



Hôpitaux de Lyon



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

CIRI

Centre International de
Recherche en *Infectiologie*

Urticaire et angioedemes

Frédéric Berard, MD, PhD

Service d'Immunologie Clinique et Allergologie - CHU Lyon Sud

Université Claude Bernard Lyon-I

INSERM U1111 - CIRI

frederic.berard@chu-lyon.fr

Urticaire = diagnostic clinique

Urticaire aiguë : 10 à 20% de la population

Urticaire chronique : 1% de la population

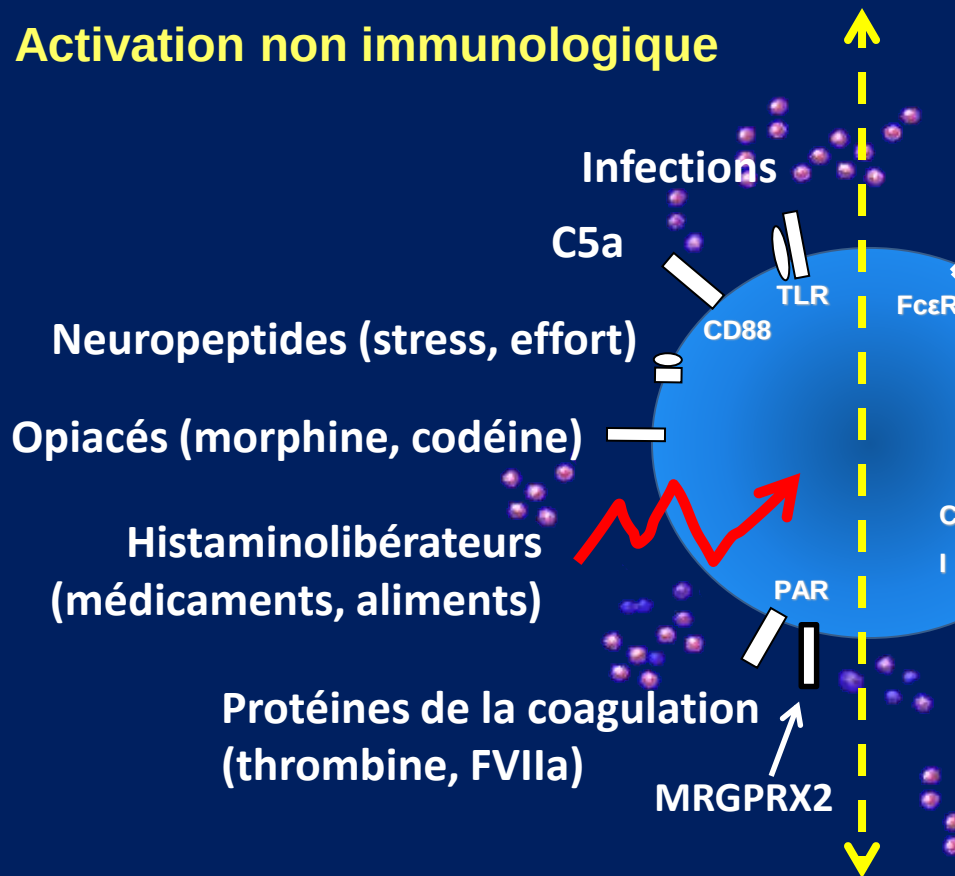


Papules
Erythémateuse
Prurigineuses
Fugace (<24h)

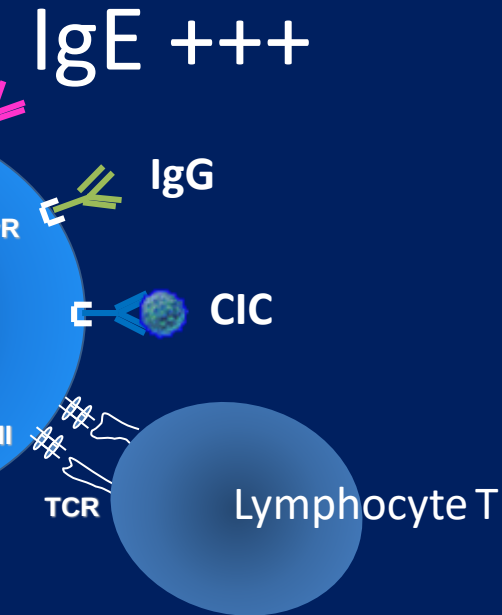
Il existe deux grandes voies
d'activation du mastocyte

Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique

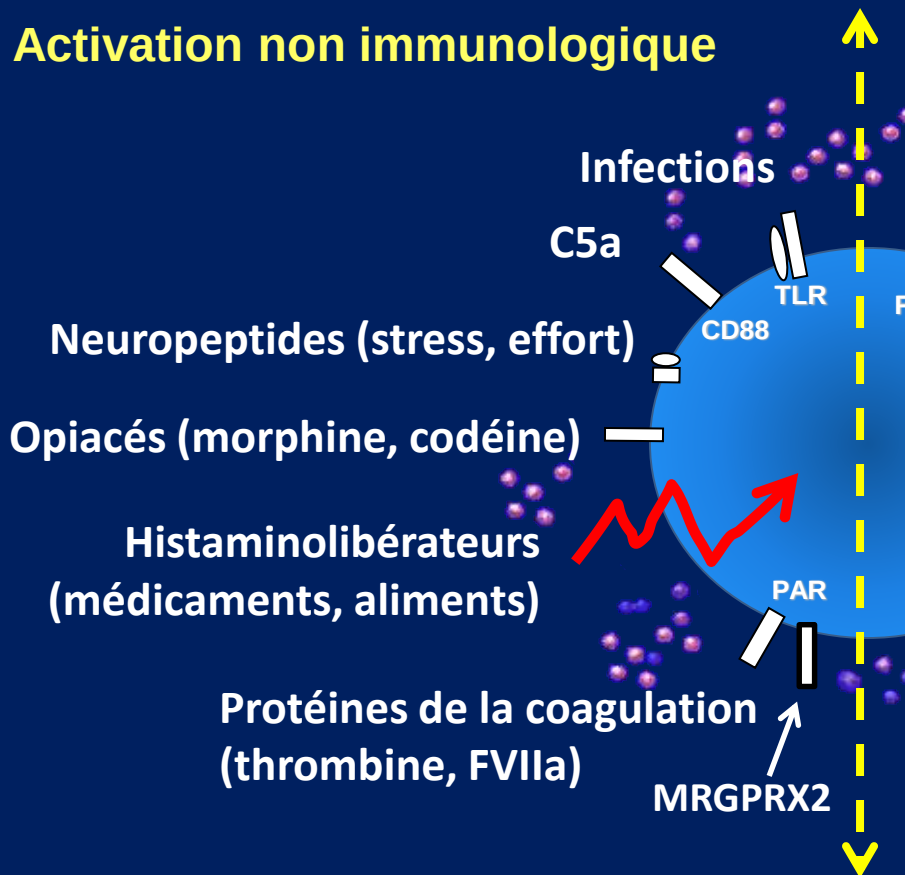


Activation immunologique

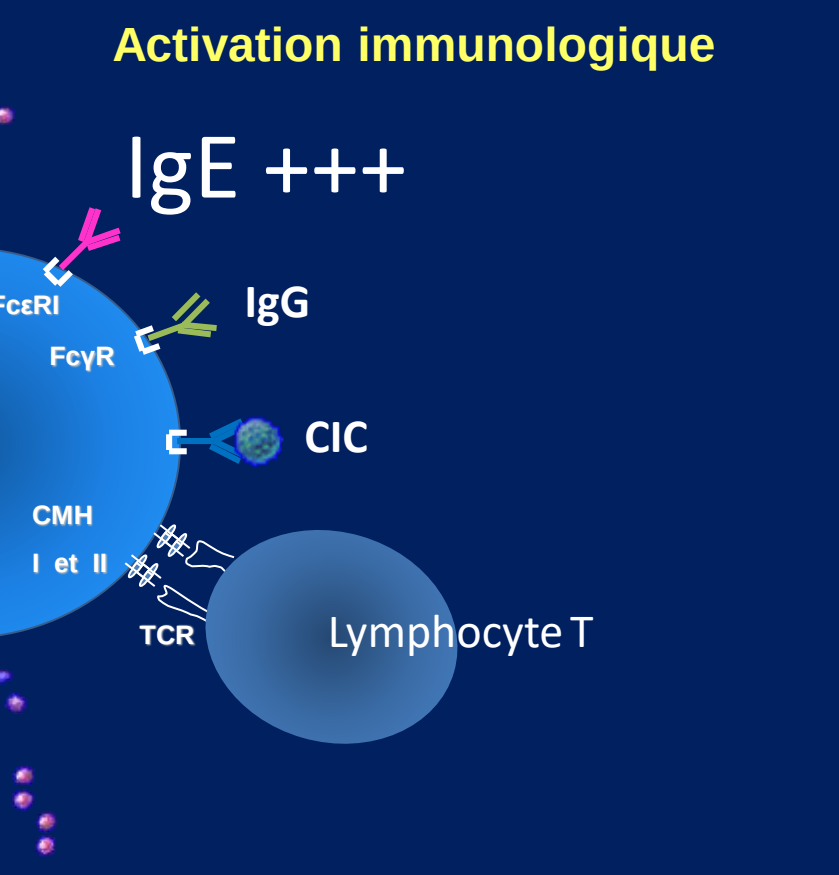


Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique



Activation immunologique



Histamine

Phase aiguë

Papules et angioedème

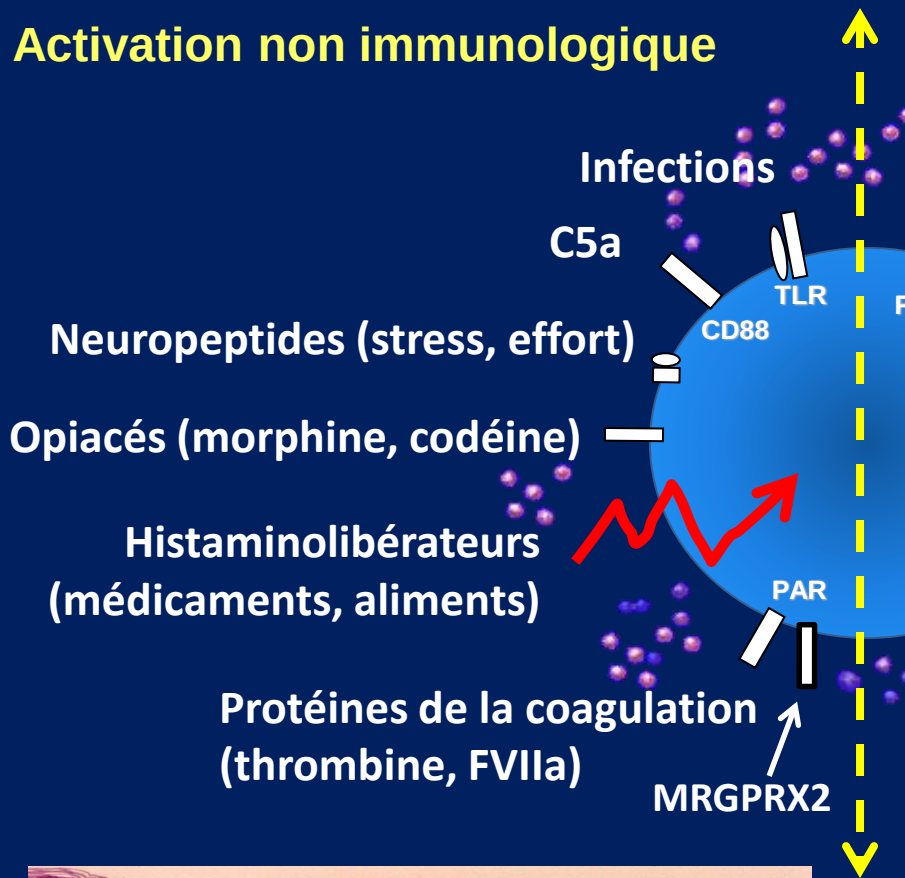
Cytokines et Leucotriènes

Phase retardée

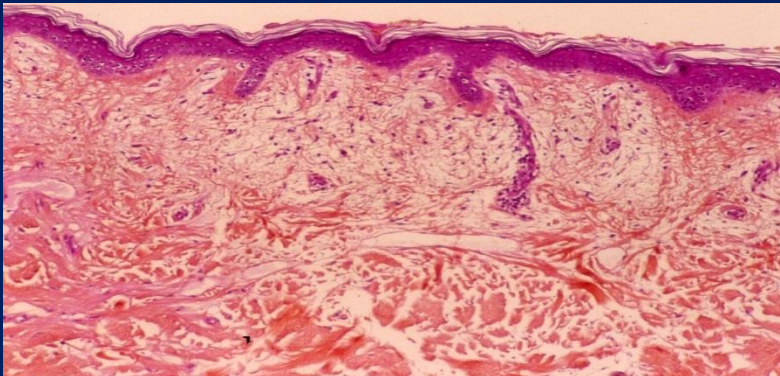
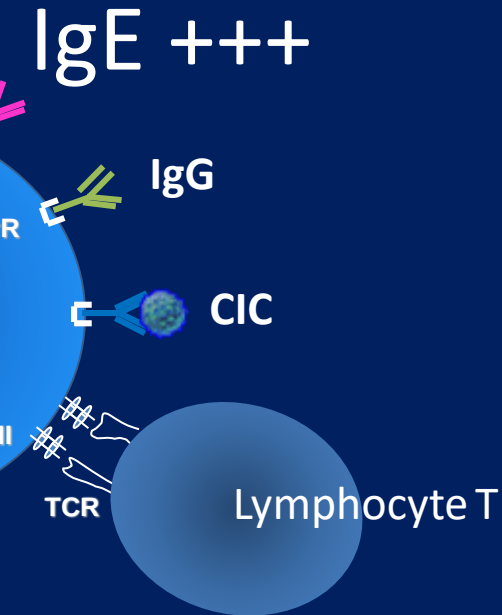
(infiltration)

Urticaire = activation mastocytaire

Activation non immunologique



Activation immunologique



Urticaire aigue (15 à 20% de la population générale)

- **Le plus souvent d'origine infectieuse, et surtout virale** (enfants +++ car « naïfs » des infections virales, et donc COVID-19 aussi souvent à l'âge adulte)
- **Parfois médicamenteuse** (la plupart des HS médicamenteuses – et dans plus de 90% = non allergiques). Chez l'adulte urticaire médicamenteuse >> urticaire virale (quoi que...médicaments en cause..) (cf cours JF Nicolas d'hier matin)
- **Rarement allergiques** (et alors – hors urticaires de contact - souvent associées à des signes systémiques d'anaphylaxie)

Urticaire chronique (1 à 2% de la population générale)

- Urticaire qui survient régulièrement depuis plus de 6 semaines

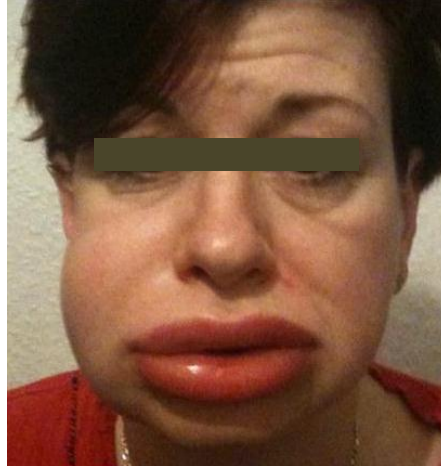
Urticaire chronique physique

- 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 pendant 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
- 60% de guérison à 1 an, 30% persistent au moins 2 ans, 20% persistent au moins 10 ans (puis guérison de 10% par an)

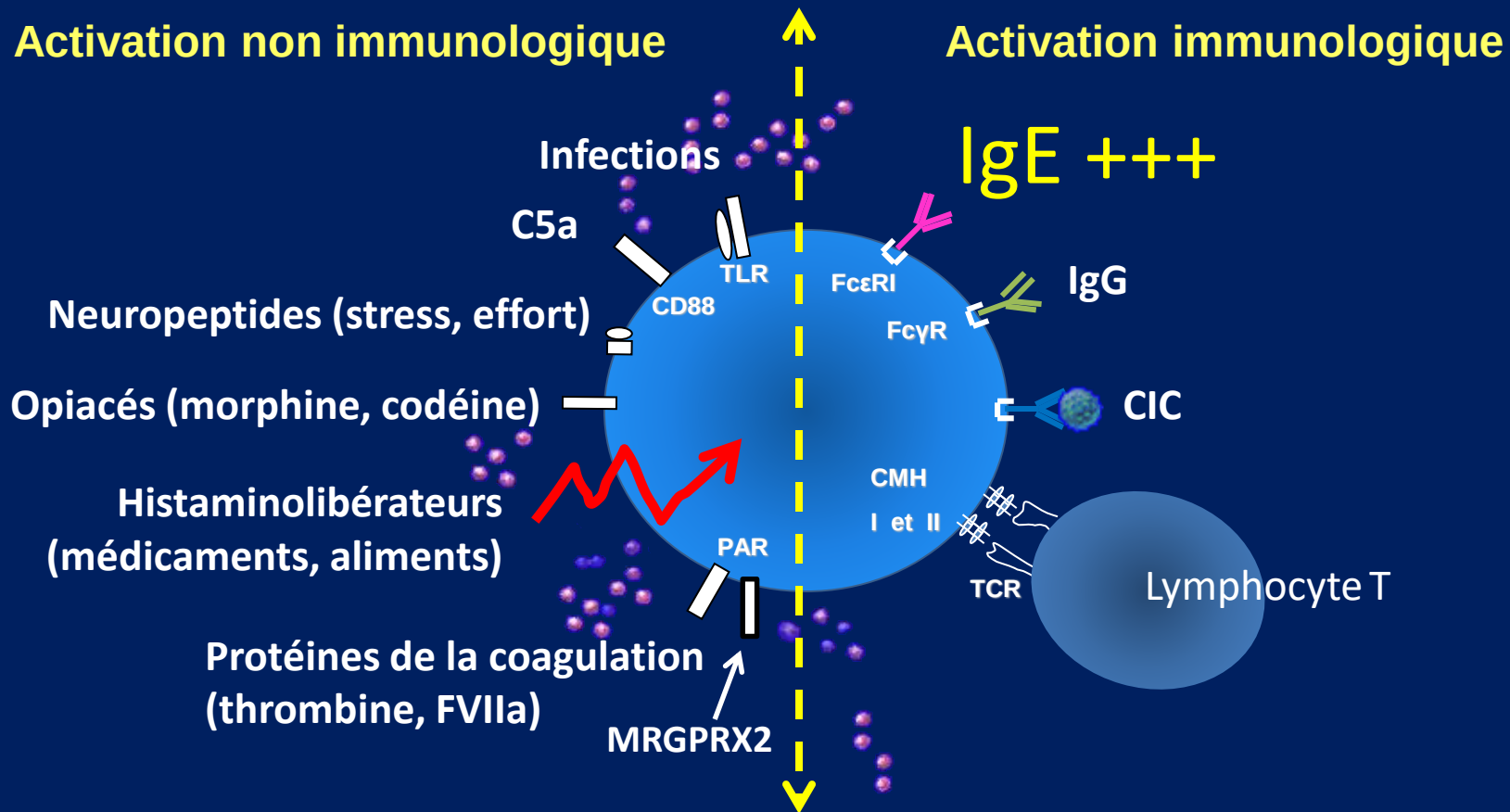
Dans 70% des cas : association lésions superficielles et profondes (angioedeme = AO = urticaire profonde)



AO isolé = 1 à 10%

Urticaire = activation mastocytaire

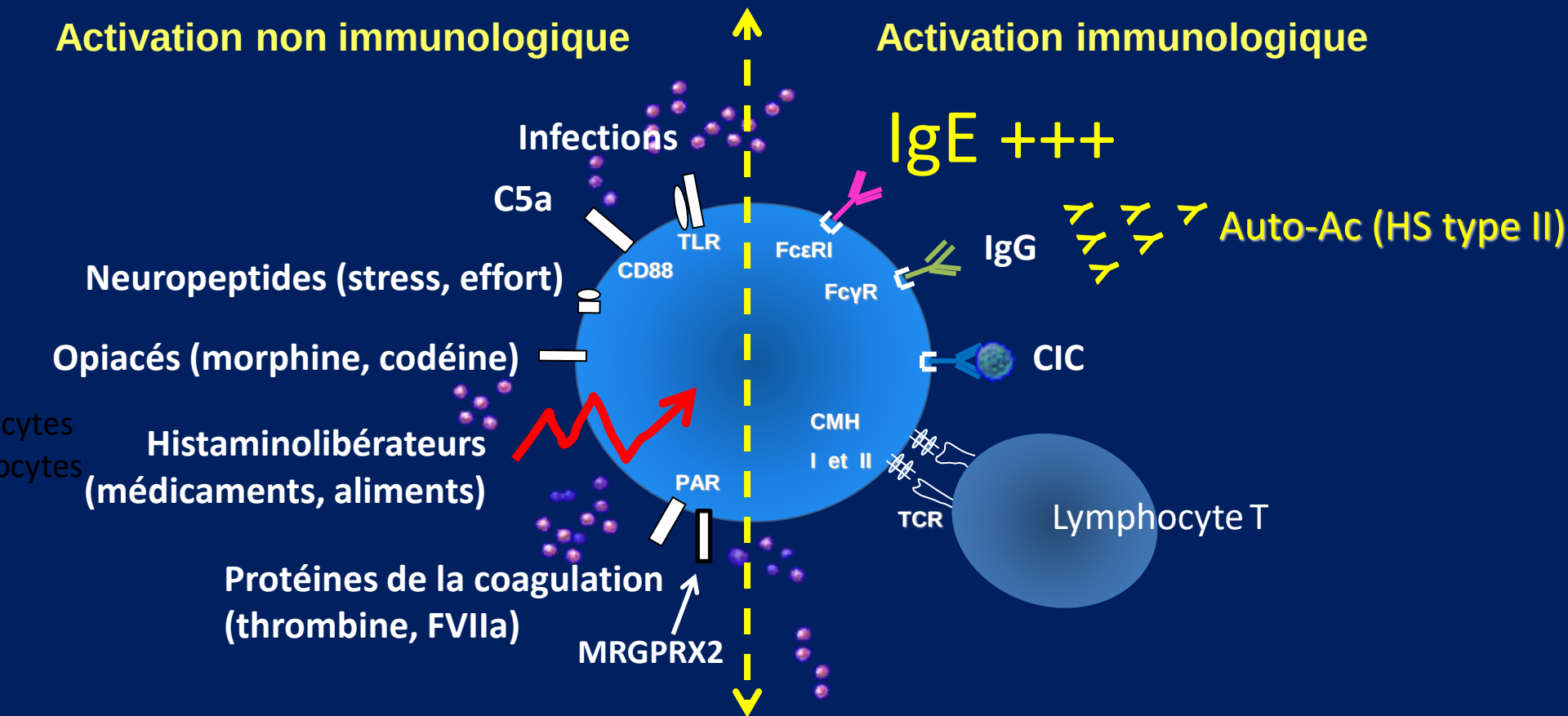
Activation non immunologique



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

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

Urticaire = activation mastocytaire



30 à 40% des malades ont des Ac anti mastocytes
(IgE anti Mastocyte = type I « auto allergique »
IgG anti mastocyte = type IIb « auto-immune »)

Urticaire chronique spontanée = maladie auto-immune

Urticaire chronique auto-immune de type IIb

- 10% des UCS
- IgG anti FcεRI, anti IgE, ...
- Plus sévère (résistance fréquente aux anti H1 et OMZ)
- Association fréquente à d'autres MAI (thyroïdites entre autres)
- Signes biologiques associés :
 - Basopenie
 - Eosinopénie
 - Ac anti thyroïdiens

Facteurs pronostiques de la durée de l'UCS



Des études suggèrent que la durée de l'UCS est généralement de 1-5 ans et peut être + longue chez des patients avec :

- Maladie + sévère^{1,2}
- Présence concomitante d'angioedème^{1,2}
- Association à de l'urticaire inducible^{1,3}
- Un test autologous serum skin test positif^{1,4}

UCS : urticaire chronique spontanée

1. Maurer M, et al. Allergy 2011;66:317–30; 2. Toubi E, et al. Allergy 2004;59:869–73; 3. Kozel M, et al. J Am Acad Dermatol 2001;45:387–91; 4. Staubach P, et al. Dermatology 2006;212:150–59;

**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...
- En pratique, l'éviction des aliments en question ne change rien en général dans l'urticaire chronique (écouter les malades avant de prescrire un régime)
- 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

Questionnaires de qualité de vie

CU-QoL

Questionnaires de qualité de vie :

- Urticaire chronique superficielle : CU-QoL
- Angioedème : AE-QoL

L'urticaire chronique : Questionnaire sur la qualité de vie (CU-Q₂oL)

À quel point avez-vous été dérangé par les symptômes suivants au cours des 15 derniers jours ?

Faites un «x» ou un «\» à la réponse qui s'applique pour chacun des items suivants.

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
1. Démangeaison (prurit)					
2. Plaques rouges					
3. Gonflement des yeux					
4. Gonflement des lèvres					

Au cours des 15 derniers jours, indiquez si l'urticaire vous a limité dans les domaines suivants :

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
5. Travail					
6. Activité physique					
7. Sommeil					
8. Loisirs					
9. Relations interpersonnelles					
10. Alimentation					

Les questions suivantes visent à mieux comprendre les difficultés et les problèmes pouvant être liés à l'urticaire durant les 15 derniers jours ?

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
11. Avez-vous de la difficulté à vous endormir ?					
12. Vous réveillez-vous durant la nuit ?					

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
13. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous avez mal dormi la nuit ?					
14. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer ?					
15. Vous sentez-vous nerveux ?					
16. Vous sentez-vous déprimé ?					
17. Devez-vous vous limiter dans le choix des aliments ?					
18. Les rougeurs ou gonflements dues à l'urticaire apparaissant sur votre corps vous gênent-elles ?					
19. Êtes-vous gêné de fréquenter des endroits publics ?					
20. Avez-vous des problèmes à utiliser des produits cosmétiques (ex. parfums, crèmes, lotions, bain moussant, maquillage) ?					
21. Vous restreignez-vous dans le choix des vêtements ?					
22. L'urticaire limite-t-elle votre participation aux activités sportives ?					
23. Les effets secondaires des médicaments employés pour l'urticaire vous dérangent-ils ?					

Questionnaires de qualité de vie

AE-QoL

AE-QoL

Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes d'angioedèmes récurrents

Nom du patient : _____

Date du questionnaire: _____

Instructions: S'il vous plaît, lire attentivement chaque question et choisir parmi les cinq réponses proposées celle qui convient le mieux pour vous. Ne prenez pas trop de temps pour penser à vos réponses, et assurez-vous de répondre en donnant une seule réponse à chaque question, c.-à-dire cocher une case seulement.

Pour les domaines de votre vie quotidienne énumérés ci-dessous, indiquez à quelle fréquence au cours des 4 dernières semaines vous avez été limité en raison d'épisodes de gonflement, que vous ayez eu ou non des épisodes de gonflement au cours de cette période de temps.	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Travail					
2. Activité physique					
3. Passe-temps/Loisirs					
4. Relations avec les autres					
5. Alimentation					
Pour les questions suivantes, nous désirons avoir plus de détails sur les problèmes et les difficultés qui peuvent être associés à vos épisodes récurrents de gonflement (Pensez à vos 4 dernières semaines)	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
6. Avez-vous de la difficulté à vous endormir?					
7. Vous réveillez-vous durant la nuit?					
8. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous n'avez pas bien dormi?					
					Très

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	souvent
9. Avez-vous des problèmes de concentration?					
10. Vous sentez-vous déprimé?					
11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de boissons ou de nourriture?					
12. Est-ce que vos épisodes de gonflement vous semblent un fardeau?					
13. Avez-vous toujours peur qu'un épisode de gonflement arrive soudainement?					
14. Avez-vous peur que la fréquence des épisodes de gonflement augmente?					
15. Est-ce que vous êtes gêné de fréquenter les endroits publics à cause de vos épisodes de gonflement ?					
16. Est-ce que vos épisodes vous gênent ou vous rendent plus conscient de votre état?					
17. Avez-vous peur que les médicaments que vous prenez pour traiter les épisodes aient des effets négatifs à long terme?					

Fardeau de la maladie

466 patients UC
464 psoriasis
426 dermatite atopique

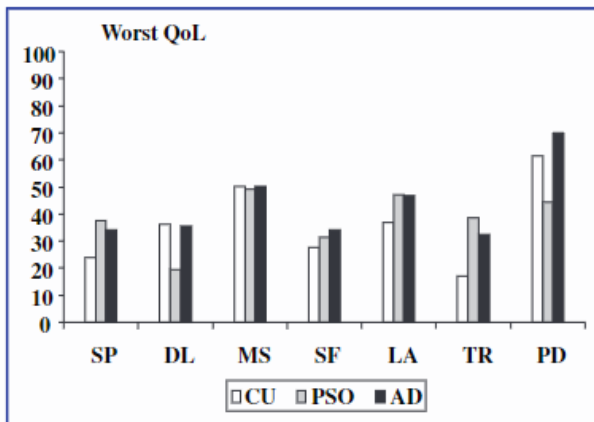


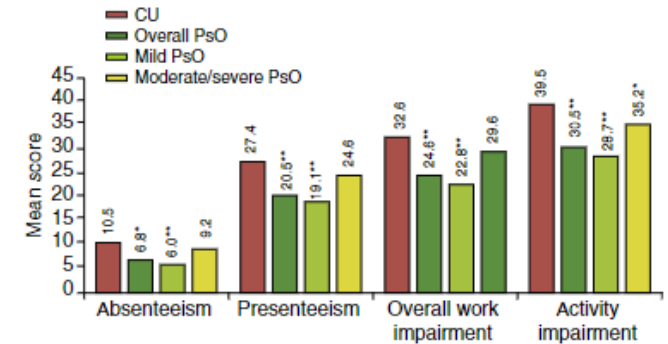
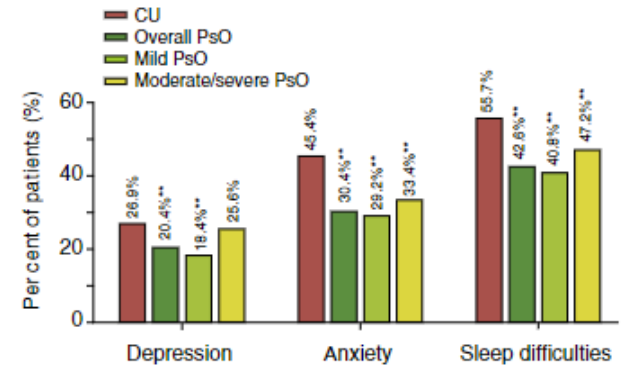
Fig 2. Comparison of each VQ-Dermato dimension scores in chronic urticaria (CU), psoriasis (PSO) and atopic dermatitis (AD). SP, self-perception; DL, daily living activities; MS, mood state; SF, social functioning; LA, leisure activities; TR, treatment-induced restrictions; PD, physical discomfort.

DLQI > 10 dans 30% des cas

- Caractère soudain et imprévisible des lésions

- Prurit

- Peur d'étouffement



Grob JJ, et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. Br J Dermatol. 2005

Balp MM, et al. Burden of chronic urticaria relative to psoriasis in five European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018

Impact sur le sommeil

Table II. Descriptive characteristics of the Insomnia Severity Index

Insomnia problem	Atopic dermatitis		Chronic urticaria		p-value
	n	Mean $\pm$ SD (range)	n	Mean $\pm$ SD (range)	
Difficulty falling asleep		2.1 $\pm$ 1.4 (0-4)		1.7 $\pm$ 1.3 (0-4)	0.293
None-existing	9		27		
Existing	16		9		
Difficulty staying asleep		2.2 $\pm$ 1.5 (0-4)		2.3 $\pm$ 1.3 (0-4)	0.738
None-existing	13		19		
Existing	12		17		
Problems waking up too early		1.8 $\pm$ 1.4 (0-4)		2.0 $\pm$ 1.3 (0-4)	0.406
None-existing	17		21		
Existing	8		15		
Satisfaction of sleep pattern		2.9 $\pm$ 0.9 (1-4)		2.4 $\pm$ 1.1 (0-4)	0.107
Satisfied	8		16		
Not satisfied	17		20		
Noticeable to others sleep problem is in terms of impairing quality of life		2.2 $\pm$ 1.1 (0-4)		1.7 $\pm$ 1.2 (0-4)	0.108
Not noticeable	16		29		
Noticeable	9		7		
Worried about sleep		2.3 $\pm$ 1.2 (0-4)		2.3 $\pm$ 1.1 (0-4)	0.973
Not worried	14		21		
Worried	11		15		
Interference with daily functioning		2.7 $\pm$ 1.0 (1-4)		2.5 $\pm$ 1.0 (1-4)	0.433
Not interfering	8		16		
Interfering	17		20		

SD: standard deviation.

61 patients: 25 DA et 36 UC

Score sommeil ISI

Avant poussée: 8,7 et 6,8

Pendant poussée: 16 et 14,9

Réveils nocturnes

Problème de réveil le matin

Mauvaise qualité de sommeil

Inquiétude quand au sommeil

Impact sur la journée

Scores cliniques

❖ 5 minutes dans la salle d'attente :

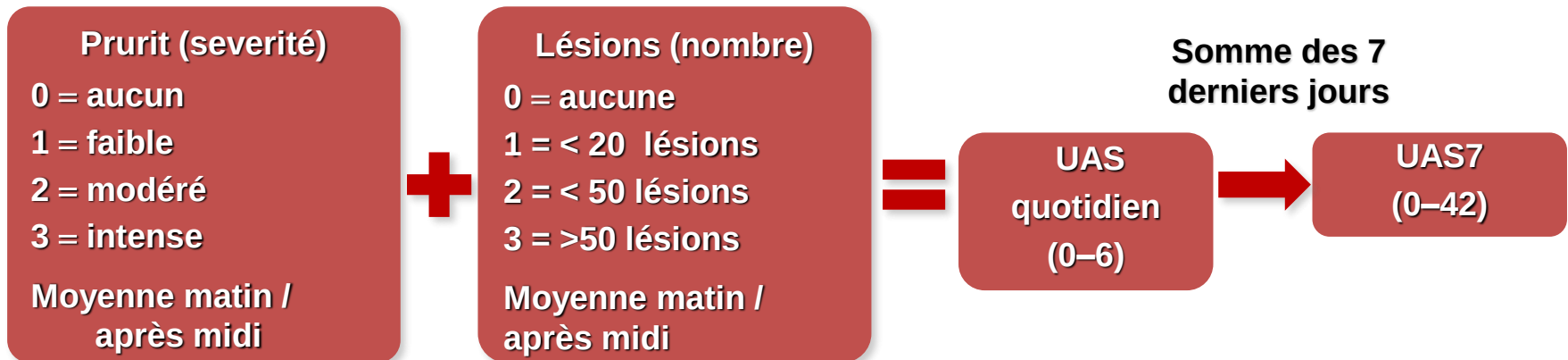
❖ Pour l'efficacité des traitements : l'UCT
(marche dans l'urticaire superficielle et aussi en cas d'angioedeme)

❖ 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)

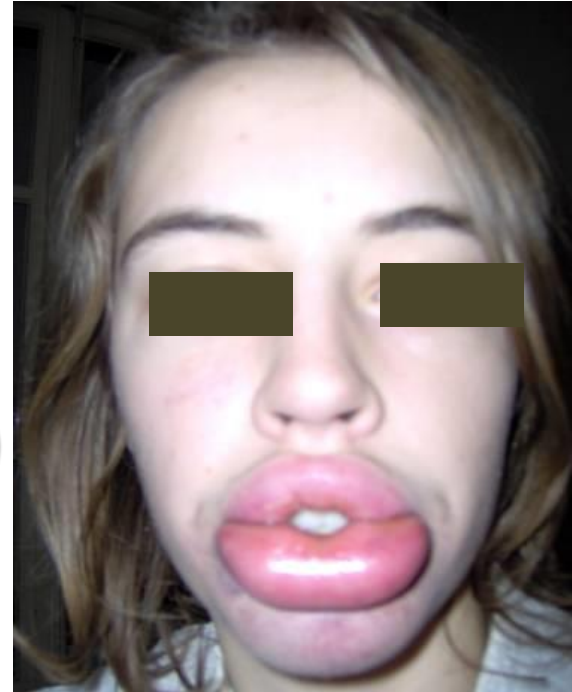


Urticaire sévère : UAS7 > 28
(Modérée = 16-27)

**Que penser des poussées
d'angioedeme ?**

Angioedeme au cours de l'UCS

- 2/3 des malades
- Pas un facteur de gravité (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

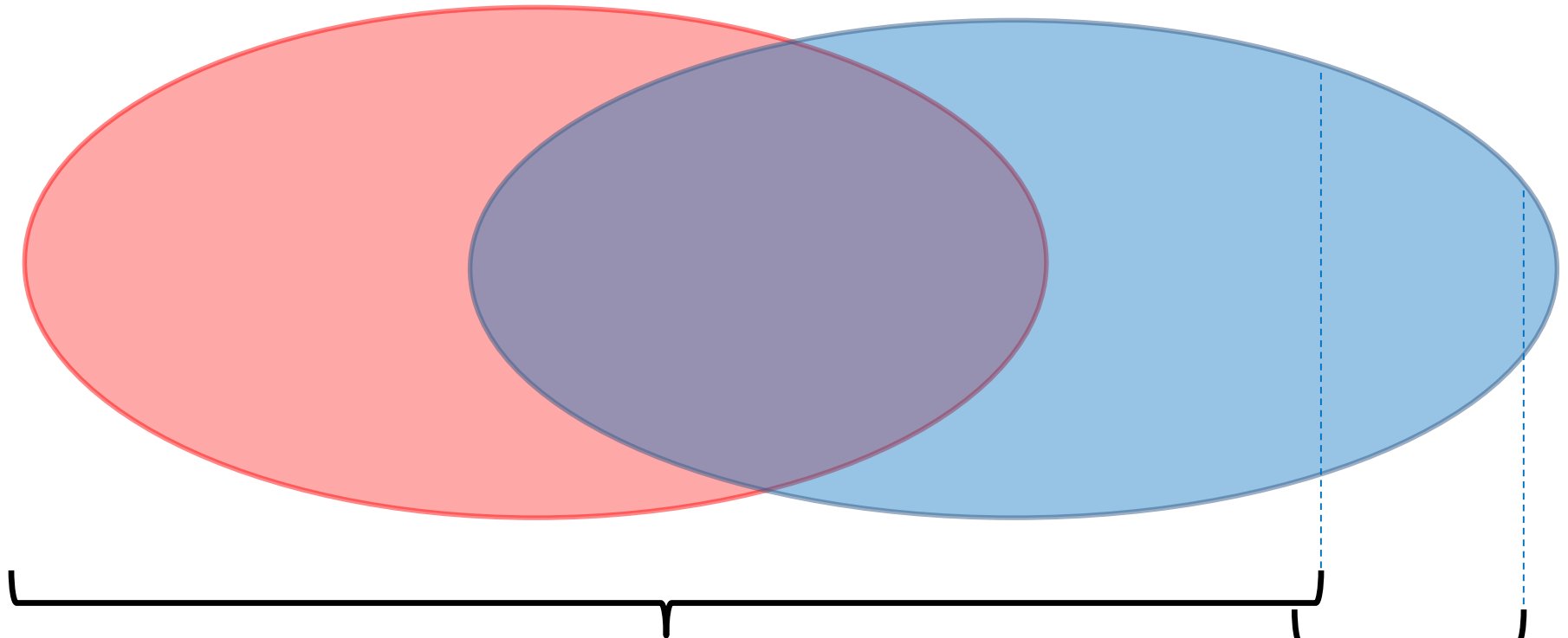


Toubi, E. and col.

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

URTICAIRE SUPERFICIELLE

ANGIO-OEDEME



HISTAMINE

BRADYKININE

- Résiste aux anti H1, à la cortisone, et à l'adrénaline
- Durée évolution >24h

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



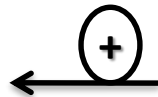
KININES
Dont

↑ **BRADYKININE**



ANGIOEDEME

Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux



KININOGENASES

Contrôle la formation de la BK
(angioedeme si excès)

Protéases à sérine

Kallicréine

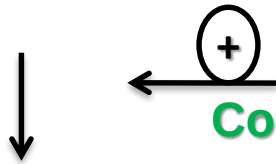
Sous contrôle F12

Plasmine

Complexe C1

Anomalies du métabolisme de la Bradykinine (BK)

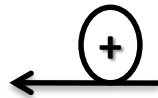
KININOGENES de haut poids moléculaire



KININES

Dont

↗ **BRADYKININE**



KININOGENASES

Contrôle la formation de la BK
(angioedeme si excès)

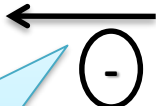
Protéases à sérine

Kallicréine

Sous contrôle F12

Plasmine

Complexe C1



ANGIOEDEME

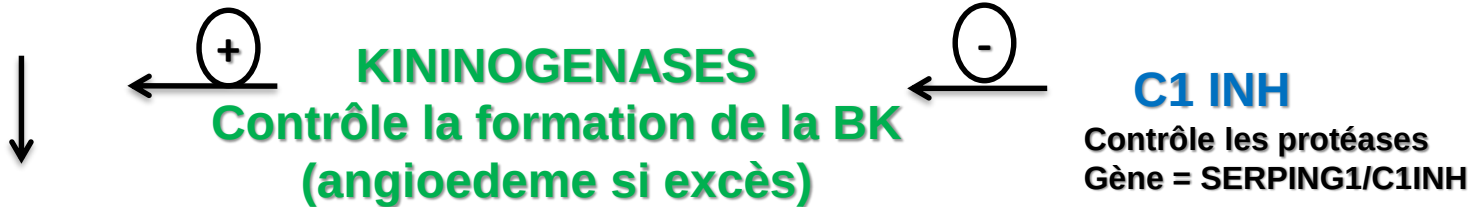
Fuite capillaire avec gonflement des tissus cutanés et sous-muqueux

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 C1 inh 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,...)**

Education thérapeutique des patients



Qu'est-ce que l'urticaire chronique ?

L'urticaire est une **maladie de la peau** et/ou des **muqueuses** qui se manifeste :

1. Soit sous forme de **plaques** « comme des piqûres d'ortie ». Elles **grattent**, donnent l'impression de se déplacer et peuvent atteindre toutes les parties du corps. Individuellement, chaque plaque dure moins de 24h.

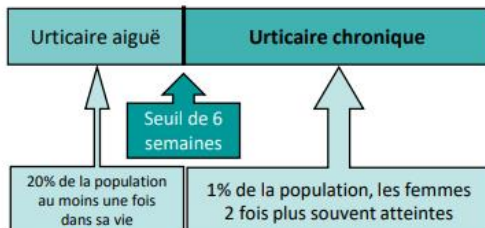


2. Soit sous forme d'**œdèmes** ou « gonflements » transitoires (appelés aussi angioœdèmes). L'œdème n'est **jamais grave**, même s'il atteint le visage. Ils durent moins de 72h.



3. Soit par l'association de plaques et d'œdèmes

Quand les crises **se répètent plusieurs fois** par semaine pendant plus de 6 semaines, c'est une **urticaire chronique**.



CE N'EST PAS UNE ALLERGIE!

Ce que l'on sait

1. Elle est causée par un mastocyte « hyper-excitable »

Dans la peau et les muqueuses, il existe des cellules sentinelles appelées **mastocytes** contenant des réserves d'**histamine**.

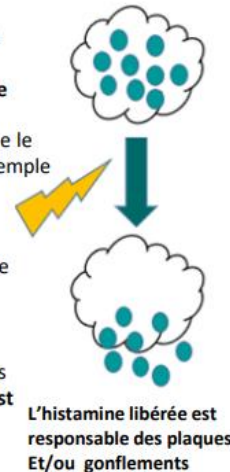
Dans certains cas (terrain atopique, maladie auto-immune par exemple) les mastocytes deviennent « hyper-excitable »

Les plaques et les œdèmes peuvent survenir spontanément :
C'est l'urticaire chronique spontanée

Parfois des facteurs physiques comme le froid, le frottement ou l'effort par exemple déclenchent les symptômes :
C'est l'urticaire inducible

Certains facteurs peuvent aggraver ce phénomène, par exemple :

- le stress
- les infections
- certaines prises médicamenteuses
- certains aliments, **mais aucun n'est interdit**



Certains médicaments peuvent aggraver l'urticaire mais aucun n'est formellement contre-indiqué :

- AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) type ibuprofène (Advil®), Flurbiprofène (Antadys®), kétoprofène (Profénid®), etc.
- Anti-douleurs et sirops anti-tussifs à base d'opiacés (codéine, morphine), etc.

2. Elle impacte la qualité de vie



3. Elle est impressionnante mais jamais dangereuse

Même lorsqu'elle atteint le visage/les lèvres.

Combien de temps l'urticaire chronique va-t-elle durer?

- Il est impossible de prédire sa durée à l'échelle individuelle, mais en moyenne elle dure entre 3 et 5 ans
- Cependant des traitements permettent de contrôler efficacement les symptômes

Consensus Européen 2014

2020

**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

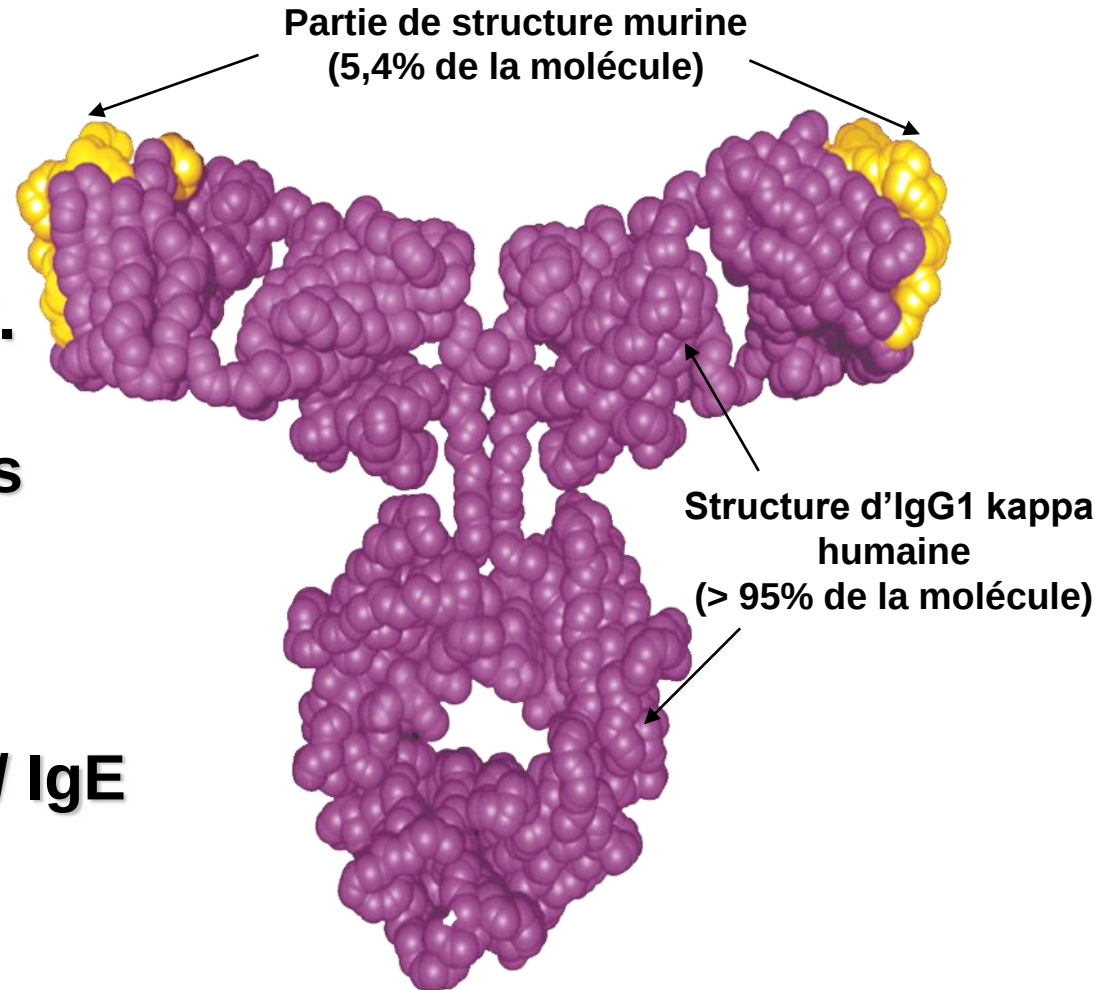
~~ou antagoniste des récepteurs aux leucotriènes~~

**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



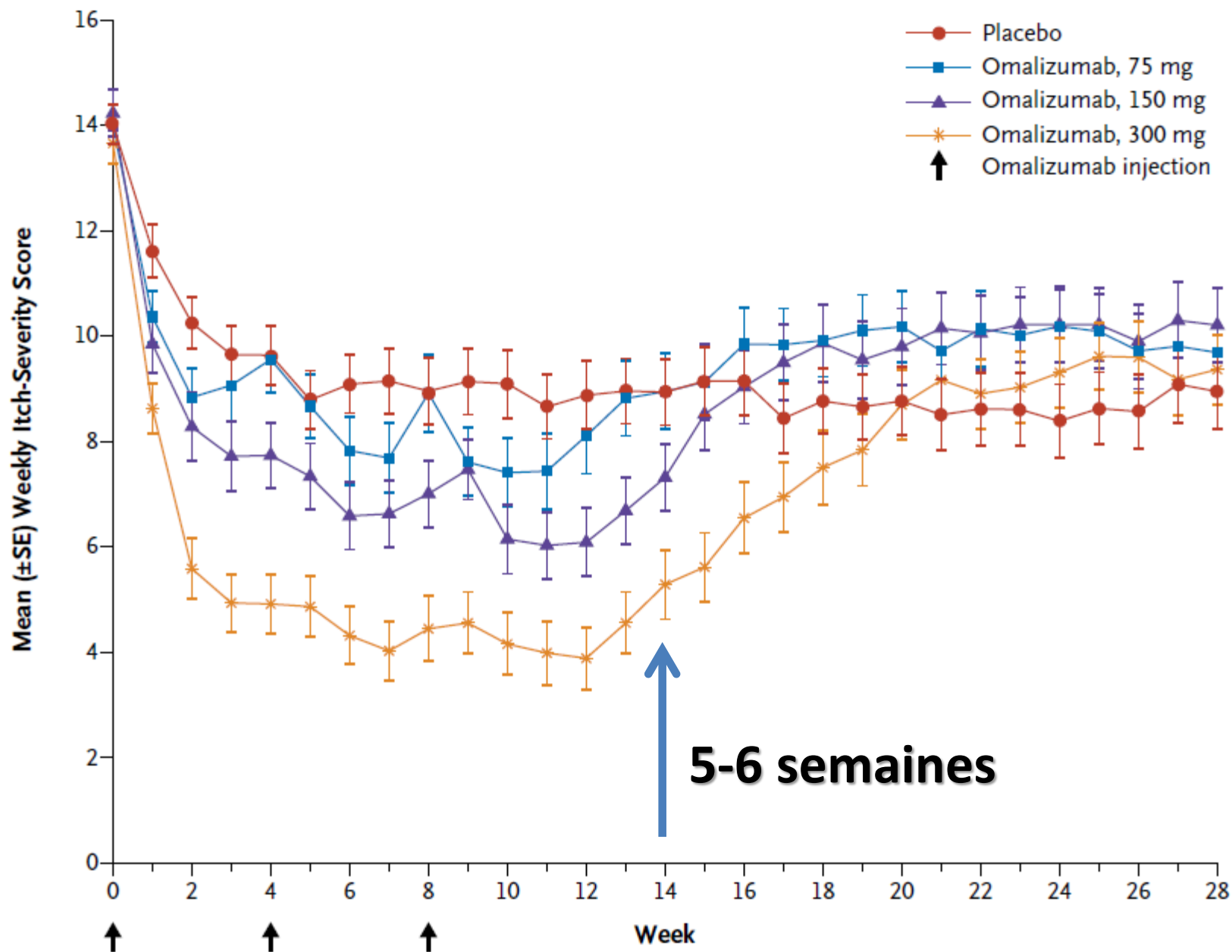
ORIGINAL ARTICLE

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



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

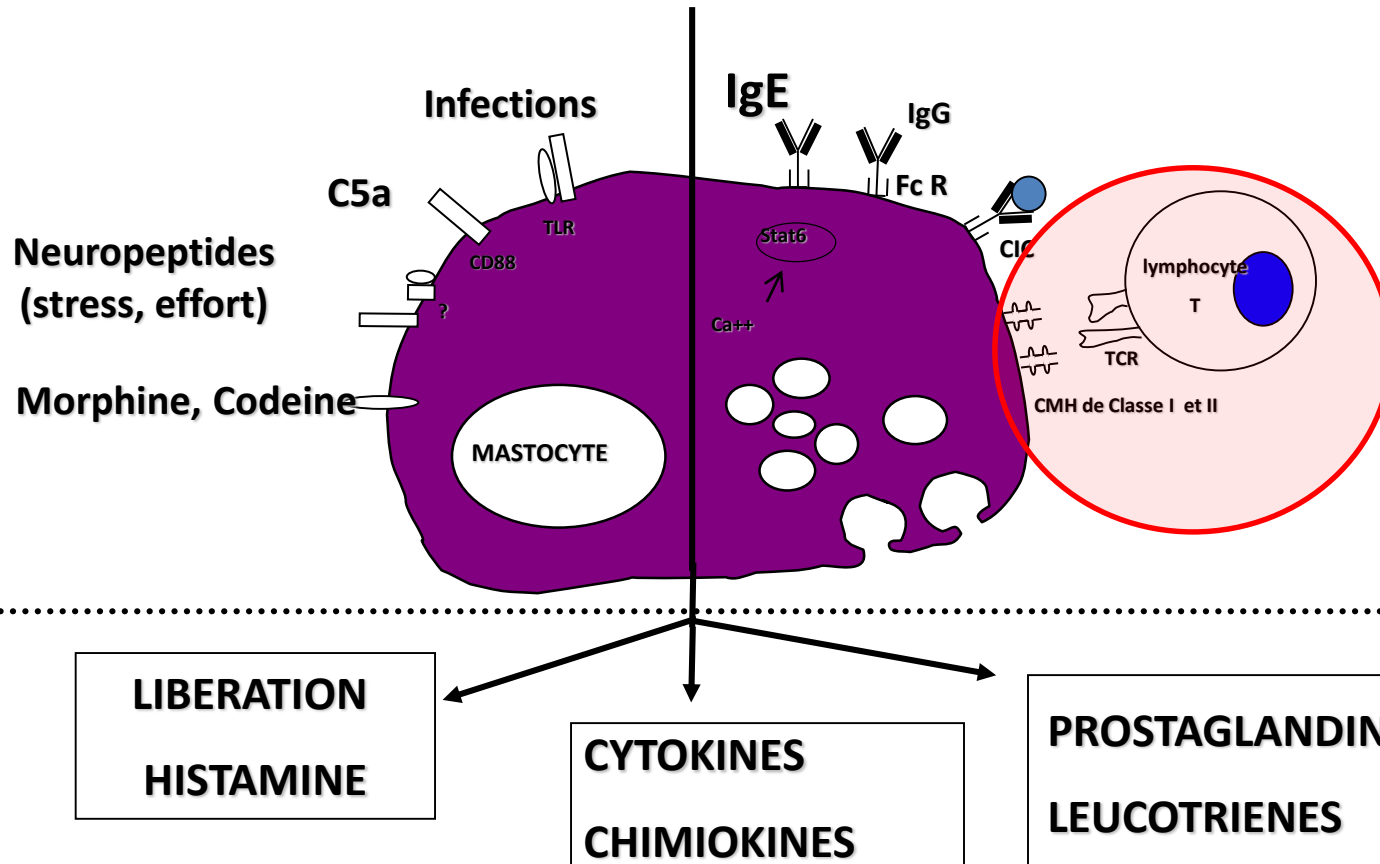
Autres facteurs prédictifs de réponse vs résistance à l'OMZ

- 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^o ligne ou en essais
thérapeutiques)**

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]

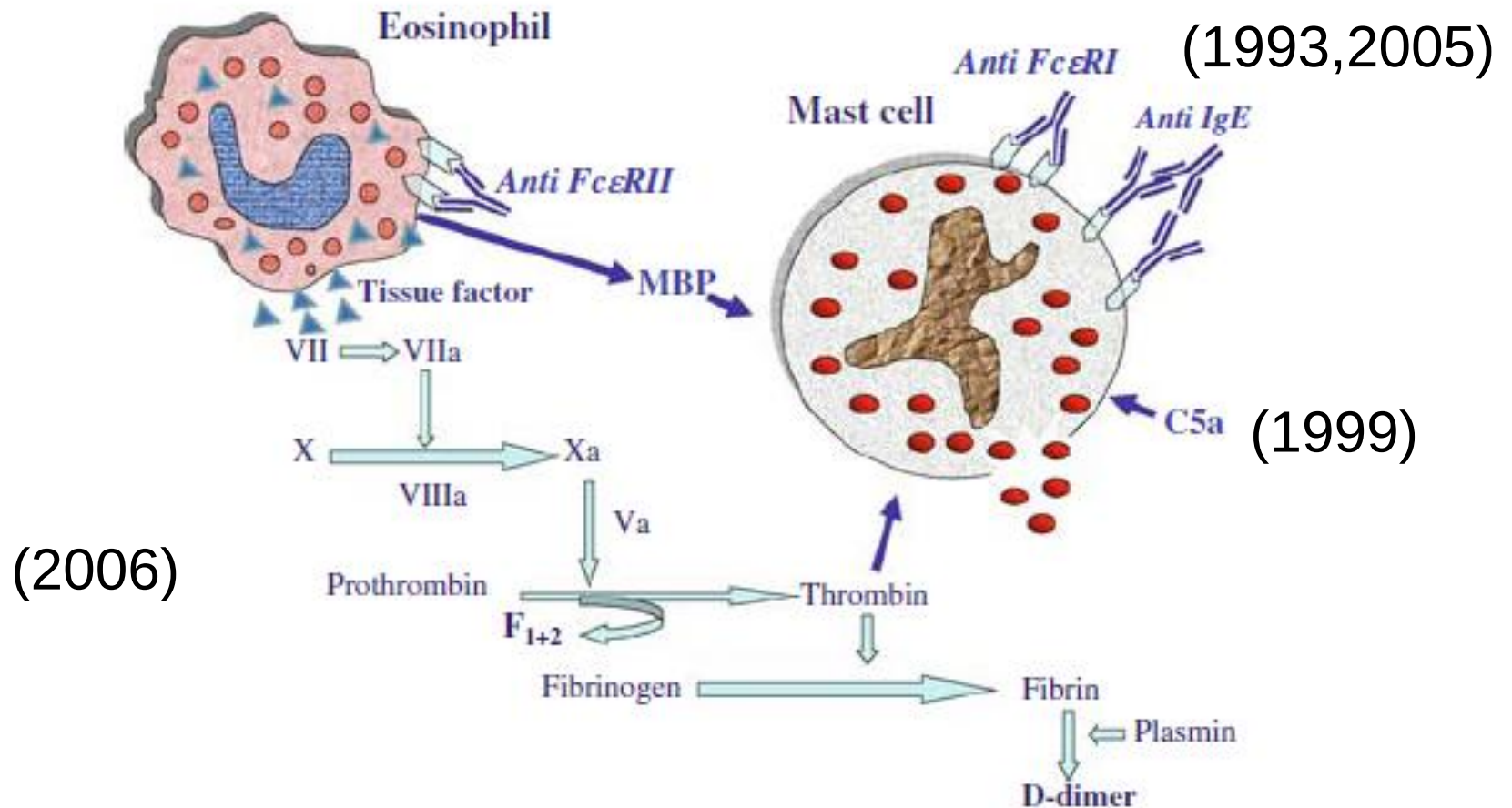
→Intérêt du MTX:

- Peu onéreux
- Souvent prescrit en pratique dermatologique

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

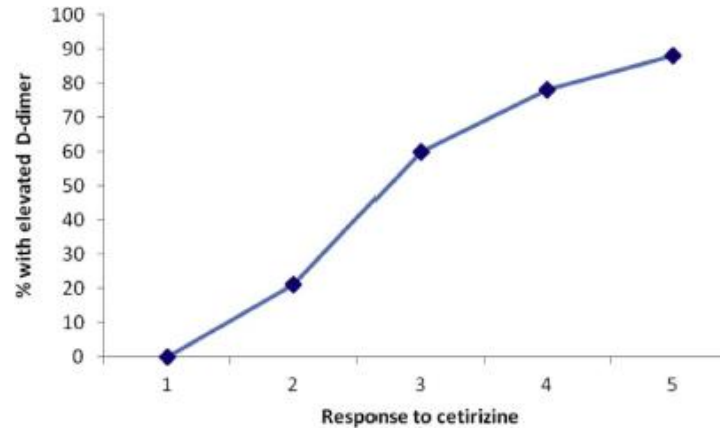
3. Anticoagulants et UC

- 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



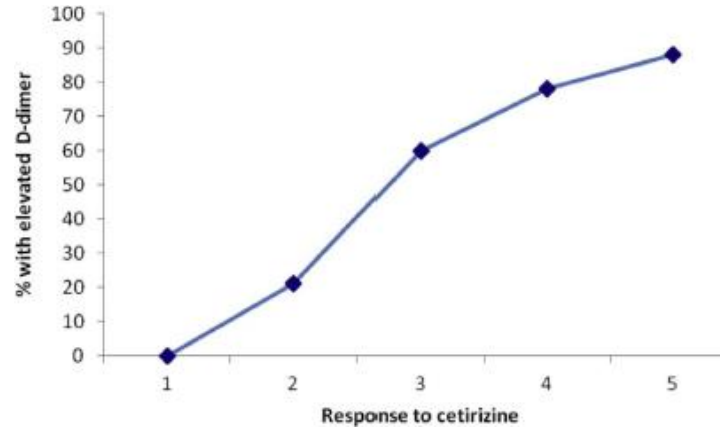
Asero, Allergy 2008, JACI 2013

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®)

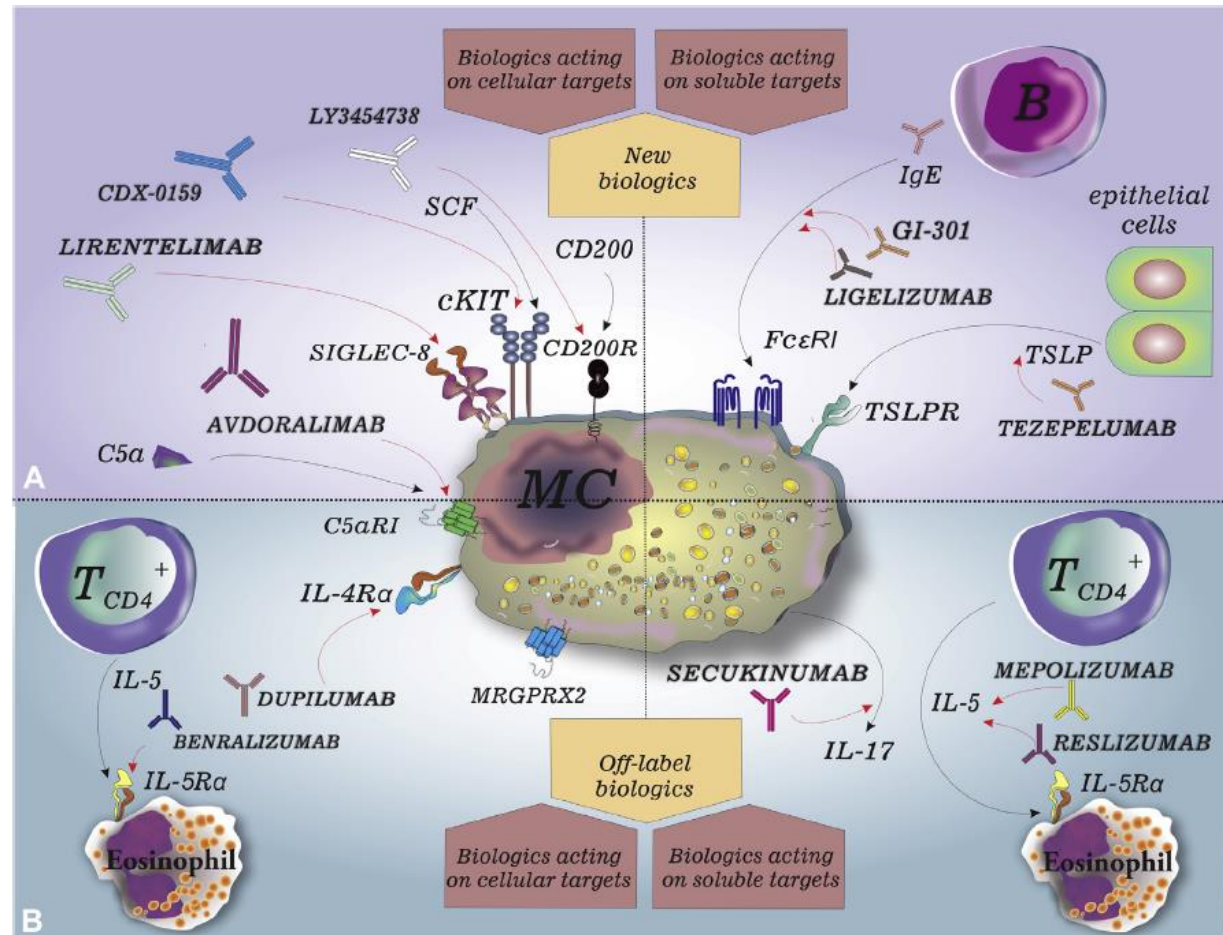
Parslew et al. Clin Exp Allergy 2000
Mahesh et al. Indian J Dermatol Venereol
Leprol 2009

- Pipryridamole (PERSANTINE®)

Khalaf et al. JEADV 2008

→ *Nouvelles voies thérapeutiques qui restent à confirmer*

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



En pratique

1- S'assurer du bon diagnostic

2- Donner les anti H1 de 2^o 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 (30% de corticodépendance)
- 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
- De nouvelles molécules (ITK, MABs) sont en essais avec AMM à venir pour plusieurs d'entre eux : inclure dans les essais cliniques +++

Immunologie Clinique et Allergologie – CHU Lyon Sud



www.allergolyon.fr

Inserm U1111 – CIRI



URCI - LS



Désordres de l'activation mastocytaire

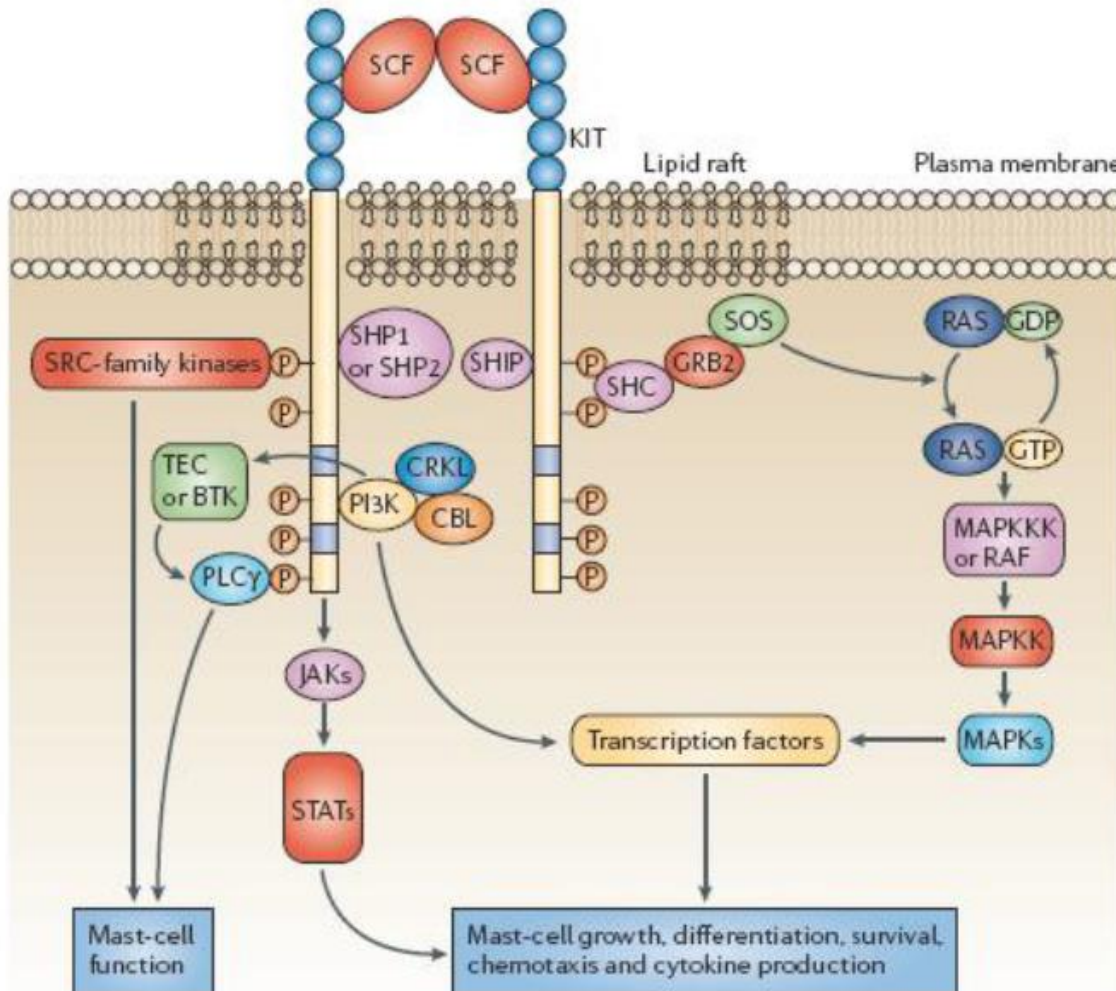
Syndrome d'Activation Mastocytaire
(SAMA) et Mastocytoses

Origine du Mastocyte (MC)

- Précurseur CD34+ commun avec basophile
- Progéniteur mastocytaire recruté 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

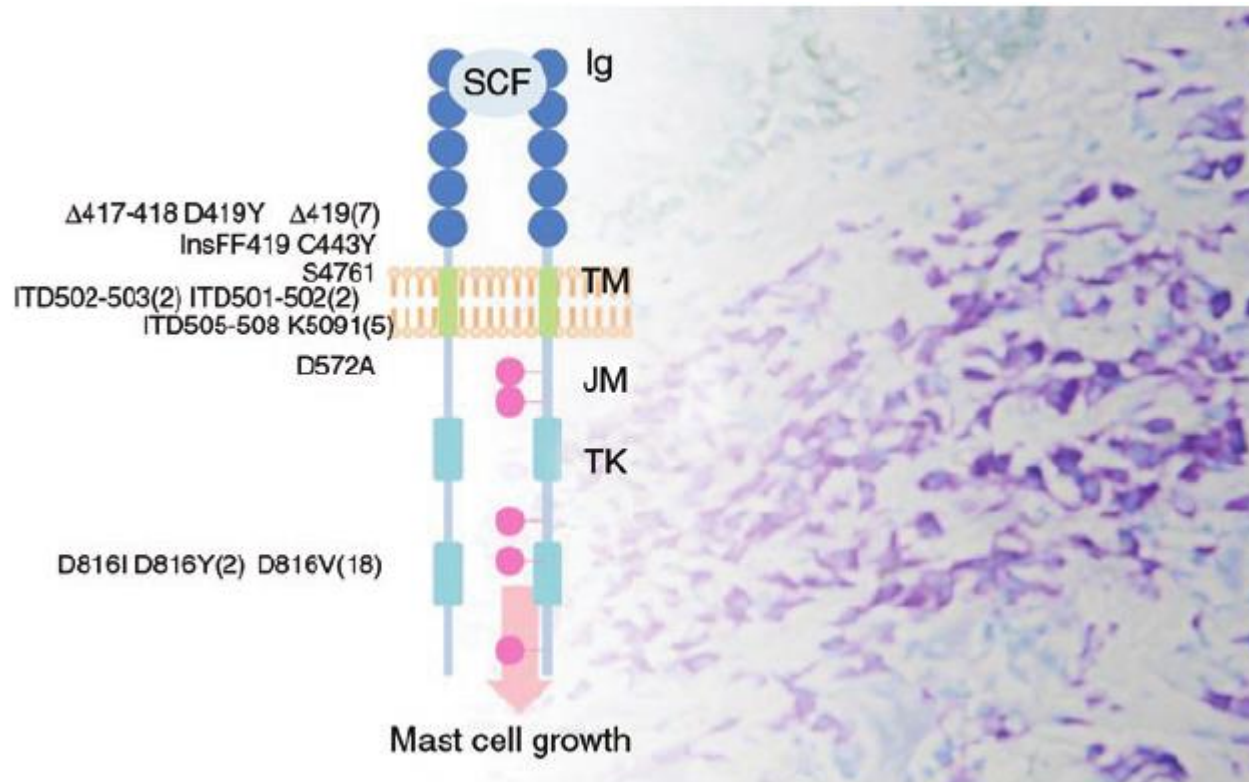
C-Kit = récepteur transmembranaire doué d'activité intrinsèque TK activatrice



Stimulation de C-Kit par SCF :

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

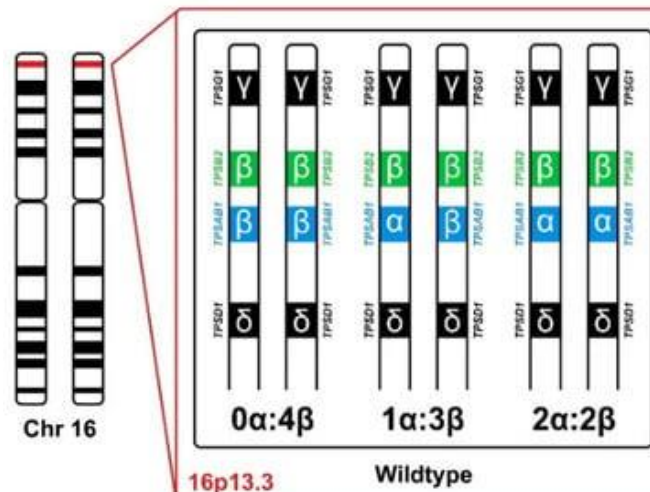
Mutations de C-Kit (90% des mastocytoses)



- 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 : $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$
 - α tryptase : sécrétion continue (reflet de la masse mastocytaire, et augmentée dans α tryptasémie héréditaire par copie (s) supplémentaire (s) du gène TPSAB1) : la majorité de la population a une tryptasémie basale autour de 5 $\mu\text{g/l}$
 - 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 **$0\alpha:4\beta$** , soit **$1\alpha:3\beta$** soit **$2\alpha:2\beta$** .

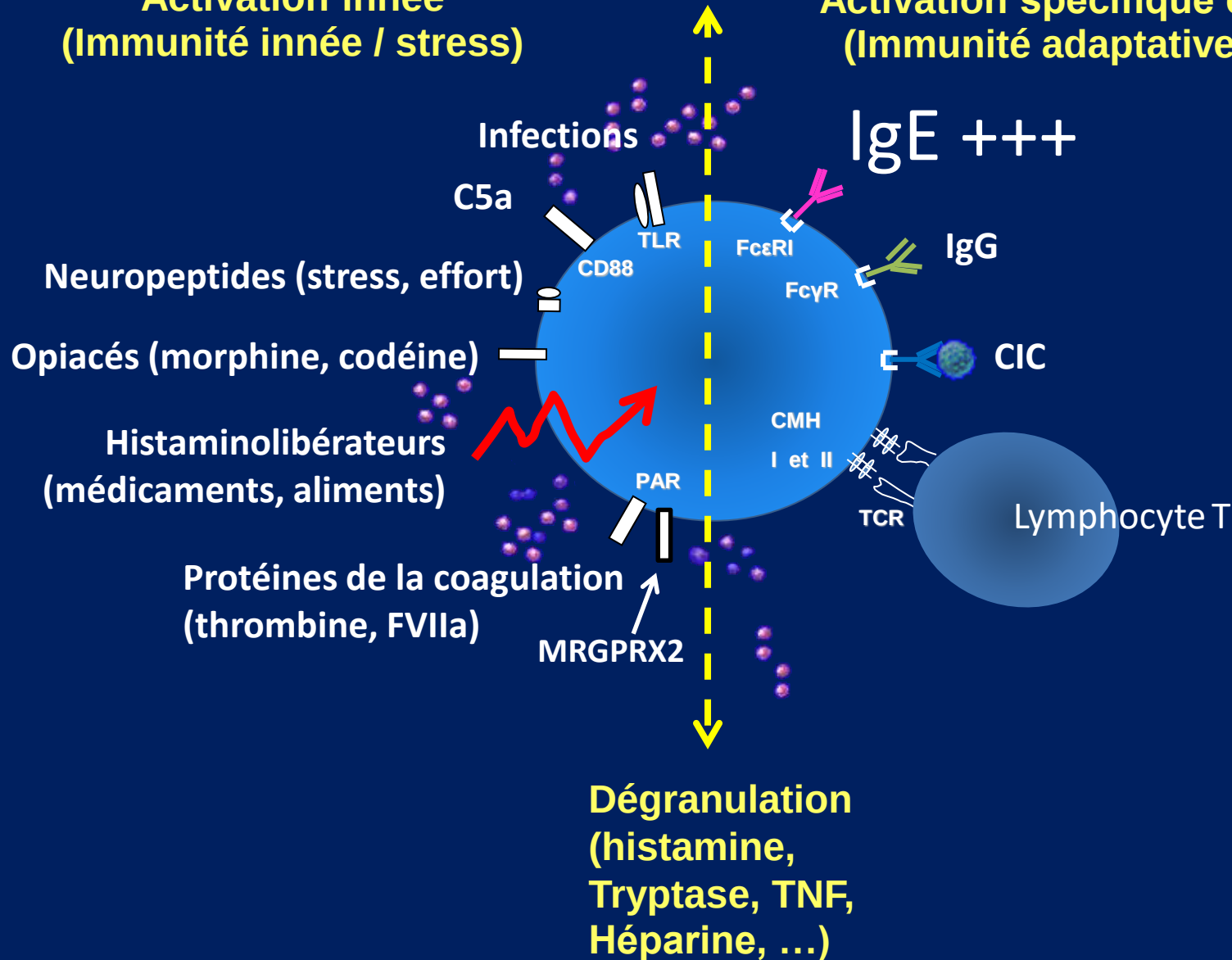


Tryptase

- Production quasi exclusive (99%) par les mastocytes
- 4 isoenzymes : $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$
 - α tryptase : sécrétion continue (reflet de la masse mastocytaire, et augmentée dans α tryptasémie héréditaire par copie (s) supplémentaire (s) du gène TPSAB1) : la majorité de la population a une tryptasémie basale autour de 5 $\mu\text{g/l}$
 - 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 **$0\alpha:4\beta$** , soit **$1\alpha:3\beta$** soit **$2\alpha:2\beta$** .
- 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

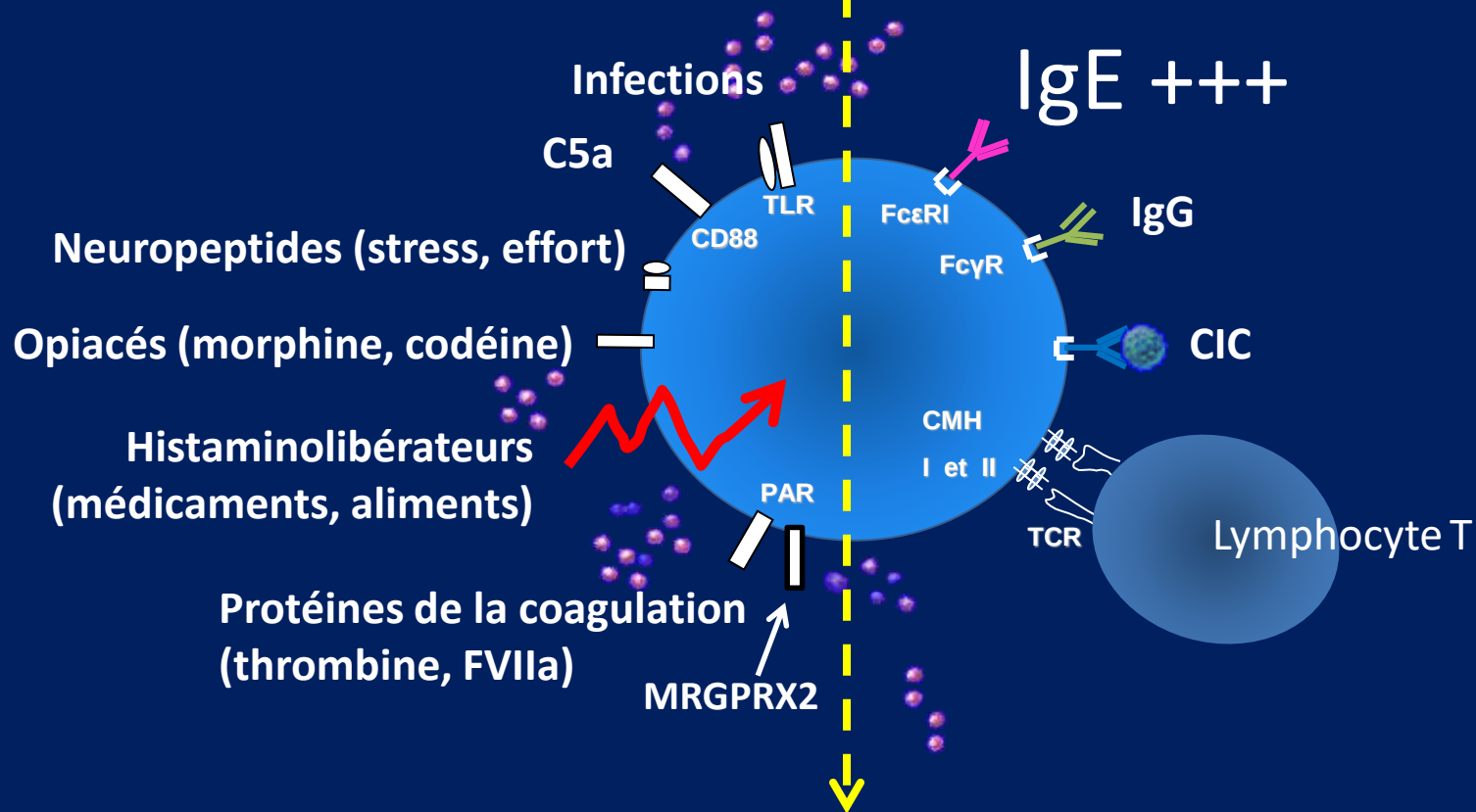
**Activation innée
(Immunité innée / stress)**

**Activation spécifique d'antigènes
(Immunité adaptative / allergie)**



Activation innée
(Immunité innée / stress)

Activation spécifique d'antigènes
(Immunité adaptative / allergie)



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/MI

- 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/MI
- 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/MI)
Ex : Taux basal = 5, taux aigu > 5+1+2 = 8
- SAMA « idiopathique » (diagnostic d'exclusion)

Clinique du SAMA (par analogie avec la mastocytose)

Effets de la dégranulation mastocytaire



Flush



Signe de Darier



(Mastocytose)

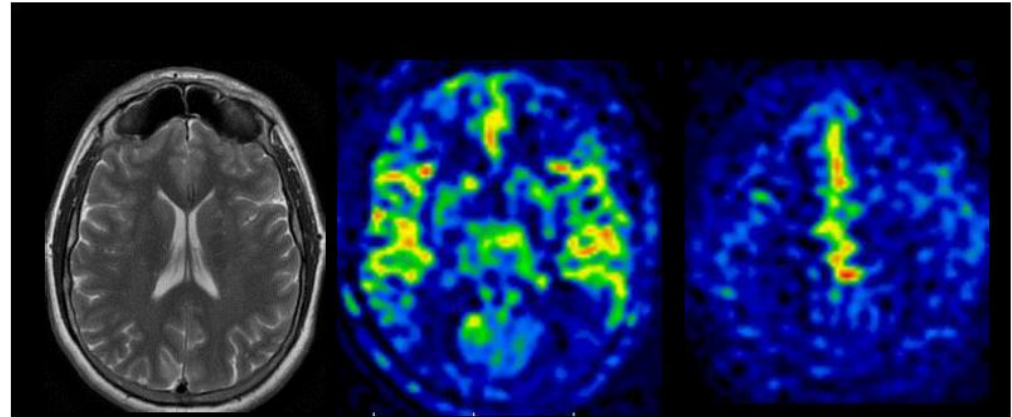
Effets de la dégranulation mastocytaire

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



Effets de la dégranulation mastocytaire

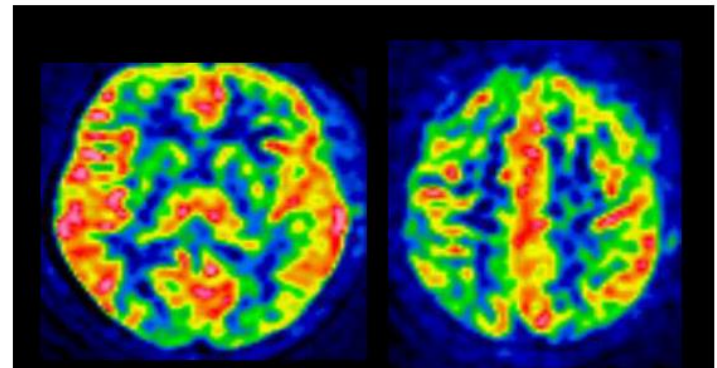
Patient, 53 ans,
↓ Débit sanguin cérébral



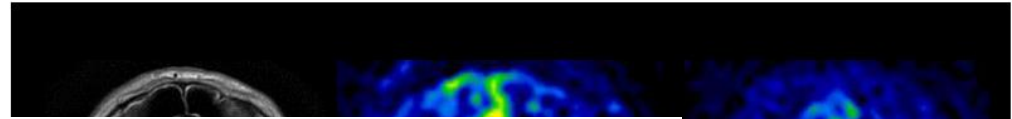
IRM/ASL: artériel spin labelling, mesure du débit sanguin cérébral

**Diminution du
débit artériel cérébral**

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



Effets de la dégranulation mastocytaire (SAMA)



cérébral

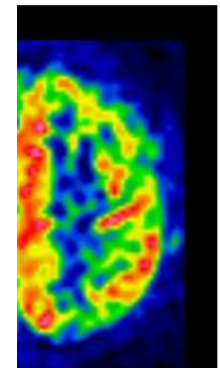


Table 3. Disability by symptom: patients vs. controls.

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		
Erythematous 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		

*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
Erythematous 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
										0.0309	0.0003
										<0.0001	0.0025
										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
- **MAIS LE SEUL SIGNE CLINIQUE SPECIFIQUE DE L'ACTIVATION DU MASTOCYTE EST L'URTICAIRE**

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	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		
Erythematous 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		
								0.0080	<0.0001		
								<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.*

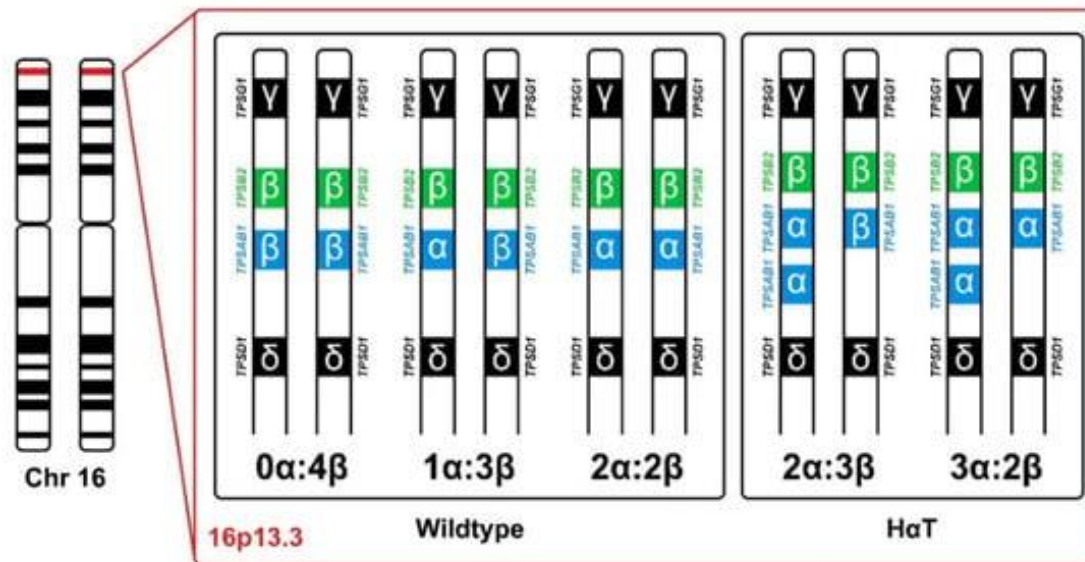
Autres symptômes du SAMA

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

Diagnostic différentiel du SAMMA :
l'alpha-tryptasémie héréditaire

Alpha-Tryptasémie Héréditaire (2016)

- Le gène TPSAB1 code pour α et β 1 tryptase. TPSAB2 code pour β tryptase uniquement.
- 5% de la population = augmentation du nombre de copies de la portion du gène TPSAB1 codant pour α tryptase (AD)
 - Augmentation de la tryptasémie basale** (Monomères pro- α et pro- β)
 - Libération de tetramères de tryptase actifs 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 gène TPSAB1 code pour α et β 1 tryptase. TPSAB2 code pour β tryptase uniquement.
- 5% de la population = augmentation du nombre de copies de la portion du gène TPSAB1 codant pour α tryptase
 - **Augmentation de la tryptasémie basale** (Monomères pro- α et pro- β)
 - **Libération de tetramères de tryptase actifs 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'hyménoptères(RR = 2 chez les ATH).

Traitement du SAMA

Traitements symptomatiques

- Importance de l'observance quotidienne sur le long cours
 - Association anti H1 et anti H2 (ranitidine, famotidine)
 - Cromoglycate de sodium (troubles alimentaires avec diarrhée, efficacité souvent après plusieurs semaines de traitement)
 - Montelukast
 - CBD médical (100 mg à 200 mg X 3 par jour)
 - Déclaration en ALD pour permettre la prise en charge des médicaments en PMR (cromoglycate, CBD, parfois famotidine)

Place des autres traitements dans le SAMA primaire et secondaire

- **Education thérapeutique ++++**
- **Identifier les facteurs classiquement associés aux poussées :**
 - « Stress » au sens large (microbien, chimique, physique, psychologique,...)
 - Médicaments : AINS, et stimulants de MRGPRX2 (quinolone et vanco, curares)
- **Trousse d'urgence systématique** (SAMA = par définition toujours au moins un grade 2 de l'anaphylaxie) 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

Inserm U1111 – CIRI



URCI - LS

