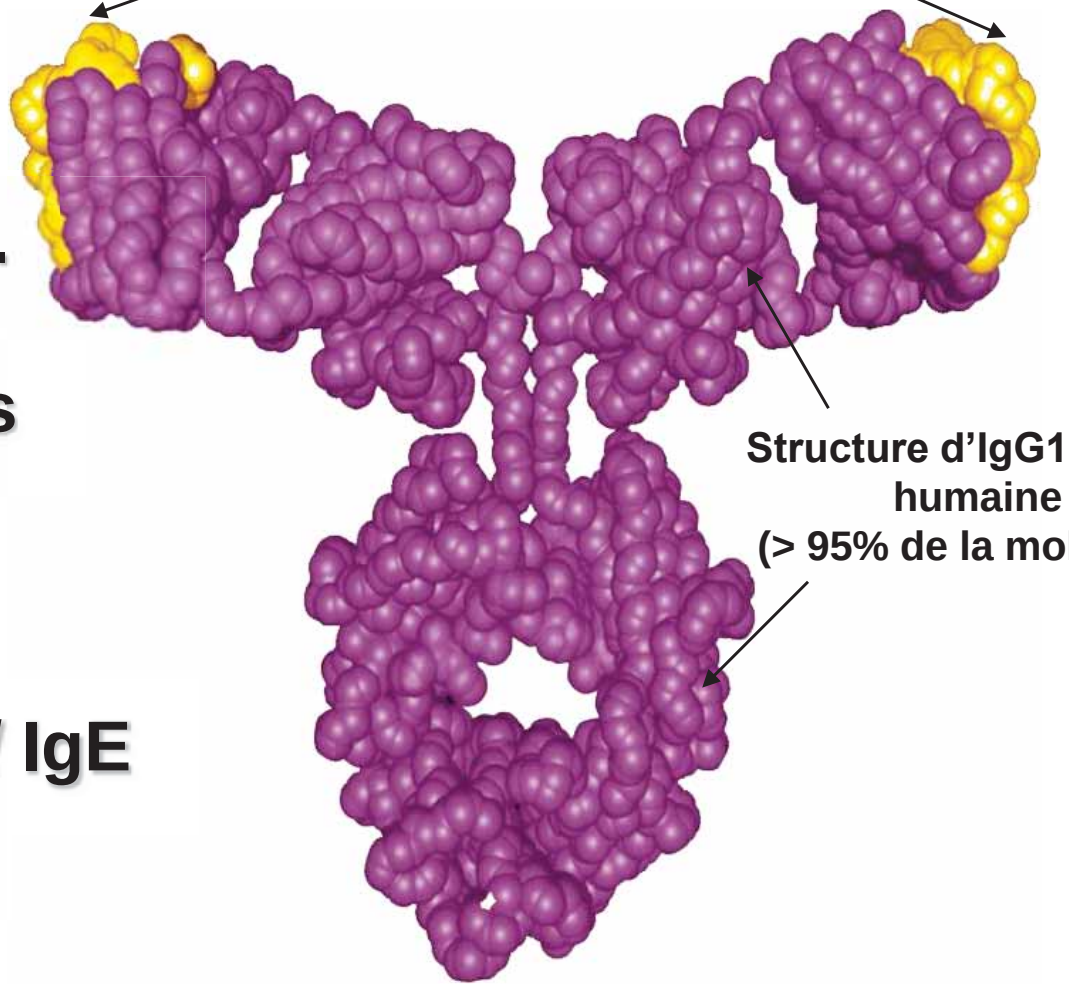
# L’omalizumab
# est un anticorps anti IgE

# **Omalizumab**
## Anticorps monoclonal IgG anti-IgE

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




Résumé des Caractéristiques du produit Xolair®.

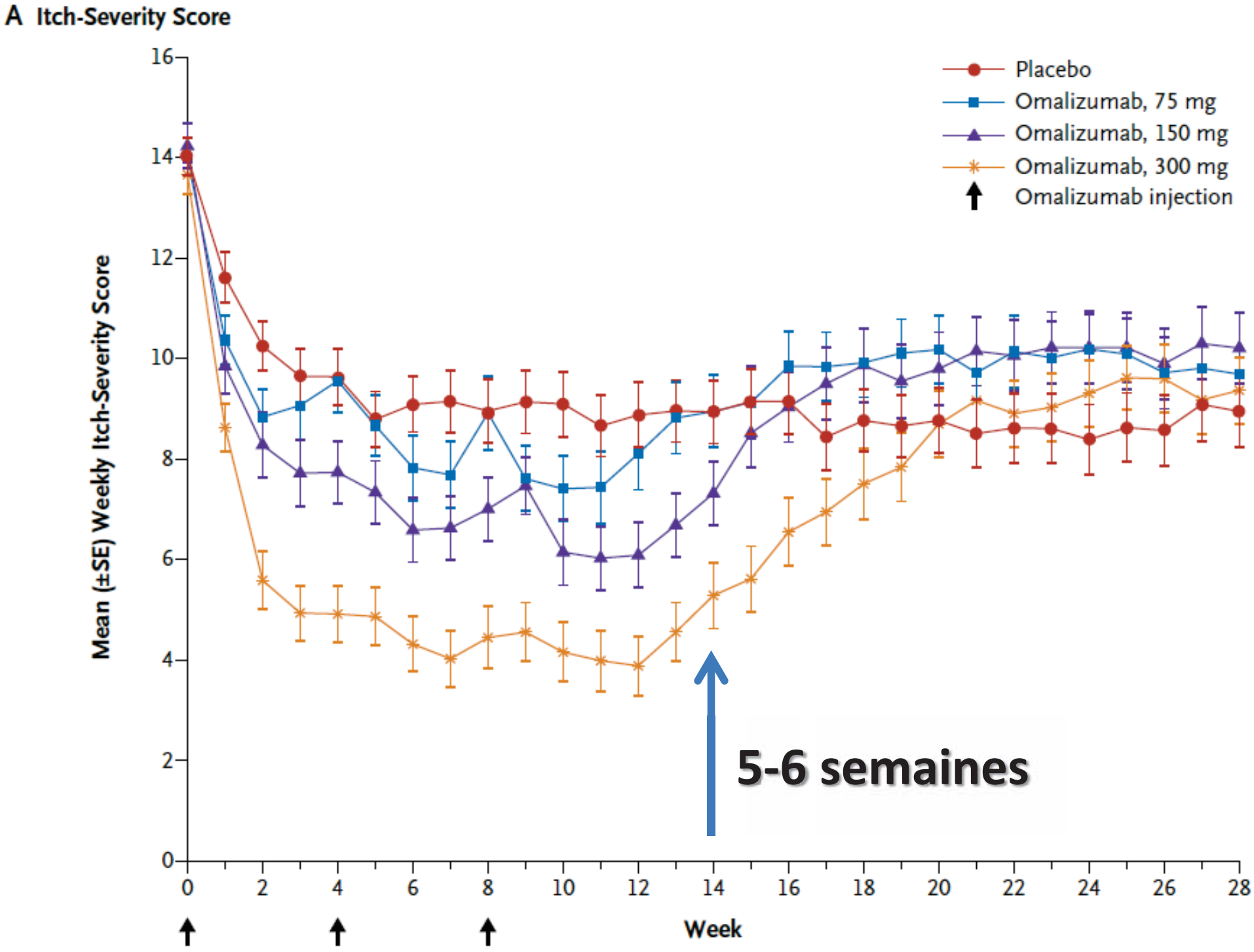
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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 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
Placebo
Omalizumab, 75 mg
Omalizumab, 150 mg
Omalizumab, 300 mg
Omalizumab injection
Mean (±SE) Weekly Itch-Severity Score
Week
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
5-6 semaines

# Facteurs associés à réponse vs résistance à l'OMZ

- Taux initial pré OMZ d'IgE totales : plus de résistants chez les patients avec taux « normal» d'IgE avant début du traitement (formes plutôt autoimmunes qu'associées à l'atopie ?)
- Obésité, aggravation de l'urticaire lors des premières injections

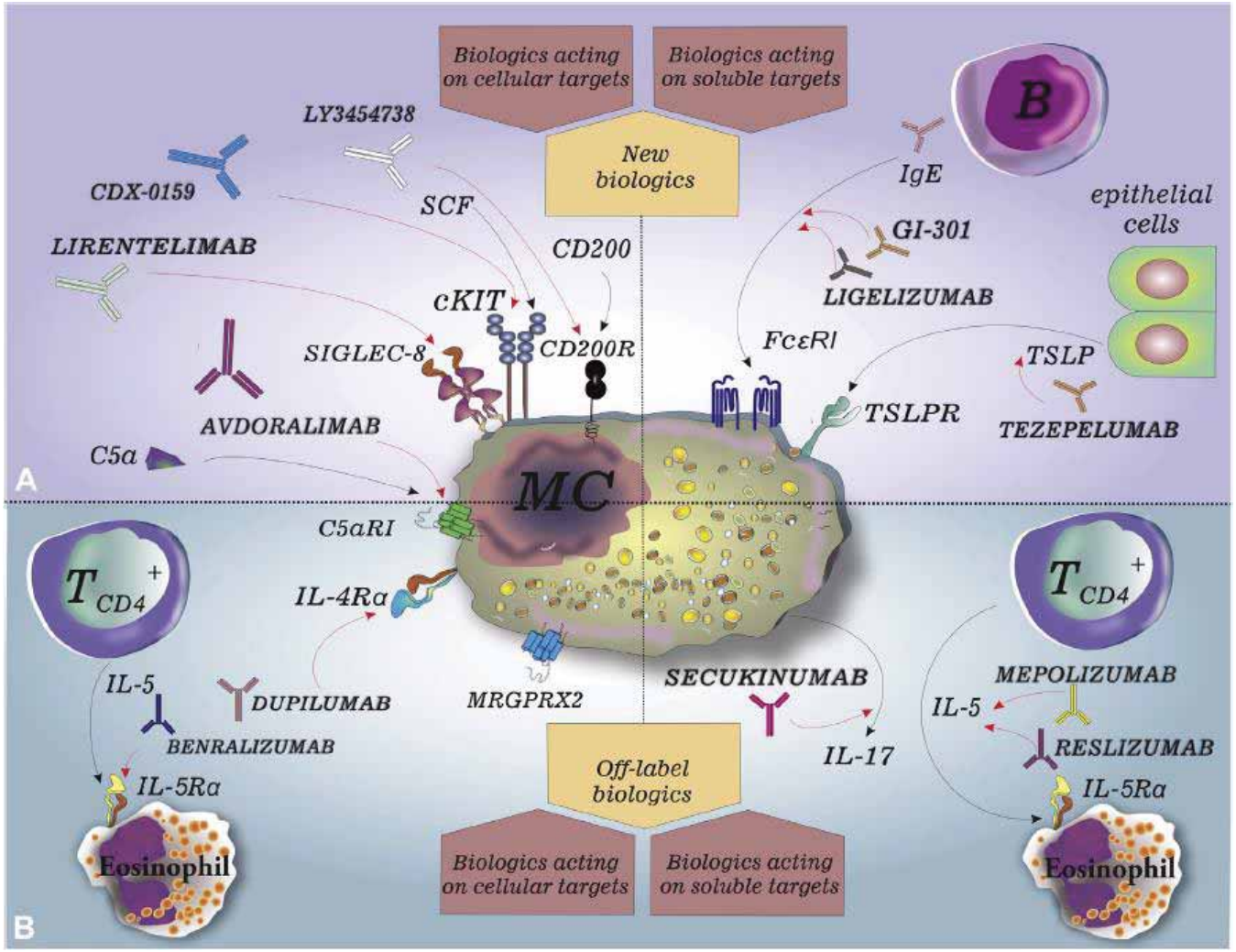
Marzano et col. JEADV 2019;33(5):918-924
Castagna et col. Br J Dermatol. 2020;183(6):1124-1126

# Autres facteurs prédictifs de réponse vs résistance à l'OMZ

- Facteurs associés à résistance :
  - Baseline :
    - CRP>3 mg
    - PNE<50, PNB<10
    - Sérum du patient active TAB (CD203c)
  - Dans le temps :
    - Pas de doublement du taux d'IgE à S4 (32% de répondeurs)

# Alternatives à l’OMZ
# (hors AMM, 3° ligne ou en essais thérapeutiques)

- Ciclosporine
- Methotrexate (éventuellement associé à OMZ)
- Anticoagulants / aggrégants (Persantine)
- ITK
- Biomédicaments :




MAURER ET AL
J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT
MARCH 2021

# En pratique

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 à l'omz < 3% du total donc au final assez peu de patients) : prise en charge spécialisée par des « urticarologues » +/- inclusions dans essais thérapeutiques

# 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

# Désordres de l’activation mastocytaire

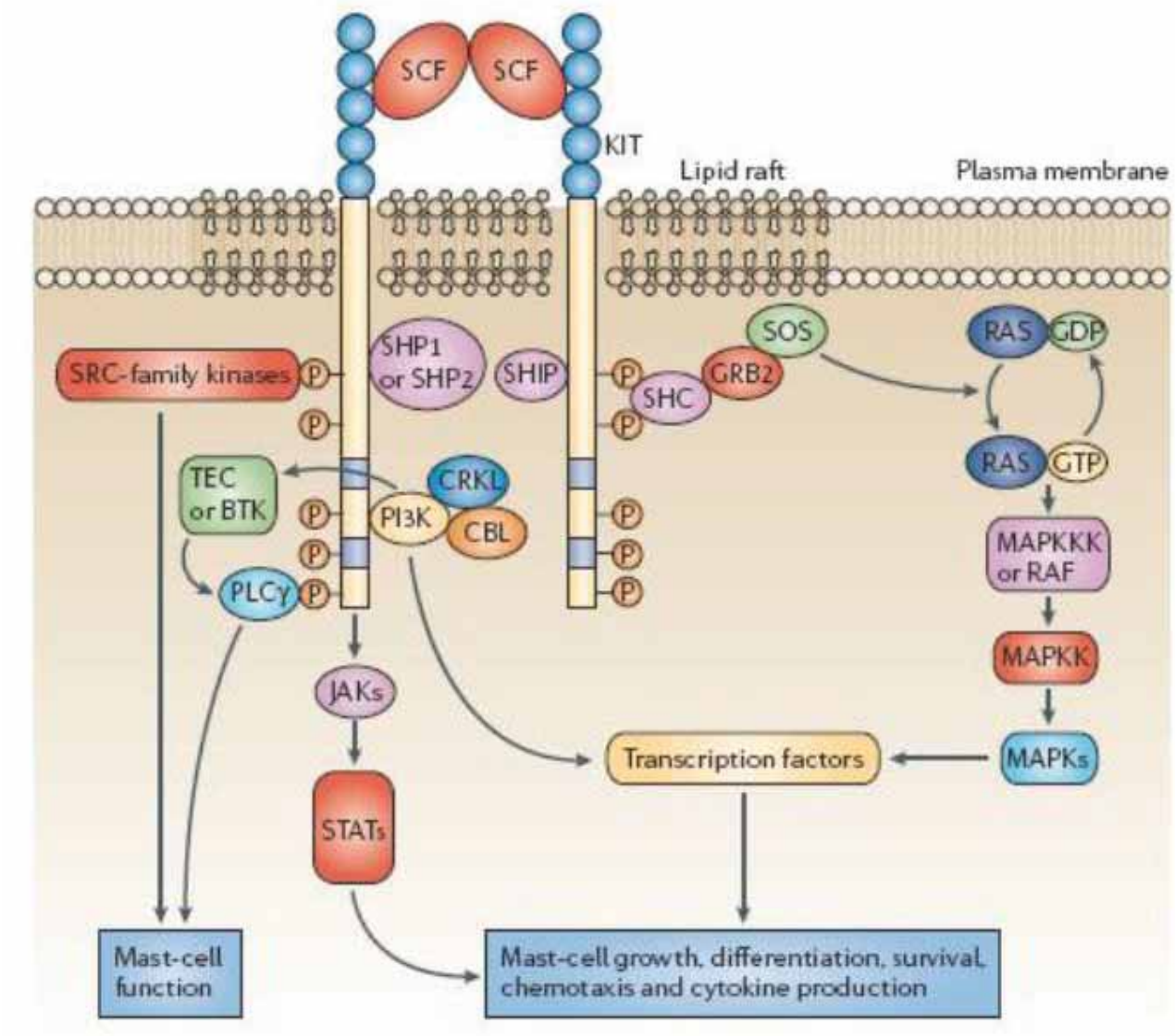
Syndrome d’Activation Mastocytaire (SAMA) et Mastocytoses

# Origine du Mastocyte (MC)

- Précurseur CD34+ commun avec basophile
- Progéniteur mastocytaire recuté dans les tissus ou il se différencie en MC sous l'effet de SCF (MC différents en fonction des tissus)

# Le SCF, ligand de C-Kit (CD117), joue un rôle important dans la physiologie du mastocyte

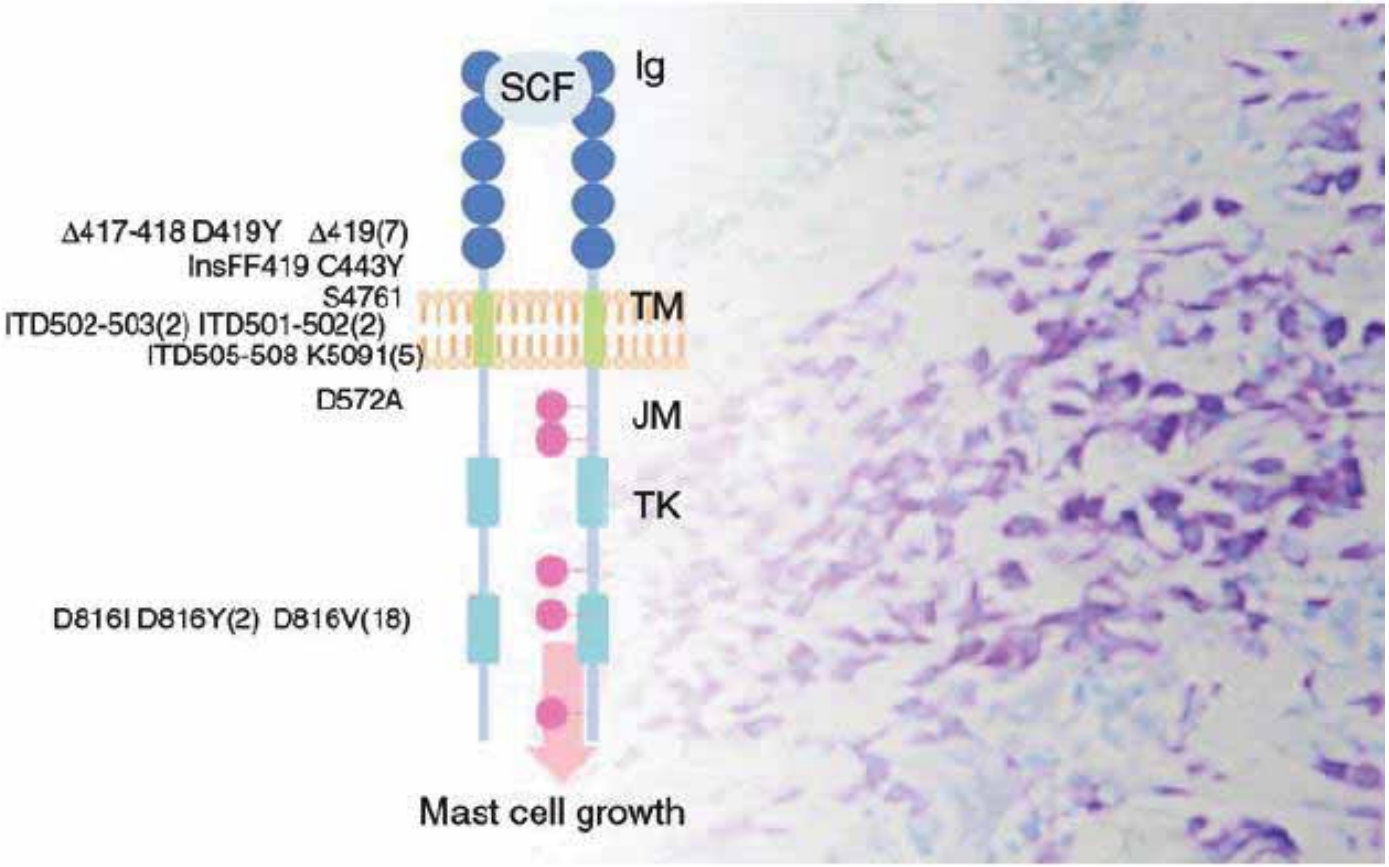
C-Kit = récepteur transmembranaire doué d'activité intrinsèque TK activatrice




**Stimulation de C-Kit par SCF :**

- **Différenciation du mastocyte**
- **Multiplication**
- **Survie**
- **Migration**
- **Activation**

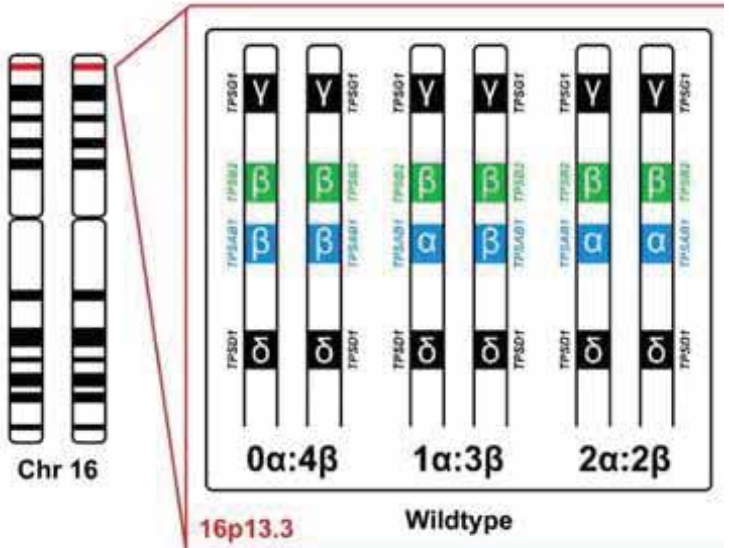
# Mutations de C-Kit (90% des mastocytoses)




- **Fréquence de la mutation D816V +++**
- **Autres mutations de C-Kit également décrites**
- **Point commun de ces mutations : Gain de fonction avec augmentation de l'activité du compartiment mastocytaire (prolifération vs activation fonctionnelle) INDEPENDANTE DE SCF**

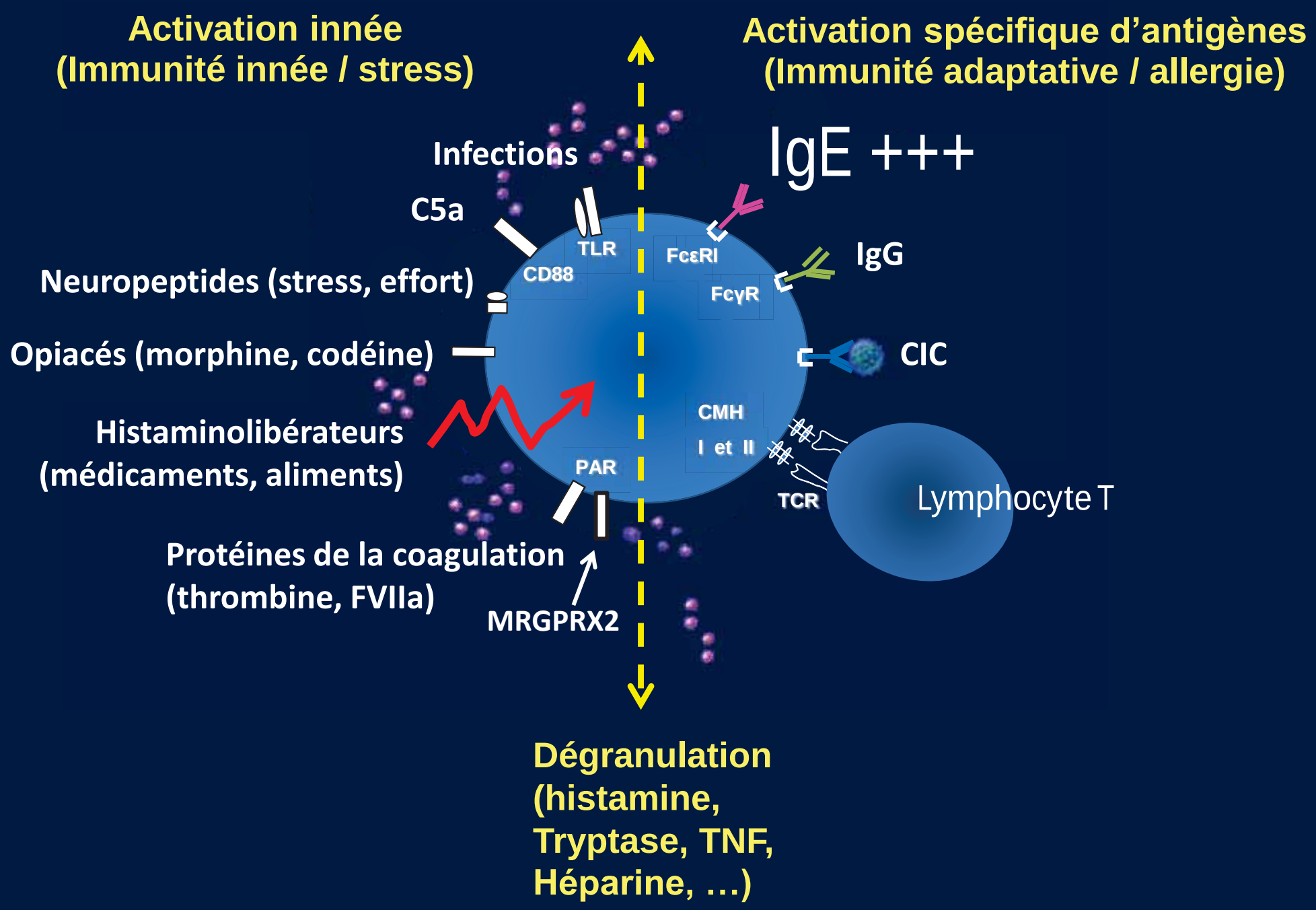
# Tryptase

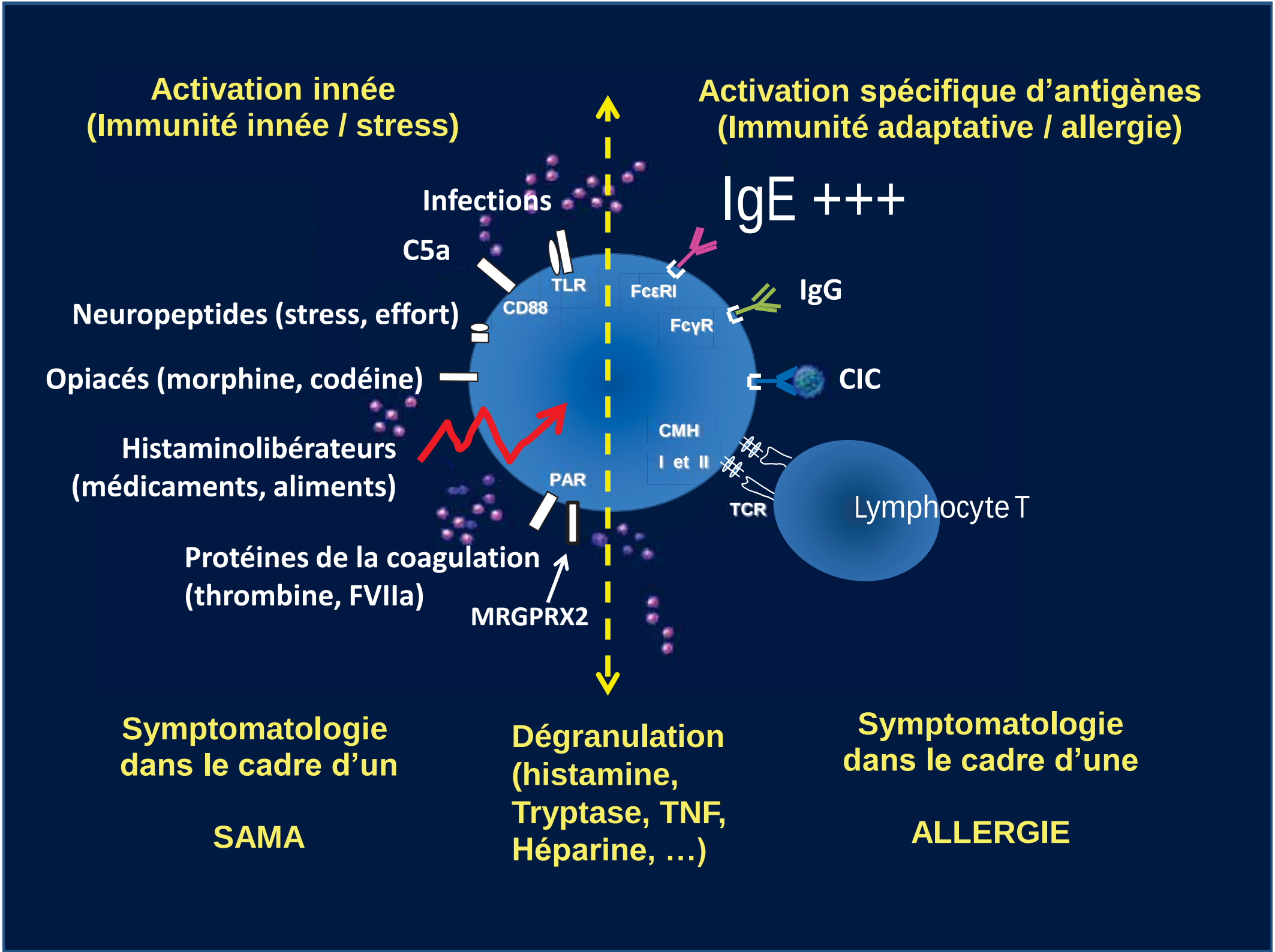
- Production quasi exclusive (99%) par les mastocytes
- 4 isoenzymes : α1, β1, β2, β3
  - α tryptase : secrétion continue (reflet de la masse mastocytaire, et augmentée dans α tryptasémie héréditaire par copie (s) supplémentaire (s) du gêne TPSAB1) : la majorité de la population a une tryptasémie basale autour de 5 μg/l
  - β tryptases (TPSAB1 et TPSAB2) : stockées dans les granules des mastocytes (libération lors de l'activation des mastocytes)
- **La tryptase active est un tetramère** associant de manière non covalente soit **0α:4β**, soit **1α:3β** soit **2α:2β**.



# Tryptase

- Production quasi exclusive (99%) par les mastocytes
- 4 isoenzymes : $\alpha$1, $\beta$1, $\beta$2, $\beta$3
  - $\alpha$ tryptase : secrétion continue (reflet de la masse mastocytaire, et augmentée dans $\alpha$ tryptasémie héréditaire par copie (s) supplémentaire (s) du gêne TPSAB1) : la majorité de la population a une tryptasémie basale autour de 5 $\mu$g/l
  - $\beta$ tryptases (TPSAB1 et TPSAB2) : stockées dans les granules des mastocytes (libération lors de l'activation des mastocytes)
- **La tryptase active est un tetramère** associant de manière non covalente soit **0α:4β**, soit **1α:3β** soit **2α:2β**.
- Sa demi vie est courte : 1,2 à 2,5 h
- Multiples activités biologiques, en particulier activation de collagénases (remodelage tissulaire), clivage des kininogènes et du fibrinogène, clivage du C3 en C3a, chimiokine, et activation de la prolifération des fibroblastes


Activation innée
(Immunité innée / stress)
Activation spécifique d'antigènes
(Immunité adaptative / allergie)
IgE +++
Infections
C5a
TLR
CD88
FcεRI
IgG
FcγR
Neuropeptides (stress, effort)
Opiacés (morphine, codéine)
CIC
CMH
I et II
Histaminolibérateurs
(médicaments, aliments)
PAR
TCR
Lymphocyte T
Protéines de la coagulation
(thrombine, FVIIa)
MRGPRX2
Dégranulation
(histamine,
Tryptase, TNF,
Héparine, …)


Activation innée
(Immunité innée / stress)
Activation spécifique d'antigènes
(Immunité adaptative / allergie)
IgE +++
Infections
C5a
TLR
CD88
FcεRI
IgG
FcγR
Neuropeptides (stress, effort)
Opiacés (morphine, codéine)
CIC
CMH
I et II
Histaminolibérateurs
(médicaments, aliments)
PAR
TCR
Lymphocyte T
Protéines de la coagulation
(thrombine, FVIIa)
MRGPRX2
Symptomatologie
dans le cadre d'un
SAMA
Dégranulation
(histamine,
Tryptase, TNF,
Héparine, …)
Symptomatologie
dans le cadre d'une
ALLERGIE

# Syndrome d’Activation Mastocytaire (SAMA)

(MCAS / Mast Cell Activation Syndrome)

# SAMA

- Syndrome clinique associant la répétition de symptômes secondaires à la dégranulation mastocytaire
  - Soit augmentation des mastocytes (SAMA primaire incluant mastocytose et SAMA clonal)
  - Soit anomalies fonctionnelles des mastocytes (SAMA secondaires)

# Il existe 3 types de SAMA

- SAMA Primaire /clonal (incluant mastocytoses):

= Mutation de C-Kit (D816V) +/- expression de CD25 par les mastocytes

- SAMA secondaire : Pas de mutation de C-Kit ni d'expression de CD25 par les mastocytes
  - Terrain atopique
  - Maladies auto-immunes
  - Infections bactéries
  - HS non allergique au médicament

- SAMA « idiopathique » (diagnostic d'exclusion)

# Il existe 3 types de SAMA

- SAMA Primaire /clonal (incluant mastocytoses):

= Mutation de C-Kit (D816V) +/- expression de CD25 par les mastocytes

**TRYPTASEMIE BASALE > 20 ng/Ml**

- SAMA secondaire : Pas de mutation de C-Kit ni d'expression de CD25 par les mastocytes
  - Terrain atopique
  - Maladies auto-immunes
  - Infections bactéries
  - HS non allergique au médicament

- SAMA « idiopathique » (diagnostic d'exclusion)

# Il existe 3 types de SAMA

- SAMA Primaire /clonal (incluant mastocytoses):

= Mutation de C-Kit (D816V) +/- expression de CD25 par les mastocytes

**TRYPTASEMIE BASALE > 20 ng/Ml**

- SAMA secondaire : Pas de mutation de C-Kit ni d'expression de CD25 par les mastocytes
  - Terrain atopique
  - Maladies auto-immunes
  - Infections bactéries
  - HS non allergique au médicament

**TRYPTASEMIE BASALE NORMALE**
**AUGMENTATION AIGUE > (+20% + 2 ng/Ml)**
**Ex : Taux basal = 5, taux aigu > 5+1+2 = 8**

- SAMA « idiopathique » (diagnostic d'exclusion)

# Clinique du SAMA

# Effets de la dégranulation mastocytaire

Flush

Signe de Darier

(Mastocytose)

Dr Olivia Chandesris, CEREMAST, Necker, Paris

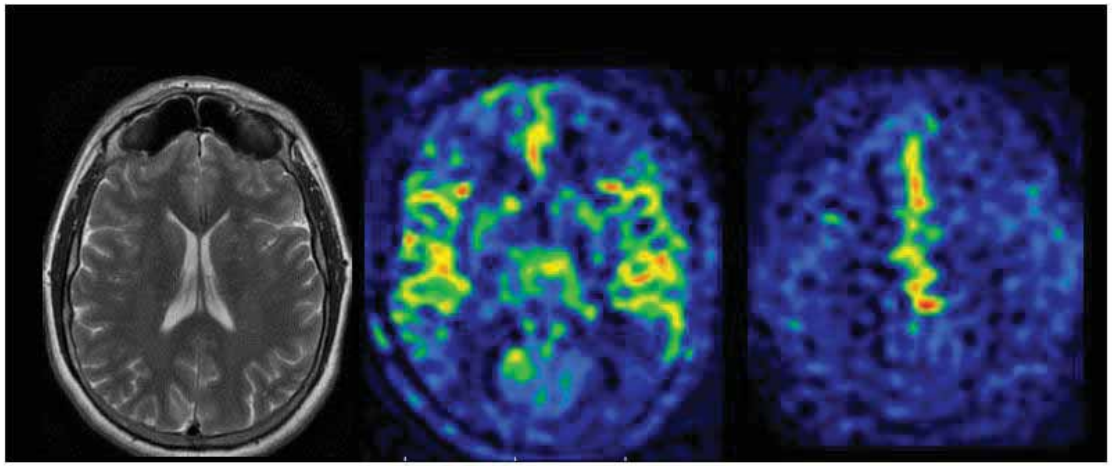
# Effets de la dégranulation mastocytaire

**Démineralisation osseuse (douleurs osseuses chez plus de 50% des patients)**

Dr Olivia Chandesris, CEREMAST, Necker, Paris

# Effets de la dégranulation mastocytaire

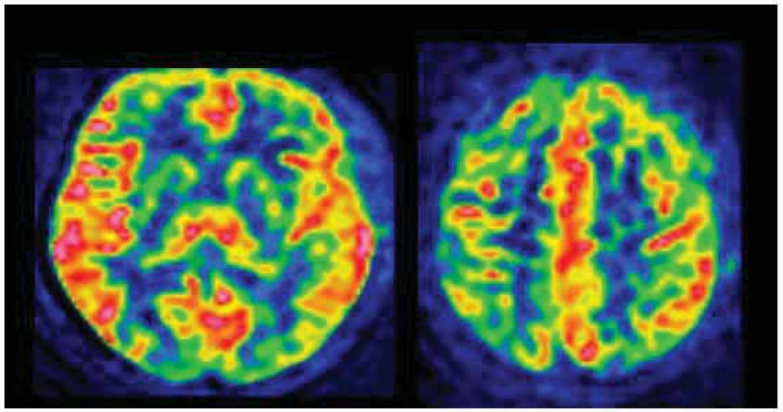
Patient, 53 ans,
↓Débit sanguin cérébral



IRM/ASL: artérial spin labelling, mesure du débit sanguin cérébral

**Diminution du débit artériel cérébral**

Témoin sain, même age,
même échelle de couleur
même niveau de coupe



Dr Olivia Chandesris, CEREMAST, Necker, Paris

# Effets de la dégranulation mastocytaire (SAMA)

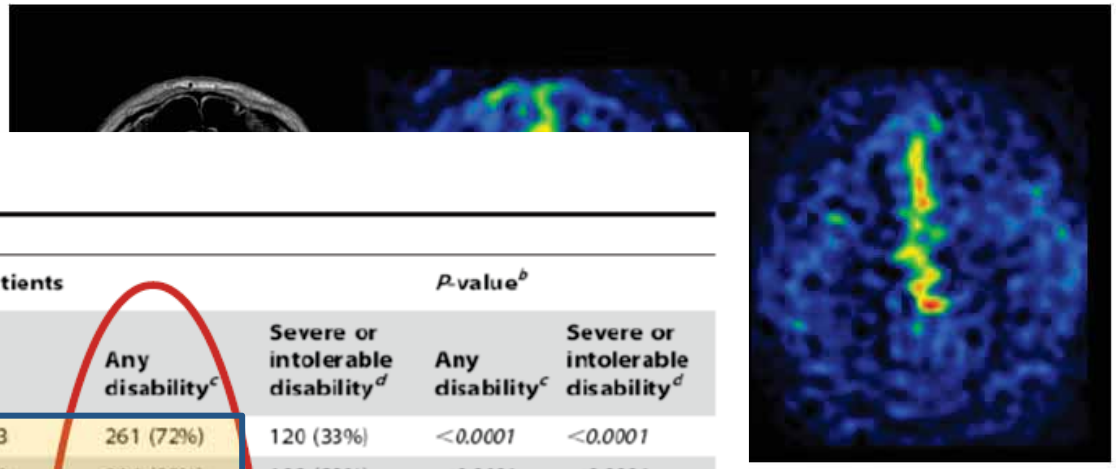
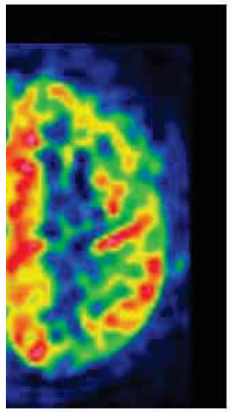


**Table 3.** Disability by symptom: patients vs. controls.

| Symptom | Rank[a] | Controls | | | Patients | | | *P*-value[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *n* | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] | *n* | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] |
| Psychological impact | 1 | 90 | 9 (10%) | 1 (1%) | 363 | 261 (72%) | 120 (33%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Asthenia | 2 | 90 | 34 (38%) | 3 (3%) | 362 | 296 (82%) | 102 (28%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Pruritus | 3 | 90 | 25 (28%) | 3 (3%) | 363 | 299 (82%) | 82 (23%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Food allergy/intolerance | 4 | 90 | 9 (10%) | 0 (0%) | 363 | 222 (61%) | 97 (27%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Erythemateous crisis | 5 | 90 | 17 (19%) | 1 (1%) | 363 | 293 (81%) | 69 (19%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Muscle and joint pain, cramps | 6 | 90 | 36 (40%) | 3 (3%) | 363 | 276 (76%) | 71 (20%) | *<0.0001* | *0.0002* |
| Pollakiuria | 7 | 90 | 58 (64%) | 6 (7%) | 362 | 263 (73%) | 64 (18%) | 0.12 | *0.0098* |
| Drug allergy | 8 | 90 | 16 (18%) | 0 (0%) | 363 | 205 (56%) | 70 (19%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Aerophagia/eructation | 9 | 90 | 43 (48%) | 1 (1%) | 363 | 229 (63%) | 62 (17%) | *0.0080* | *<0.0001* |
| Dyspnea/bronchoreactivity | 10 | 90 | 15 (17%) | 3 (3%) | 362 | 154 (43%) | 94 (26%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Headache | 11 | 90 | 34 (38%) | 4 (4%) | 362 | 250 (69%) | 48 (13%) | *<0.0001* | *0.0190* |
| Bone pain | 12 | 90 | 16 (18%) | 0 (0%) | 363 | 196 (54%) | 65 (18%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Reduced sexual relations | 13 | 90 | 11 (12%) | 4 (4%) | 362 | 132 (36%) | 65 (18%) | *<0.0001* | *0.0014* |
| Epigastric pain | 14 | 90 | 35 (39%) | 2 (2%) | 362 | 249 (69%) | 40 (11%) | *<0.0001* | *0.0100* |
| Ocular discomfort | 15 | 90 | 43 (48%) | 1 (1%) | 363 | 219 (60%) | 55 (15%) | *0.0309* | *0.0003* |
| Memory loss | 16 | 90 | 32 (36%) | 0 (0%) | 362 | 240 (66%) | 34 (9%) | *<0.0001* | *0.0025* |
| Tinnitus | 17 | 90 | 29 (32%) | 1 (1%) | 363 | 166 (46%) | 47 (13%) | *0.0205* | *0.0011* |

cérébral



*Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis*
*PLoS ONE. 2008 May 28;3(5):e2266.*

# Effets de la dégranulation mastocytaire (SAMA)

**Table 3.** Disability by symptom: patients vs. controls.

| Symptom | Rank[a] | Controls | | | Patients | | | P-value[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] | n | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] |
| Psychological impact | 1 | 90 | 9 (10%) | 1 (1%) | 363 | 261 (72%) | 120 (33%) | <0.0001 | <0.0001 |
| Asthenia | 2 | 90 | 34 (38%) | 3 (3%) | 362 | 296 (82%) | 102 (28%) | <0.0001 | <0.0001 |
| Pruritus | 3 | 90 | 25 (28%) | 3 (3%) | 363 | 299 (82%) | 82 (23%) | <0.0001 | <0.0001 |
| Food allergy/intolerance | 4 | 90 | 9 (10%) | 0 (0%) | 363 | 222 (61%) | 97 (27%) | <0.0001 | <0.0001 |
| Erythemateous crisis | 5 | 90 | 17 (19%) | 1 (1%) | 363 | 293 (81%) | 69 (19%) | <0.0001 | <0.0001 |
| Muscle and joint pain, cramps | 6 | 90 | 36 (40%) | 3 (3%) | 363 | 276 (76%) | 71 (20%) | <0.0001 | 0.0002 |
| Pollakiuria | 7 | 90 | 58 (64%) | 6 (7%) | 362 | 263 (73%) | 64 (18%) | 0.12 | 0.0098 |
| Drug allergy | 8 | 90 | 16 (18%) | 0 (0%) | 363 | 205 (56%) | 70 (19%) | <0.0001 | <0.0001 |
| Aerophagia/eructation | 9 | 90 | 43 (48%) | 1 (1%) | 363 | 229 (63%) | 62 (17%) | 0.0080 | <0.0001 |
| Dyspnea/bronchoreactivity | 10 | 90 | 15 (17%) | 3 (3%) | 362 | 154 (43%) | 94 (26%) | <0.0001 | <0.0001 |
| Headache | 11 | 90 | 34 (38%) | 4 (4%) | 362 | 250 (69%) | 48 (13%) | <0.0001 | 0.0190 |
| Bone pain | 12 | 90 | 16 (18%) | 0 (0%) | 363 | 196 (54%) | 65 (18%) | <0.0001 | <0.0001 |
| Reduced sexual relations | 13 | 90 | 11 (12%) | 4 (4%) | 362 | 132 (36%) | 65 (18%) | <0.0001 | 0.0014 |
| Epigastric pain | 14 | 90 | 35 (39%) | 2 (2%) | 362 | 249 (69%) | 40 (11%) | <0.0001 | 0.0100 |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | 0.0309 | 0.0003 |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | <0.0001 | 0.0025 |
| Tinnitus | 17 | 90 | 29 (32%) | 1 (1%) | 363 | 166 (46%) | 47 (13%) | 0.0205 | 0.0011 |

Fréquence des symptômes digestifs (mastocytes muqueux)

*Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis*
*PLoS ONE. 2008 May 28;3(5):e2266.*

# Troubles fonctionnels digestifs chroniques : SAMA a minima ?

- 85% des patients de l'étude avaient au moins deux atteintes de type SAMA
- Augmentation de métabolites urinaires d'origine mastocytaires + mastocytes dans la muqueuse

Wilder-Smith, C.H et col. Symptoms of mast cell activation syndrome in functional gastrointestinal disorders. Scand. J. Gastroenterol. **2019**, 54, 1322–1325.

# Effets de la dégranulation mastocytaire (SAMA)

**Table 3.** Disability by symptom: patients vs. controls.

| Symptom | Rank[a] | Controls | | | Patients | | | *P*-value[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *n* | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] | *n* | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] | Any disability[c] | Severe or intolerable disability[d] |
| Psychological impact | 1 | 90 | 9 (10%) | 1 (1%) | 363 | 261 (72%) | 120 (33%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Asthenia | 2 | 90 | 34 (38%) | 3 (3%) | 362 | 296 (82%) | 102 (28%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Pruritus | 3 | 90 | 25 (28%) | 3 (3%) | 363 | 299 (82%) | 82 (23%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Food allergy/intolerance | 4 | 90 | 9 (10%) | 0 (0%) | 363 | 222 (61%) | 97 (27%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Erythemateous crisis | 5 | 90 | 17 (19%) | 1 (1%) | 363 | 293 (81%) | 69 (19%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Muscle and joint pain, cramps | 6 | 90 | 36 (40%) | 3 (3%) | 363 | 276 (76%) | 71 (20%) | *<0.0001* | *0.0002* |
| Pollakiuria | 7 | 90 | 58 (64%) | 6 (7%) | 362 | 263 (73%) | 64 (18%) | 0.12 | *0.0098* |
| Drug allergy | 8 | 90 | 16 (18%) | 0 (0%) | 363 | 205 (56%) | 70 (19%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | *0.0080* | *<0.0001* |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Headache | 11 | 90 | 34 (38%) | 4 (4%) | 362 | 250 (69%) | 48 (13%) | *<0.0001* | *0.0190* |
| Bone pain | 12 | 90 | 16 (18%) | 0 (0%) | 363 | 196 (54%) | 65 (18%) | *<0.0001* | *<0.0001* |
| Reduced sexual relations | 13 | 90 | 11 (12%) | 4 (4%) | 362 | 132 (36%) | 65 (18%) | *<0.0001* | *0.0014* |
| Epigastric pain | 14 | 90 | 35 (39%) | 2 (2%) | 362 | 249 (69%) | 40 (11%) | *<0.0001* | *0.0100* |
| Ocular discomfort | 15 | 90 | 43 (48%) | 1 (1%) | 363 | 219 (60%) | 55 (15%) | *0.0309* | *0.0003* |
| Memory loss | 16 | 90 | 32 (36%) | 0 (0%) | 362 | 240 (66%) | 34 (9%) | *<0.0001* | *0.0025* |
| Tinnitus | 17 | 90 | 29 (32%) | 1 (1%) | 363 | 166 (46%) | 47 (13%) | *0.0205* | *0.0011* |

Ce sont eux qui vont poser problème lors des vaccinations

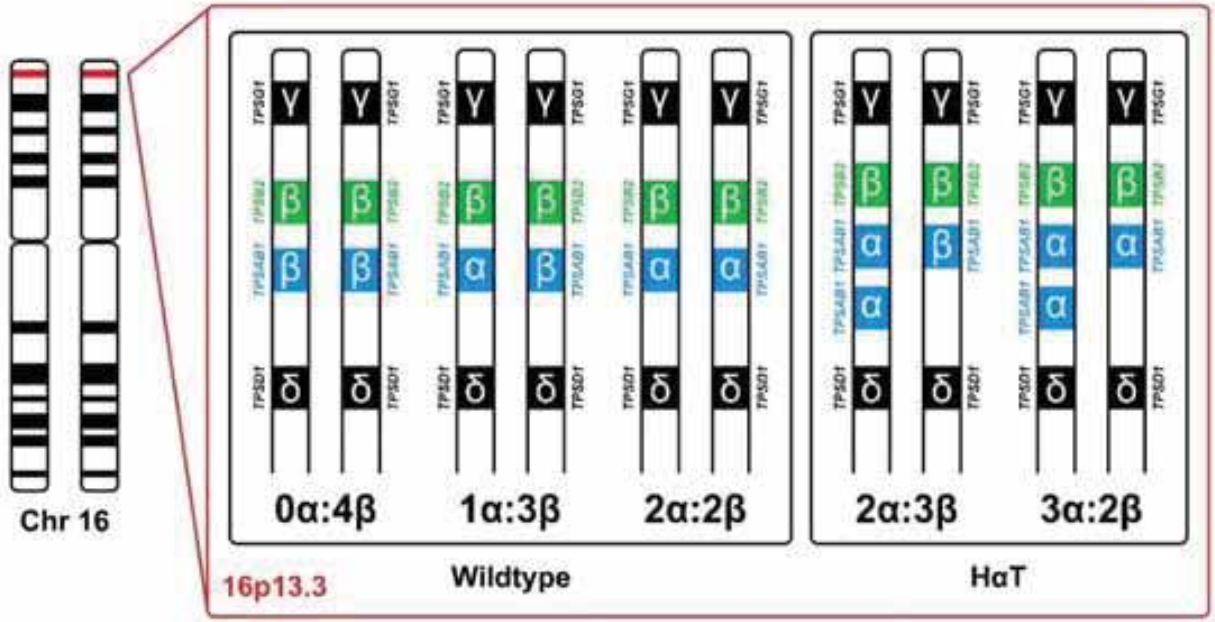
*Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis*
*PLoS ONE. 2008 May 28;3(5):e2266.*

# Autres symptômes du SAMA

- Anaphylaxie :
  - Venins d'hymenoptères
    - Anaphylaxie IgE plus sévère
    - Dégranulation via MRGPRX2 (mastoparan)
  - Médicaments / MRGPRX2
- Asthme aigu
- …

# Alpha-Tryptasémie Héréditaire (2016)

- Le gêne TPSAB1 code pour α et β1 tryptase. TPSAB2 code pour β tryptase uniquement.
- <u>5% de la population</u> = augmentation du nombre de copies de la portion du gêne TPSAB1 codant pour α tryptase (AD)
  - Augmentation de la tryptasémie basale (Monomères pro-α et pro-β)
  - Libération de tetramères lors de l'activation du MC : symptomatologie voisine du SAMA (peau, TD, SNC, douleurs osseuses,…).




Lyons, J.J. et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat. Genet.* **2016**, *48*, 1564–1569.

# Alpha-Tryptasémie Héréditaire (2016)

- Le gêne TPSAB1 code pour $\alpha$ et $\beta 1$ tryptase. TPSAB2 code pour $\beta$ tryptase uniquement.
- 5% de la population = augmentation du nombre de copies de la portion du gêne TPSAB1 codant pour $\alpha$ tryptase
  - Augmentation de la tryptasémie basale (Monomères pro-$\alpha$ et pro-$\beta$)
  - Libération de tetramères lors de l'activation du MC : symptomatologie voisine du SAMA (peau, TD, SNC, douleurs osseuses,...).

- 2020 : association ATH et risque d'anaphylaxie
  - Idiopathique (ATH = 17%)
  - Dans la mastocytose systémique (ATH = 12% et RR d'anaphylaxie x 9,5 vs mastocytose sans ATH).
  - Grade IV aux piqures d'hymenoptères( RR = 2 chez les ATH).

Lyons, J.J. et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased alpha-tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. J. Allergy Clin. Immunol. **2020**, 147, 622–632.

# Traitement du SAMA

# Eviter les facteurs déclenchants des poussées

- « Stress » au sens large
- Médicaments : AINS, et stimulants de MRGPRX2 (quinolone et vanco, curares)

# Traitement symptomatique médicamenteux

- Association d'anti-histaminiques: symptômes cutanés (prurit, flushs) et digestifs
  - anti-H1 (desloratadine, levocetirizine) : 1 à 2 cp/j
  - anti-H2 (ranitidine): 150 à 600mg/j

Kurosawa M, et al. Heterogeneity of mast cells in mastocytosis and inhibitory effect of ketotifen and ranitidine on indolent systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 1997

- Cromoglycate de sodium (Intercron®): troubles digestifs à la dose de 3 à 6 ampoules/jour

Marrache F, et al. Le traitement des mastocytoses systémiques. Rev Med Interne 2003

- Montelukast (Singulair®) 10mg/jour: symptomatologie cutanée, urinaire, respiratoire.

Tolar J, et al. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. N Engl J Med 2004

- **Importance de l'observance quotidienne sur le long cours et à doses optimale**

Auto-activation autonome et permanente des mastocytes

- Effet pouvant être très retardé et nécessiter des doses optimales

# Place des autres traitements dans le SAMA primaire et secondaire

- Education thérapeutique ++++
- Trousse d'urgence systématique incluant corticoides et stylo d'adrénaline
- Omalizumab (SAMA primaire et secondaire)

- Traitements spécialisés en hématologie / MI pour les SAMAs primaires

Immunologie Clinique et Allergologie – CHU Lyon Sud

www.allergolyon.fr

URCI - LS

Inserm U1111 – CIRI