



HAL
open science

Urticaire chronique spontanée traitée par Omalizumab : traitement personnalisé dans une file active française de 64 patients entre 2013 et 2016

Catherine Desbleds-Mansard

► To cite this version:

Catherine Desbleds-Mansard. Urticaire chronique spontanée traitée par Omalizumab : traitement personnalisé dans une file active française de 64 patients entre 2013 et 2016. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01812473

HAL Id: dumas-01812473

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01812473>

Submitted on 11 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

**Urticaire chronique spontanée traitée par Omalizumab :
Traitement personnalisé dans une file active française
de 64 patients entre 2013 et 2016**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

DESBLEDS MANSARD Catherine

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE*

Le : 25 mars 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Madame le Professeur LECCIA Marie-Thérèse

Membres

Mme le Docteur Isabelle BOCCON GIBOD

Mme le Docteur Pauline PRALONG

Mme le Professeur Julie CHARLES

Directrice de thèse : Mme le Professeur Laurence BOUILLET

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|--------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| PU-PH | APEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie générale |
| PU-PH | BALOSSO Jacques | Radiothérapie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| PU-PH | BARRET Luc | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Agents infectieux |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| MCU-PH | BOUZAT Pierre | Réanimation |
| PU-PH | BRAMBILLA Christian | Pneumologie |
| PU-PH | BRAMBILLA Elisabeth | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| MCU-PH | CALLANAN-WILSON Mary | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | CARPENTIER Françoise | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |
| PU-PH | CHARLES Julie | Dermatologie |

25/03/2016

| | | |
|--------|-------------------------|---|
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophthalmologie |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COHEN Olivier | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PU-PH | CURE Hervé | Oncologie |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| PU-PH | DECAENS Thomas | Gastro-entérologie, Hépatologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| MCU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique et procréation |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAGRET Daniel | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | Chirurgie générale |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaétan | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| PU-PH | GUEBRE-EGZIABHER Fitsum | Néphrologie |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique |
| PU-PH | HAINAUT Pierre | Biochimie, biologie moléculaire |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Génétique et procréation |
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-PH | JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| PU-PH | JUVIN Robert | Rhumatologie |
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| PU-PH | KRACK Paul | Neurologie |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |

| | | |
|--------|--------------------------------------|---|
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie ; Eco. de la Santé |
| PU-PH | LANTUEJOU Sylvie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | LAPORTE François | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARRAT Sylvie | Bactériologie, virologie |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| PU-PH | LEROUX Dominique | Génétique |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | LETOUBLON Christian | Chirurgie générale |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| MCU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| PU-PH | MACHECOURT Jacques | Cardiologie |
| PU-PH | MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie, transfusion |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | MCLEER Anne | Cytologie et histologie |
| PU-PH | MERLOZ Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie - virologie |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBLOT Denis | Pneumologie |
| MCU-PH | MOUCHET Patrick | Physiologie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| PU-PH | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hémato - transfusion |
| PU-PH | PASSAGLIA Jean-Guy | Anatomie |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POIGNARD Pascal | Virologie |
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie |

| | | |
|--------|------------------------|---|
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | PONS Jean-Claude | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | RAMBEAUD Jacques | Urologie |
| MCU-PH | RAY Pierre | Génétique |
| PU-PH | REYT Émile | Oto-rhino-laryngologie |
| MCU-PH | RIALLE Vincent | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | ROMANET J. Paul | Ophthalmologie |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie |
| PU-PH | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie Cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCHWEBEL-CANALI Carole | Réanimation médicale |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TERZI Nicolas | Réanimation |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH | ZARSKI Jean-Pierre | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

Remerciements

A Mme Le Professeur Leccia, merci pour votre bienveillance et votre soutien de tous les moments, je suis fière que vous présidiez mon Jury de thèse

A Mme Le Professeur Bouillet, merci de m'avoir accueillie en médecine interne (sans me demander mon âge), pour ton soutien permanent, ta très grande disponibilité, ta confiance et ton enthousiasme quotidien. Merci d'avoir dirigé ce travail.

A Mme le Professeur Charles, merci d'avoir partagé avec moi l'univers de la dermatologie, de la cancérologie, tous ces moments forts que je ne pourrai oublier. Merci de faire partie de mon Jury.

A Mme le Docteur Isabelle Boccon-Gibod, merci pour ta gentillesse, m'avoir fait partager tout ton savoir sur les œdèmes, sur l'urticaire, sur les présentations orales, les résumés ...la liste est trop longue. Merci de faire partie de mon Jury.

A Mme le Docteur Pauline Pralong, merci de m'avoir ouvert l'esprit sur l'urticaire chronique avec le point de vue du dermatologue. Merci de faire partie de mon Jury.

A tous les médecins, qui m'ont accueillie dans les différents services pendant mes stages et appris ce que je sais un peu plus maintenant. Un petit message pour la réanimation médicale, merci pour votre patience pour les VVC, PA...et lors des transmissions. Merci aux Dr Bosseray et Colombe d'avoir accompagné mes premiers pas...avec bienveillance.

A toutes les cadres, infirmières, infirmiers, ASH, AS des différents services, merci pour votre accueil,

25/03/2016

A mes co-internes avec qui nous avons partagés tous ces moments.

A Nelly Carrat, merci de m'avoir fait découvrir ton univers de l'éducation thérapeutique, mais surtout merci pour ton aide dans tous les moments, toutes ces consultations passées ensemble et celles à venir, je l'espère.

A Ana Maria Carrillo, merci pour ton rayon de soleil quotidien, au secrétariat du CREAK, pour nos patients, pour nous.

A toutes les secrétaires, un grand merci pour votre patience. Suzanne, merci de m'avoir donné le 1^{er} RDV avec Laurence.

A tous mes patients, merci, nous avons partagés ces 3 ans ensemble, avec vous j'apprends tous les jours.

A l'association de patients, l'AFSAM, merci de tout ce que vous faites pour tous les patients et pour votre présence à nos côtés pour faire avancer la connaissance de la maladie.

25/03/2016

A Marie-Amélie, Camille et Titouan

A Frédéric

Avec tout mon amour

A Collette, Alain, Patrick, Marc Nathalie, Anthony

Sans vous et votre soutien, tout cela n'aurait pas été possible

A mes parents

Merci de m'avoir transmis le virus de la médecine

25/03/2016

**Urticaire chronique spontanée traitée par Omalizumab :
Traitement personnalisé dans une file active française
de 64 patients patients entre 2013 et 2016**

Résumé

Introduction : L'Omalizumab a montré dans les études cliniques son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée sévère. La posologie AMM est de 300 mg toutes les 4 semaines. Les données de vie réelles sont peu nombreuses. Notre objectif est d'évaluer la faisabilité et l'intérêt d'un traitement personnalisé par Omalizumab chez les patients suivis au CHU de Grenoble.

Méthodes : Analyse rétrospective monocentrique (CHU Grenoble) d'une cohorte française de patients UCS résistants aux anti-histaminiques à quadruple dose traités par Omalizumab de mai 2013 à mars 2016. La qualité avec le délai de réponse, la durée du traitement et la tolérance à l'Omalizumab ont été analysés. L'efficacité du traitement a été évaluée à partir des données cliniques : réponse au traitement (scores Cu-QoL, AE-QoL, UCT, AAS28 et UAS7) et l'intervalle entre 2 injections a été individualisé.

Résultats : 64 patients (53 femmes) de 16 à 89 ans atteints d'UCS sévère ont été suivis sur 36 mois. 81% des patients présentent des angioœdèmes associés à l'urticaire superficielle. La durée de la maladie variait de 6 mois à 36 ans. 92% des patients traités par Omalizumab ont une réponse complète à 6 mois dont 60% dès la seconde injection, 6% une réponse partielle. La réponse complète a été initialement définie par une amélioration de la qualité de vie > 80% puis par UAS7 =0 et AAS=0. La durée du traitement par Omalizumab a été de 2 à 38 mois (18 mois en moyenne). L'intervalle entre 2 injections varie de 2 à 16 semaines. Aucun arrêt de l'Omalizumab n'a été lié aux effets secondaires.

25/03/2016

Un seul patient a arrêté sans avis médical son traitement sans récidence avec 1 an de recul.
37% des patients ont présenté des évènements indésirables non sévères régressant pour la plus part au cours du temps spontanément.

14% des patients ont présenté une poussée d'UCS après la première injection. Les facteurs de bonne réponse au traitement étaient l'absence de corticothérapie avant la mise en place de l'Omalizumab, l'absence d'angioédèmes isolé et une courte ancienneté de la maladie.

Conclusion : En vie réelle, sur 64 patients, la gestion individualisée de l'intervalle de traitement par Omalizumab a permis d'obtenir un taux de de réponse supérieure aux essais cliniques avec une nette amélioration de la qualité de vie.

25/03/2016

**Chronic Spontaneous Urticaria treated with Omalizumab: personalized treatment
for a cohort of 64 patients between 2013 and 2016.**

Abstract:

Introduction: In clinical studies, efficacy and tolerance of Omalizumab to treat severe forms of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU), has been well established. The licensed dose is 300 mg every 4 weeks. Yet few data extracted from real life analysis exist. Our goal is to assess feasibility and relevance of such personalized Omalizumab treatments, for patients with severe CSU, followed in Grenoble Alpes University Hospital.

Methods: A retrospective, monocentric study (Grenoble Alpes University Hospital) of a French Cohort of patients with CSU resistant to fourthfold dose of anti-histamins treated with Omalizumab between May 2013 and January 2016. Our analysis aimed to evaluate the quality and delay of treatment responses, treatment duration and patients' tolerance to Omalizumab. Treatment efficacy was measured from clinical data: response to the treatment (scores Cu-QoL, AE-QoL, UCT, AAS28 et UAS7) and the interval between 2 injections was individually tailored.

Results: 64 patients (including 51 women), aged between 16 and 89, suffering from severe CSU, were cared for over a period of 36 months. 81% of these patients developed angioedema because of superficial urticaria. The disease's average length fluctuated between 6 months to 36 years. 92% of patients taking Omalizumab completely responded to the treatment after 6 months, 60% after the second injection, 6% partially responded. A complete response is defined as an upgrade in quality of life above 80 %, followed by UAS=0 and AAS=0. On average, the Omalizumab intake lasted between 2 and 38 months.

25/03/2016

In terms of time interval between two injections, it fluctuated between 2 and 16 weeks. It was decided to put a halt to the treatment in cases for which patients did not respond after 6 months. Verdicts to stop Omalizumab were never a result of secondary symptoms. Only one patient stopped his own treatment without consulting medical advice, and had not relapsed a year later. 37% of patients showed non-severe adverse events which disappeared after several injections.

Conclusion: In real life, out of 64 patients, individual and personalized treatment intervals when prescribing Omalizumab, allowed for a response rate far superior to clinical tests, with a clear progress with regard to patients' quality of life.

25/03/2016

Table des matières

Table des matières

| | |
|--|------------------------------------|
| RESUME | 9 |
| ABSTRACT : | ERREUR ! SIGNET NON DEFINI. |
| TABLE DES MATIERES | 13 |
| INTRODUCTION | 16 |
| L'URTICAIRE CHRONIQUE SPONTANEE | 16 |
| LES TRAITEMENTS | 18 |
| L'OMALIZUMAB | 18 |
| POPULATION ET METHODES | 21 |
| POPULATION | 21 |
| DEFINITION DU PATIENT SEVERE : | 21 |
| EVALUATION INITIALE DE LA MALADIE : | 22 |
| L'ACTIVITE DE LA MALADIE | 22 |
| L'ALTERATION DE LA QUALITE DE VIE : | 23 |
| LE CONTROLE DE LA MALADIE | 24 |
| EVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT: | 24 |
| EVALUATION DE LA DUREE DU TRAITEMENT : | 24 |
| RECUEIL DES DONNEES | 26 |
| STATISTIQUES..... | 26 |
| DESCRIPTION DE LA POPULATION : | 27 |
| DUREE DE LA MALADIE : | 27 |
| DELAI AVANT PRISE EN CHARGE PAR OMALIZUMAB : | 28 |
| TRAITEMENTS ANTERIEURS | 28 |
| PARAMETRES BIOLOGIQUES | 30 |
| DUREE DU TRAITEMENT : | 30 |
| DELAI ENTRE DEUX INJECTIONS : | 31 |
| REPONSES AU TRAITEMENT: | 31 |
| IDENTIFICATION DE TYPES DE REPONDEURS : | 32 |
| LES BONS REPONDEURS : | 33 |
| REPONDEUR PARTIEL A BONNE REPONSE TEMPORAIRE | 33 |
| REPONDEUR PARTIEL A REPONSE MEDIOCRE TOUT AU LONG DE L'INTERCURE..... | 33 |
| LES NON REPONDEURS : | 35 |
| EFFETS SECONDAIRES : | 36 |
| GESTION DES EFFETS SECONDAIRES : | 36 |
| DISCUSSION | 39 |
| FUTUR | 46 |

25/03/2016

| | |
|--|------------------|
| <u>EDUCATION THERAPEUTIQUE.....</u> | <u>47</u> |
| <u>BIBLIOGRAPHIE.....</u> | <u>49</u> |
| <u>TABLEAUX ET FIGURES:.....</u> | <u>52</u> |
| <u>ANNEXE 1 : SCORE UAS7</u> | <u>58</u> |
| <u>ANNEXE 2 : SCORE AAS.....</u> | <u>59</u> |
| <u>ANNEXE 3 : SCORE CU-QUOL.....</u> | <u>60</u> |
| <u>ANNEXE 4 : SCORE AA-QUOL</u> | <u>62</u> |
| <u>ANNEXE 5 : SCORE UCT.....</u> | <u>64</u> |

25/03/2016

Liste des tableaux :

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Différents traitements avant l'Omalizumab..... | 52 |
| Tableau 2 : Caractéristiques de la population | 53 |
| Tableau 3 : Type d'urticaire | 55 |
| Tableau 4 : Intercure actuelle en fonction de la réponse initiale | 56 |
| Tableau 5 : Effets secondaires..... | 57 |

Liste des Figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Altération de la qualité de vie extrait de http://www.journee-urticaire.fr/ _____ | 17 |
| Figure 2 : Omalizumab, anti IgE; source : Novartis _____ | 19 |
| Figure 3 : Ancienneté de l'UCS _____ | 28 |
| Figure 4 : Durée de la maladie _____ | 28 |
| Figure 5: Prise de poids _____ | 38 |
| Figure 6 : Prise en charge des bons répondeurs _____ | 41 |
| Figure 7 : Intercure des patients à réponses immédiates _____ | 41 |
| Figure 8 : Prise en charge des patients avec bonne réponse initiale _____ | 43 |

25/03/2016

Introduction

L'Urticaire chronique spontanée

Il s'agit d'une pathologie fréquente, plusieurs études estiment que plus de 5 millions de personnes en Europe souffrent d'Urticaire Chronique, et globalement 1% de la population globale serait atteinte d'UCS. Elle affecte plus particulièrement les patients entre 20 et 40 ans. Sa durée est de moins de 1 an pour la majorité des patients. Mais dure en moyenne entre 3 et 5 ans et peut durer plus de 50 ans chez certains patients [1].

L'urticaire peut être superficielle avec la présence de plaques cutanées érythémateuses, prurigineuses, fugaces, migratrices et profondes avec des angioœdèmes couleur peau, non inflammatoires, fugaces et migrants. L'urticaire chronique est une urticaire qui perdure plus de 6 semaines. Elle peut être spontanée, sans facteur déclenchant retrouvé, et nous parlerons d'urticaire chronique spontanée (UCS). Cette urticaire peut être favorisée par les infections, la prise de certains médicaments, certains aliments comme décrit dans la plus récente des revues sur l'épidémiologie, les facteurs favorisants et prédictifs[2]. Mais aucune cause physique n'est retrouvée. L'urticaire chronique inducible est déclenchée par des éléments physiques environnementaux comme la chaleur, le soleil, le froid, la pression ou par des mécanismes comme l'exercice physique.

Cette pathologie ne met pas le pronostic vital des patients en jeu, y compris dans le contexte d'angioœdèmes situés au-dessus des épaules qui ne sont jamais asphyxiants.

Par contre, ces patients présentent une importante altération de la qualité de vie. L'étude de Lewis de 2004 [3] montre à l'aide du DLQI (Dermatology Life Quality Index) que la qualité de vie est plus altérée chez les patients souffrant d'UCS que chez des patients souffrant de

25/03/2016

psoriasis. Les patients peuvent être en situation de handicap professionnel et/ou en isolement personnel dans les atteintes les plus sévères. Cette pathologie engendre d'important coûts médicaux directs mais aussi des coûts indirects par les arrêts de travail et par la diminution des performances au travail [4]. L'impact de cette maladie touche l'ensemble des aspects de la vie de part des symptômes qui, le plus souvent, ne se voient pas tels que la fatigue, des troubles du sommeil, des troubles de l'attention, de la concentration et l'irritabilité.

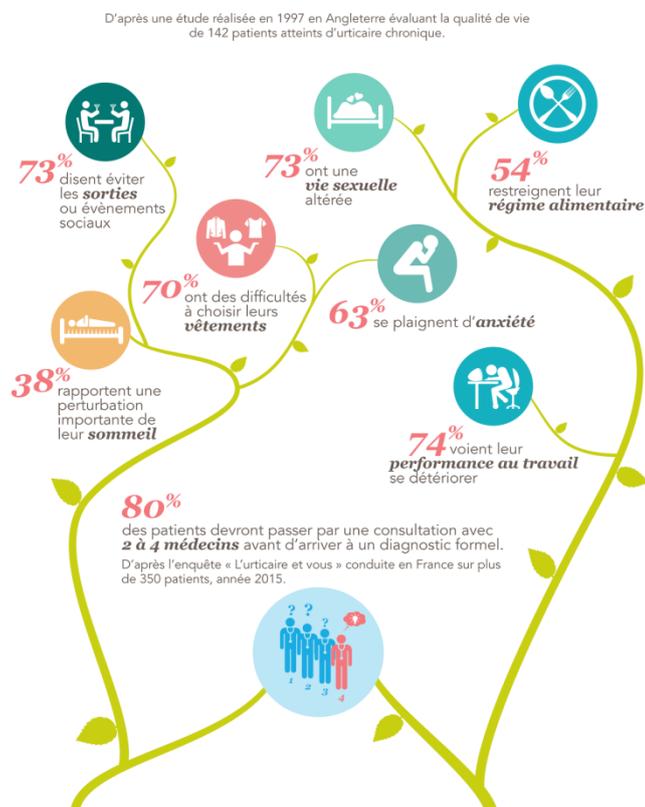


Figure 1 : Altération de la qualité de vie extrait de <http://www.journee-urticaire.fr/>

25/03/2016

Les traitements

Les recommandations internationales de Berlin de prise en charge de l'UCS ont été revues en 2013 et sont décrites dans The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2013 revision and update[5] .

L'algorithme préconisé est en 3 lignes de traitements :

- La 1^{ère} ligne de traitement : un anti histaminique H1 de nouvelle génération (levoceterizine, desloratadine...) à la posologie AMM de 1cp/j pendant 2 à 4 semaines
- la 2^{ème} ligne de traitement : maintien de l'anti histaminique H1 de nouvelle génération mais augmentation de la posologie jusqu'à 4cp/j pendant 4 semaines
- la 3^{ème} ligne : ajout de l'Omalizumab ou de la ciclosporine ou du Montelukast et préconise les corticoïdes en cures courtes dans les exacerbations.

Tous ces traitements sont des traitements suspensifs des symptômes de la maladie. Il n'existe pas de traitement curateur. L'objectif de ces traitements est la rémission complète des symptômes.

L'omalizumab

L'Omalizumab est un nouvel anticorps monoclonal humanisé recombinant (obtenu par génie génétique) qui se lie de façon sélective à l'immunoglobuline E humaine (IgE) pour la bloquer. Il s'agit d'une IgG1 kappa qui contient des régions charpentes humaines et les

régions CDR (régions déterminant la complémentarité) d'un anticorps murin humanisé qui se fixe à l'IgE.

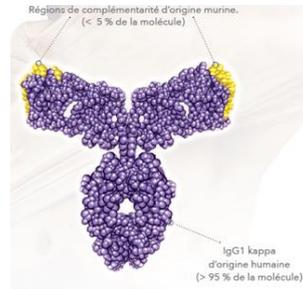


Figure 2 : Omalizumab, anti IgE; source : Novartis

Il est produit par une culture en suspension de cellules de mammifères (ovaires de hamsters chinois) dans un milieu nutritif contenant de la gentamicine, un antibiotique. La gentamicine n'est pas décelable dans le produit final.

L'Omalizumab se lie aux IgE et abaisse les concentrations d'IgE libres. Il survient ensuite une régulation négative des récepteurs de l'IgE (FceRI) se trouvant à la surface des cellules. Le mécanisme par lequel ces effets exercés par l'Omalizumab parviennent à atténuer les symptômes d'UCS est encore mal connu dans un contexte où il n'y a pas de lien avec le dosage sérique d'IgE et que les réponses à l'Omalizumab peuvent être constatées dans les premières heures post-injection. Chang en 2014 [6] présentent plusieurs mécanismes d'actions concomitants tels que :

- l'augmentation du seuil de dégranulation des mastocytes et basophiles
- réduire le taux d'IgE qui peuvent causer la dégranulation
- réduire la production de médiateurs pro-inflammatoires

25/03/2016

Plusieurs études montrent l'efficacité de l'Omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée résistante aux anti-histaminiques avec une réponse rapide et soutenue avec un bon contrôle des symptômes. Les études ASTERIA et GLACIAL [7] montrent l'efficacité et l'innocuité de l'Omalizumab sur 12 semaines avec une dose de 150 puis 300mg toutes les 4 semaines avec une rémission complète des symptômes pour 35 à 45% des patients.

Depuis, plusieurs études « en vie réelle » ont été publiées avec :

- Kaplan et al. en 2008 avec une réponse complète pour 58% [8] ,
- Maurer et al. en 2011 avec 64% de réponse complète [9],
- Labrador et al. en 2013 sur 110 patients avec 82% de réponses [10]
- Metz et al. en 2014 sur 51 patients 75% de rémissions complètes [11]

Elles montrent des résultats supérieurs en efficacité sur les symptômes et sur la qualité de vie. Ces résultats sont présentés avec différentes doses et différents délais entre 2 injections (150, 300, 450mg) toutes les 2, 4 semaines voir plus sans préconisation sur les modalités de modifications de doses (actuellement hors AMM).

Une des questions en suspens est l'arrêt du traitement. L'étude de Metz et al de 2014 [12] montre l'efficacité sur 25 patients de l'Omalizumab en cas de traitement intermittent.

Ce travail de thèse est rétrospectif mais s'est inscrit dans une démarche initialement de soins courants. Les résultats d'efficacité de l'Omalizumab ne sont plus à prouver. Nous avons cherché à comprendre l'effet des modifications de doses et de délai entre 2 injections et de voir si nous pouvions présenter une proposition de prise en charge permettant d'obtenir une meilleure efficacité de l'Omalizumab.

25/03/2016

Population et méthodes

Population

Il s'agit d'une analyse rétrospective monocentrique menée au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (CHU). Tous les patients sont issus d'une cohorte française de patients UCS résistants aux antihistaminiques à quadruple dose traités par Omalizumab de mai 2013 à mars 2016.

L'Omalizumab a été réservé à nos patients sévères. Le Centre de références des angioœdèmes et le service de dermatologie du CHU de Grenoble suivent plus de 400 patients atteints d'urticaire chronique spontanée.

Définition du patient sévère :

L'Omalizumab est le traitement de 3^{ème} ligne dont l'AMM est réservé aux patients résistants aux antihistaminiques.

Un patient sévère est un patient qui présente :

- Un non contrôle de la maladie après un traitement bien conduit avec une quadruple dose d'antihistaminique (UCT<12) avec
- Une nette altération de la qualité de vie (évaluée par score Cu-QoL)

25/03/2016

Ou

- Une intolérance de la quadruple dose d'antihistaminique avec en particulier une incapacité à maintenir une activité professionnelle dans des conditions de sécurité nécessaires et cela après avoir essayé plusieurs molécules d'anti histaminiques.

Les patients ont été initialement pris en charge conformément aux recommandations de Berlin décrites dans le chapitre précédent.

Evaluation initiale de la maladie :

L'évaluation de l'urticaire chronique spontanée est basée sur 3 points importants :

- L'activité de la maladie
- Le retentissement de la maladie avec l'altération de la qualité de vie
- Le contrôle de la maladie par les traitements

L'activité de la maladie

Le score de l'activité de la maladie est basé sur une auto évaluation de la maladie, journalière, avec le **score UAS7** pour les plaques érythémateuses et le prurit et avec le **score AAS28** pour les angioœdèmes.

Le score UAS7

Ce score (présenté en annexe 1) demande au patient de coter chaque jour, pendant une semaine, le nombre de plaques (<20, entre 20 et 50, >50 plaques) d'urticaire et l'intensité du prurit avec un score minimum de 0 et maximum de 42. Il est établi que l'UAS 7= 0 traduit une absence totale de symptomatologie, un UAS 7<6 une activité de la maladie

25/03/2016

contrôlée, un $6 < \text{UAS} < 15$ traduit une UCS légère, modérée à partir de 15 et sévère à partir de 28.

Le score AAS28

Ce score (présenté en annexe 2) demande au patient de coter chaque jour, pendant 28 jours, la présence d'œdèmes avec leur retentissement et leur durée, dont la validation a été réalisée par Weller et al.[13]

L'altération de la qualité de vie :

L'évaluation de l'altération de la qualité de vie est une auto évaluation sur les 15 derniers jours pour les plaques et le prurit, les 4 dernières semaines pour les œdèmes. C'est une évaluation rétroactive avec le score Cu-QoL pour les plaques/prurit et le score AE-QoL pour les œdèmes.

Le score Cu-QoL

Ce score (présenté en annexe 3) prend en compte le retentissement de la maladie sur les différents aspects de la vie quotidienne, des difficultés vestimentaires au retentissement sur la vie sociale et professionnelle en passant par l'irritabilité et les troubles du sommeil.

Le score AE-QoL

Ce score (présenté en annexe 4) prend en compte le retentissement de la maladie sur les différents aspects de la vie quotidienne, des difficultés vestimentaires au retentissement sur la vie sociale et professionnelle en passant par l'irritabilité et les troubles du sommeil.

Ce score insiste sur l'appréhension du patient des récurrences des crises ce qui est un facteur important dans l'altération de la qualité de vie.

25/03/2016

Le contrôle de la maladie

Le score UCT

L'évaluation du contrôle de la maladie est une auto évaluation sur les 4 dernières semaines avant la consultation, rapide à réaliser en début de consultation avec 4 questions sur le contrôle de la maladie et sur le retentissement sur la qualité de vie.

Un score >12 signe une maladie contrôlée.

Evaluation de l'efficacité du traitement:

L'efficacité du traitement a été évaluée à partir des données cliniques : réponse au traitement (scores Cu-QoL, AE-QoL, UCT, AAS28 et UAS7 selon les différentes périodes).

En effet, au début de ce travail les scores n'étaient pas établis. Nous avons initialement utilisé le Cu-QoL.

Depuis 2015, chaque patient remplit les 3 autres scores afin de mieux comprendre les réponses au traitement et pouvoir mieux détecter les dissociations entre l'activité de la maladie et la persistance de l'altération de la qualité de vie.

Evaluation de la durée du traitement :

Il y a 2 façons d'envisager l'arrêt de ce traitement qui est un traitement suspensif de la maladie. L'absence d'activité de la maladie entre 2 injections ne permet pas de préjuger de la disparition de la maladie et il n'existe aucun marqueur biologique permettant de mettre en évidence la guérison/ou rémission de la maladie.

Arrêt du traitement déterminé à l'avance :

Nous prescrivons le traitement pour une durée déterminée (par ex. 6 mois).

25/03/2016

Espacement des intercures :

Nous avons choisi dans notre pratique clinique courante de ne pas fixer l'arrêt du traitement à l'avance mais d'augmenter la durée entre 2 injections jusqu'à un espacement de 6 mois où il nous paraissait légitime de proposer l'arrêt du traitement. Une information, dès le début du traitement a été fournie au patient afin de bien préciser les modalités d'arrêt.

25/03/2016

Recueil des données

Tous les patients de cette étude ont été vus en consultation à chaque injection d'Omalizumab jusqu'en novembre 2015 et tous les 3 mois ensuite sauf pour les nouvelles introductions du traitement où les patients sont vus à chaque injection pendant 6 mois. Nous avons recueilli des données démographiques, cliniques et biologiques initiales avant l'instruction du traitement afin de pouvoir décrire notre population. L'efficacité du traitement a été déterminée à partir des données cliniques analysées à chaque consultation: réponse au traitement (scores Cu-QoL, AE-QoL, UCT, AAS28 et UAS7) et l'intervalle entre 2 injections a été individualisé. A noter, que dans le début de notre étude jusqu'à 2015, seul le Cu QoL était disponible.

Statistiques

Les statistiques utilisées dans cette étude sont principalement des moyennes, médianes et écart-types.

RESULTATS

Description de la population :

Notre cohorte comprend 64 patients non sélectionnés atteints d'UCS sévères résistants aux anti-histaminiques ayant consultés au CREAK ou dans le service de dermatologie du CHU de Grenoble entre février 2012 et mars 2016. Il s'agit de 51 femmes et 13 hommes âgés de 16 à 89 ans. 40% présentent un antécédent personnel d'atopie et 37,5%, des douleurs abdominales et/ou céphalée, symptômes extra cutanés de l'UCS. Les caractéristiques de cette population sont détaillées dans le tableau 1.

Sur les 64 patients, 41 ont une urticaire chronique inductible (UCI) associée (18 ont une urticaire retardée à la pression, 3 à la chaleur et 1 au soleil et un dermographisme associé (détail tableau 2). Ces diagnostics sont en accord avec la classification décrite dans EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria [14].

Durée de la maladie :

La durée moyenne de la maladie avant traitement dans notre cohorte est de 7.48 ans.

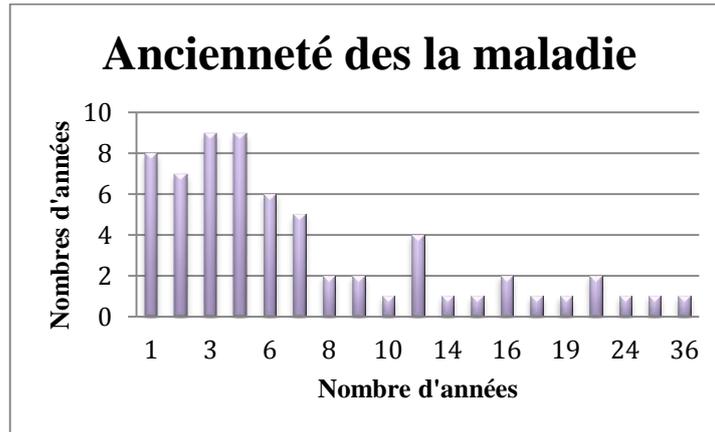


Figure 3 : Ancienneté de l'UCS

Délai avant prise en charge par Omalizumab :

Le délai moyen entre la prise en charge par Omalizumab et les premiers symptômes est de 5,87 années avec un minimum 6 mois et maximum de 35 ans.

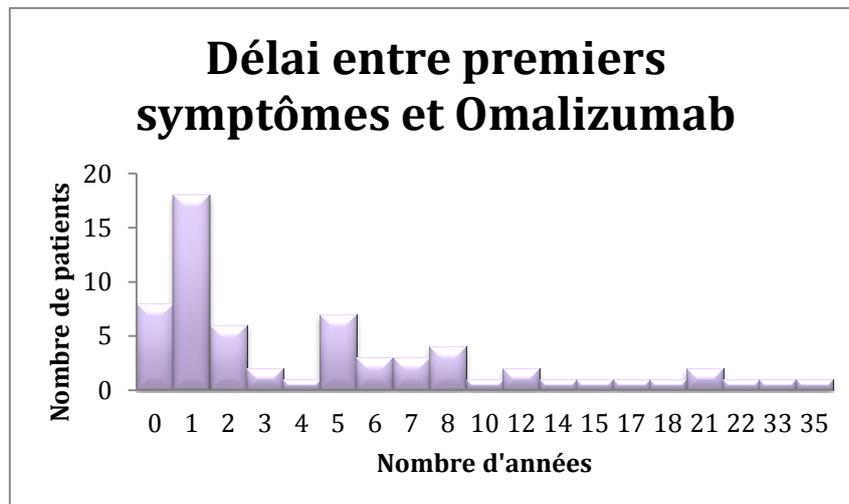


Figure 4 : Durée de la maladie

Traitements antérieurs

Tous les patients de cette étude ont bénéficié d'un traitement par anti histaminiques quadruple dose pendant au moins trois mois comme décrit dans le tableau des traitements

antérieurs à l'Omalizumab. La totalité des patients ont reçu au moins deux anti-histaminiques différents dont la levoceteririne et la desloratadine.

65% des patients ont bénéficié d'une troisième ligne de traitement (hors Omalizumab) selon les recommandations [15]. 34% des patients ont eu recours aux corticoïdes, avant la prise en charge au CHU. Le détail de ces différents traitements est précisé dans le tableau 3.

Paramètres biologiques

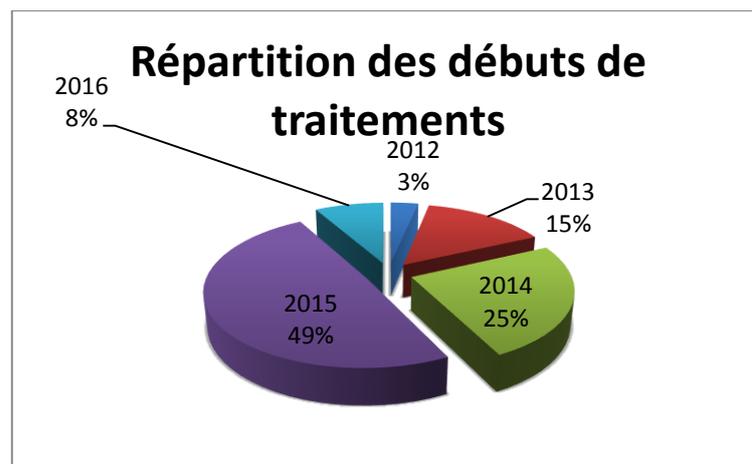
Cette étude est rétrospective et tous les patients n'ont pas bénéficié du même bilan biologique initial.

Les D-dimères sont supérieurs à la normale dans 41% des cas (N=29) et le dosage en IgE est légèrement supérieur à la normale avec une moyenne de 182 (N=33). Les anticorps antiTPO sont positifs chez 23% des patients et la TSH est normale chez 100% des patients (N=40).

Il n'a pas été trouvé de différence statistique entre le taux d'IgE avant traitement et la nature de la réponse à l'Omalizumab. Les moyennes du sous-groupe avec une intercure à 2 semaines (N=3) et 3 semaines (N= 16) sont respectivement 100 KUI/l et 161 KUI/l. Elles sont inférieures à celle du sous-groupe réponse immédiate, à 182 KUI/l.

Durée du traitement :

La durée du traitement par Omalizumab a été de 2 à 38 mois avec une moyenne de 1 an et 8 mois et une médiane de 1an.



25/03/2016

Délai entre deux injections :

La moyenne du délai entre 2 injections est de 5 semaines sur l'ensemble de la cohorte.

La moyenne d'intercure des patients en rémission complète est de :

- 5.65 semaines pour les patients ayant présenté une réponse initiale complète
- 4.3 semaines pour les patients ayant nécessité une adaptation de dose à 3 semaines

Les 7% actuellement en réponse incomplète ont une moyenne de 3 semaines. Le détail des intercures actuelles en fonction de leur réponse initiale est décrit dans le tableau 4.

L'arrêt du traitement est réalisé chez quatre patients :

- 1 patient a arrêté son traitement au bout de 1 an traitement et n'a pas récidivé depuis.
- Un arrêt programmé devant une intercure de 6 mois : la patiente a récidivé 3 mois plus tard, l'efficacité du traitement a été progressive et l'intercure actuelle, à 1 an de la récurrence, est de nouveau 12 semaines.
- La troisième patiente a arrêté son traitement après 7 injections en rémission complète. Elle a récidivé dès la 6^{ème} semaine post dernière injection. Elle n'a repris le traitement que 2 mois plus tard et elle est actuellement en réponse partielle.

Réponses au traitement:

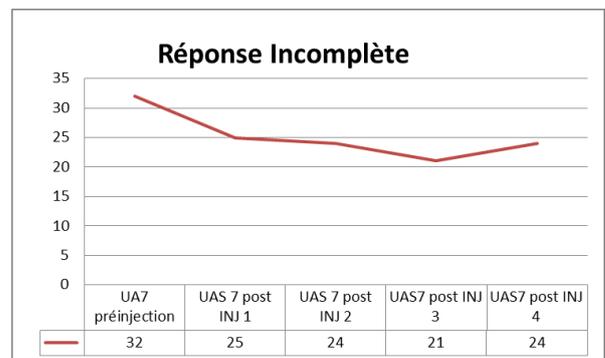
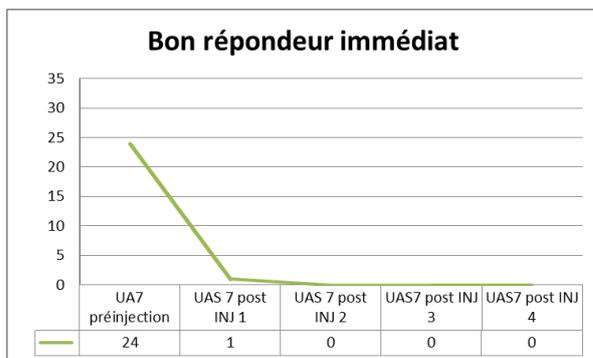
92% des patients traités par Omalizumab ont une réponse complète à 36 mois dont 60% dès la seconde injection, 8% une réponse partielle. La réponse complète a été initialement définie par une amélioration de la qualité de vie > 80% puis par une réduction d'au moins 90% de l'UAS7 et/ou de l'AAS28 comme définie dans [15].

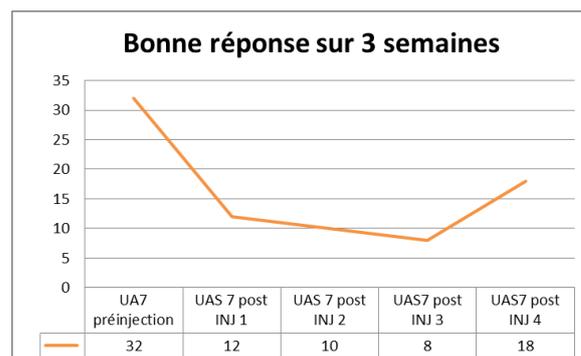
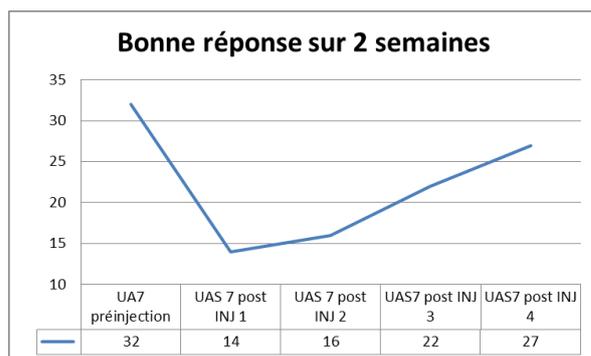
Dans plus de 56% des cas, la réponse à l’Omalizumab est complète à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines et n’a pas nécessité de modification de l’intercure sur l’ensemble de la période de suivi. (Détail dans le tableau 4). Cela comprend les réponse immédiate et les réponse tardive (décroissance régulière de la symptomatologie pendant les 3 premières injections).

35% des patients ont bénéficié d’une réduction temporaire (entre 3 et 4 mois) de l’intercure afin d’obtenir durablement une rémission complète. 5% des patients nécessitent un maintien de l’intercure à 2 semaines tout au long du suivi. 100% de ces patients sont des patients porteurs d’angioœdèmes isolés.

Identification de types de répondeurs :

Il est apparu tout au long de notre étude 3 types de réponses au traitement. Ces trois types de répondeurs se dessinent dès les premières injections et nous retrouvons ces schémas dans différentes situations de suivi au long cours en vie réelle.





Les bons répondeurs :

Les bons répondeurs sont des patients dont les UAS7/AAS sont inférieurs à 6 dans les 10 premiers jours de l'injection et qui perdurent pendant les 4 semaines d'intercure. La courbe typique d'UAS est similaire à celle-ci.

32 patients ont présenté dans notre étude cette réponse immédiate et complète.

Répondeur partiel à bonne réponse temporaire

Les répondeurs partiels à bonne réponse temporaire présente une réelle diminution (supérieur à 80% de leur activité de leur maladie) pendant les 2 ou 3 premières semaines post injection. Puis, les scores remontent progressivement avec un retour aux scores initiaux en fin d'intercure de 4 semaines. Dans la plus part des cas, les patients sont insatisfaits de la prise en charge et cela se traduit par un mauvais UCT et un Cu-QoL très altéré.

20 patients de notre cohorte ont nécessité une adaptation de l'intercure à 3 semaines avec une réponse complète dans les 3 mois, 3 patients ont nécessité une réduction à 2 semaines.

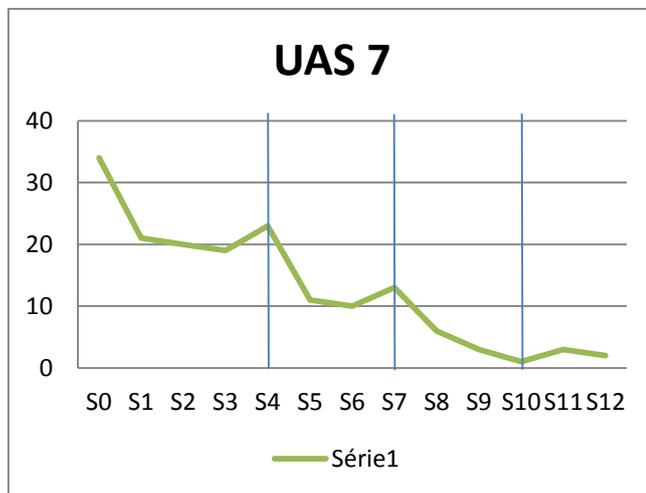
Répondeur partiel à réponse médiocre tout au long de l'intercure.

Les répondeurs partiels à réponse médiocre tout au long de l'intercure ne présentent pas d'amélioration >80% mais une amélioration comprise entre 30 et 80% de l'activité de la maladie stable tout au long de l'intercure.

25/03/2016

Cette réponse partielle est constatée :

- au début du traitement dès la première injection



- chez des patients qui avaient une réponse partielle à bonne réponse temporaire chez qui nous n'avons pas diminué l'intercure
- lors de la reprise de traitement ou d'une intercure augmentée de façon beaucoup trop importante.

5 patients de notre cohorte présentent actuellement une réponse partielle.

Les non répondeurs :

Ces patients ne présentent aucune amélioration de la symptomatologie tout au long de l'intercure quelle que soit l'intercure ou la dose injectée. Hormis la non réponse au traitement que l'on peut décider après avoir adapté de la dose/ de l'intervalle et éliminé d'éventuels erreurs thérapeutiques (avec prise d'AINS pour règles douloureuses, céphalées), voici les situations cliniques rencontrées lors du suivi de la cohorte :

25/03/2016

- l'emballlement de l'UAS7 dans les suites des premières injections avec UAS7 initiaux (souvent >6) montrant une réponse bonne mais partielle sans modification du schéma thérapeutique (N=5)
- Dans les suites d'un facteur physique important comme chez 3 de nos patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée avec une récurrence dans les 2 intercures suivantes.

Effets secondaires :

Gestion des effets secondaires :

Aucun arrêt de l'Omalizumab n'a été lié aux effets secondaires.

24 patients (soit 37%) ont présenté des effets secondaires après l'introduction de l'Omalizumab. Les effets secondaires ressentis par les patients peuvent être classés en deux catégories : les effets secondaires post injections (dans 72h) et les effets secondaires tout au long de l'intercure. Le détail des différents effets secondaires est détaillé dans le tableau 5.

Effets secondaires post injections :

Les principaux effets secondaires post injections sont des effets secondaires apparaissant dans les 72h post injection et disparaissant dans la semaine qui suit l'injection. Ils régressent spontanément au cours du temps pour 100% des nos patients. Il s'agit principalement de douleurs aux points d'injection, de nausées, d'asthénie et des douleurs articulaires fugaces d'horaires mécaniques sans signe d'inflammation clinique. Les douleurs au point d'injection sont très nettement atténuées en réalisant une injection sous cutanée très lente. L'asthénie post injection est de modérée à sévère avec la nécessité pour 3 sur 13 patients, la prescription d'un arrêt de travail en post-injection pendant une moyenne de 6 mois.

A noter qu'une patiente a présenté un tableau de gastroentérite fébrile 24h après la première injection. Les investigations ont mis en évidence d'un *Campilobacter*. Devant la non résolution spontanée dans les 15 jours, l'instauration d'une antibiothérapie a été nécessaire. Une déclaration à la pharmacovigilance est en cours.

Réaction paroxystique

14% patients ont présenté une poussée d'UCS après la première injection. Au cours des 3 premières injections, ces patients ont présenté une poussée importante dans les 72h de l'injection avec une majoration de leurs symptômes (avec une urticaire à la peau souvent très floride et nombreux œdèmes). Cette réaction est survenue dans 50% des cas à au moins 2 injections successives. Il n'y a pas de prise en charge spécifique de cette crise, les symptômes disparaissent spontanément (en moyenne en 36 heures). Pour les patients les plus sévères (N=2) nous avons prescrit de la *DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE* (5mg) en IV. Par contre, nous informons le patient de ce risque avant la première injection.

Effets secondaires non liés temporellement à l'injection:

Ce sont des effets secondaires apparaissant sans lien temporel avec la date d'injection, dans plus de 60% des cas vers la 3^{ème} injection. Les principaux effets secondaires rencontrés sont les céphalées (N=9), la perte de cheveux (N=2), les goûts métalliques (N=4) et une asthénie (N=5). L'asthénie est légère sans retentissement sur la qualité de vie mais présente tout au long de l'intercure. Le goût métallique ainsi que la perte de cheveux se sont atténués au cours des 6 premiers mois spontanément. Les céphalées sont d'intensité modérée à sévère. Elles sont chez les 9 patients d'une fréquence au moins supérieure à 1 fois/mois. Pour un tiers des patients, ces céphalées sont invalidantes avec un fort retentissement sur la

25/03/2016

qualité de vie. La fréquence des ces céphalées semblent sensible à la dose et à durée de l'intercure et aux antécédents de migraines.

Nous avons mis en place :

- pour 6 patients, l'augmentation de l'intercure de 15 jours supplémentaires en moyenne
- pour 1 patiente, une réduction de dose (150mg/15jours)
- pour 2 patients où l'augmentation de l'intercure/ diminution de dose n'a pas été possible, l'instauration d'un traitement par tryptans.

La prise de poids est une plainte très fréquente des patientes (plus de 60%) lors des consultations mais il n'y a pas sur notre cohorte de différence statistiquement significative avec un poids moyen de 65,29 kg avant le traitement et de 66,32kg à ce jour avec un écart type respectif de 11,33 et 11,97 avec $p=0,35$.

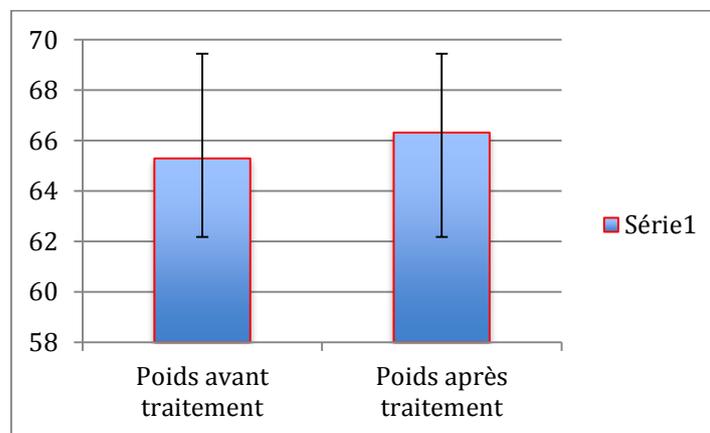


Figure 5: Prise de poids

25/03/2016

Discussion

Ce travail est rétrospectif et il y a un manque de données initiales pour les premiers patients qui ne permettent pas toujours d'avoir un échantillon assez important pour obtenir des différences statistiques.

Notre cohorte est différente de celle que l'on retrouve dans les différentes publications. L'ancienneté de la maladie est très supérieure dans notre cohorte, sachant que les dernières données épidémiologiques montrent que seuls 14% [16] des patients atteints d'UCS présentent une ancienneté de la maladie >5ans. Notre cohorte diffère sur le pourcentage important de patients présentant des angioœdèmes concomitants aux plaques qui est de 81% dans notre cohorte alors que les dernières publications retrouvent moins de 45% [9]. Cette proportion vient de notre recrutement par le Centre de Référence des angioœdèmes. Enfin, notre cohorte ne retrouve pas une population en surpoids avec un IMC moyen à 23kg/m² contrairement aux essais cliniques.

Ce travail confirme l'efficacité et la tolérance retrouvée dans les dernières études en vie réelle [8],[9],[10], [11] avec une réponse immédiate et persistante à la dose de 300mg/4 semaines, similaire aux études cliniques.

Bon répondeurs :

57% des patients montrent une réponse immédiate au traitement avec la dose de 300mg/4 semaines. Comme nous l'avons précisé antérieurement, il n'y a aucun marqueur de la disparation de la maladie. Il est licite de poser la question de l'arrêt du traitement ou de comment gérer cet arrêt. Plusieurs publications ont étayé notre raisonnement : la publication de [12] montre que l'efficacité de l'Omalizumab est conservée en cas de retraitement et la

25/03/2016

publication de Song en 2013 [14] montre que l'efficacité de l'Omalizumab est maintenue avec un intervalle entre 2 injections supérieur à 4 semaines.

Nous avons décidé de ne pas interrompre brutalement le traitement devant la nette amélioration de la qualité de vie des patients. De plus, nous avons eu à gérer des interruptions involontaires de traitement. Nous avons une efficacité certes identique à avant l'interruption mais retardée pour les patients par rapport à la reprise du traitement. Il n'y a pas assez de patients pour être statistiquement significatif.

Nous proposons le schéma suivant pour les bons répondeurs:

Pendant 2 mois : maintien de la posologie de 300mg/4 semaines

Puis augmentation progressive de la durée de l'intercure jusqu'à 6-8 semaines.

Chez l'ensemble de nos bons répondeurs, l'augmentation de la durée de l'intercure se fait sans récurrence (hormis facteur favorisant majeur tel une chirurgie...) jusqu'à 8 semaines.

Les patients décrivent le pdes prodromes de type réapparition de l'asthénie, de l'irritabilité et du prurit avant la répartition des plaques et/ou des œdèmes.



25/03/2016

Figure 6 : Prise en charge des bons répondeurs

Nous réduisons alors la durée entre 2 injections d'une semaine avant la récurrence persistante. Nous proposons à nos patients d'augmenter l'intercure, de nouveau, 3 mois après. Mais il ne semble pas envisageable de proposer dans ce contexte l'arrêt du traitement.

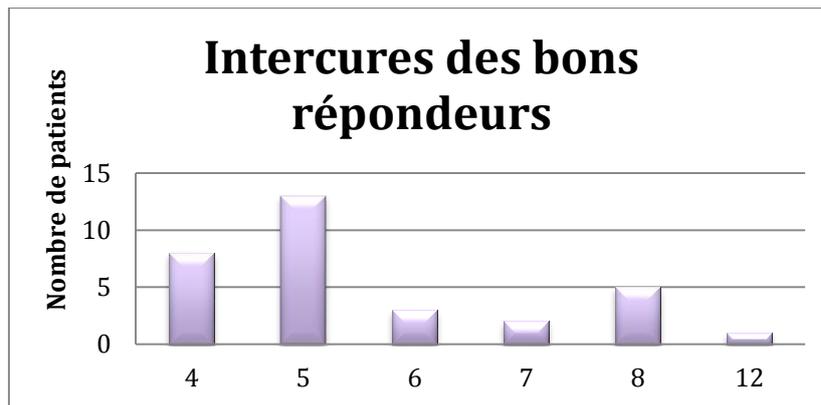


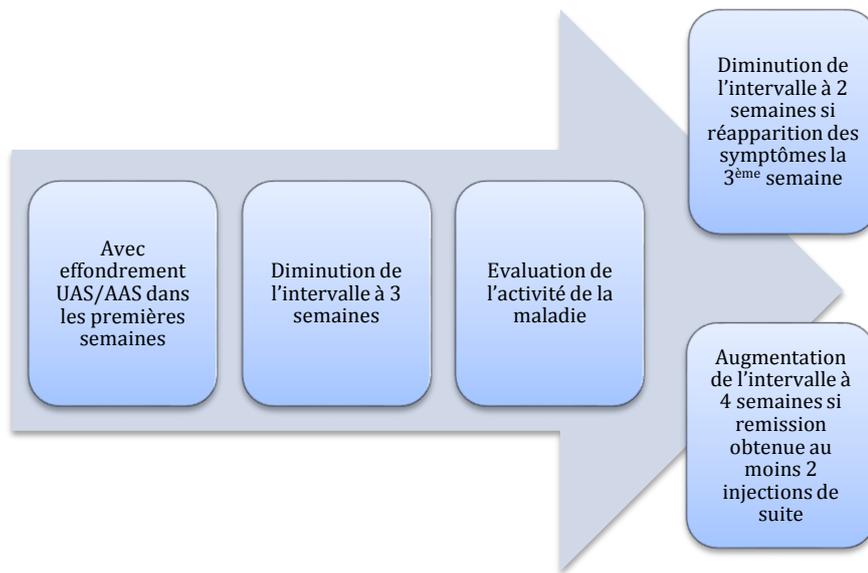
Figure 7 : Intercure des patients à réponses immédiates

Par contre, quand l'intercure est supérieure à 12 semaines (selon les courbes des études cliniques avec le retour à l'UA7 de base vers les 12 semaines [17]), il paraît licite de continuer à augmenter cette intercure et de proposer au patient un arrêt du traitement. Cette augmentation d'intercure permet de prescrire la dose minimale nécessaire au patient sans méconnaître la guérison de la maladie et sans retentissement sur sa qualité de vie.

Répondeur partiel à bonne réponse temporaire

Les répondeurs à bonne réponse temporaire présentent une recrudescence de leurs symptômes dans les dernières semaines de l'intercure. Nous avons proposé à ce groupe de patients de réduire la durée entre 2 injections en fonction de leur profil d'UAS7 avec l'algorithme suivant.

25/03/2016



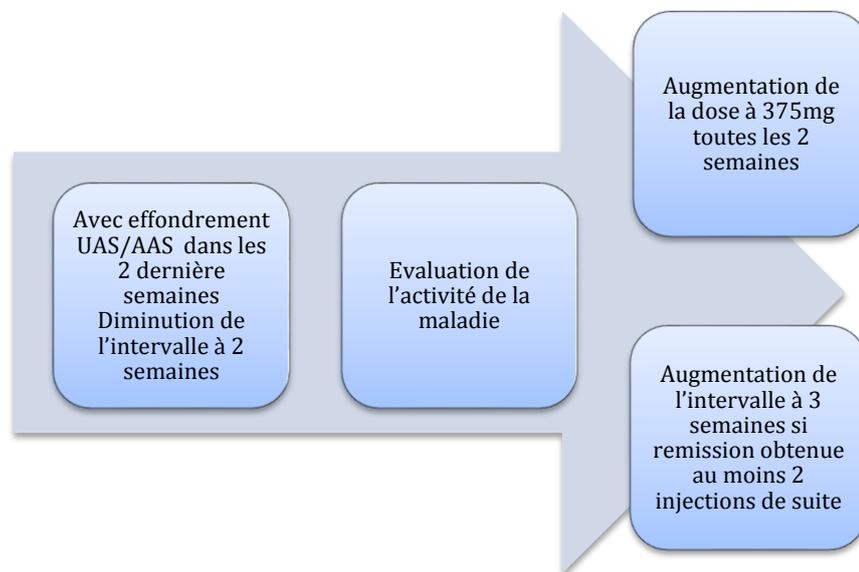
25/03/2016

Figure 8 : Prise en charge des patients avec bonne réponse initiale

Cette diminution de durée entre 2 injections montre de bons résultats avec 37% de patients présentant une amélioration sur l'ensemble de l'intercure sans récurrence de la symptomatologie.

Cette diminution de l'intercure est temporaire et les patients deviennent de bons répondeurs avec une durée entre deux injections réduite. Après stabilisation (au moins 3 injections consécutives) nous avons de nouveau proposé une intercure augmentée et cela a permis de passer d'une intercure moyenne de 3 à 4,3 semaines dans ce groupe.

Par contre, un sous-groupe de patient se détache de cette prise en charge. Nos patients atteints d'angioedèmes seuls présentent une intercure de tous les 15 jours. La symptomatologie récidivant dès l'augmentation de l'intercure.

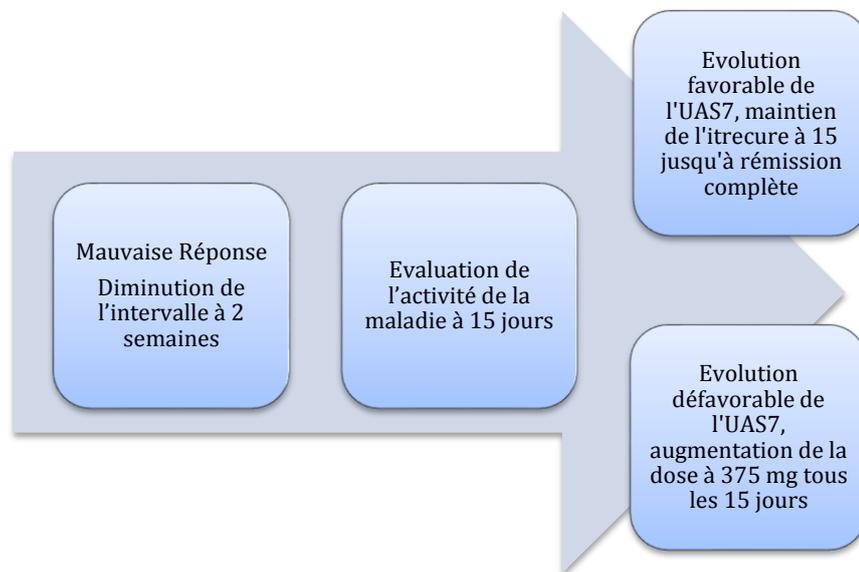


25/03/2016

Répondeur médiocre

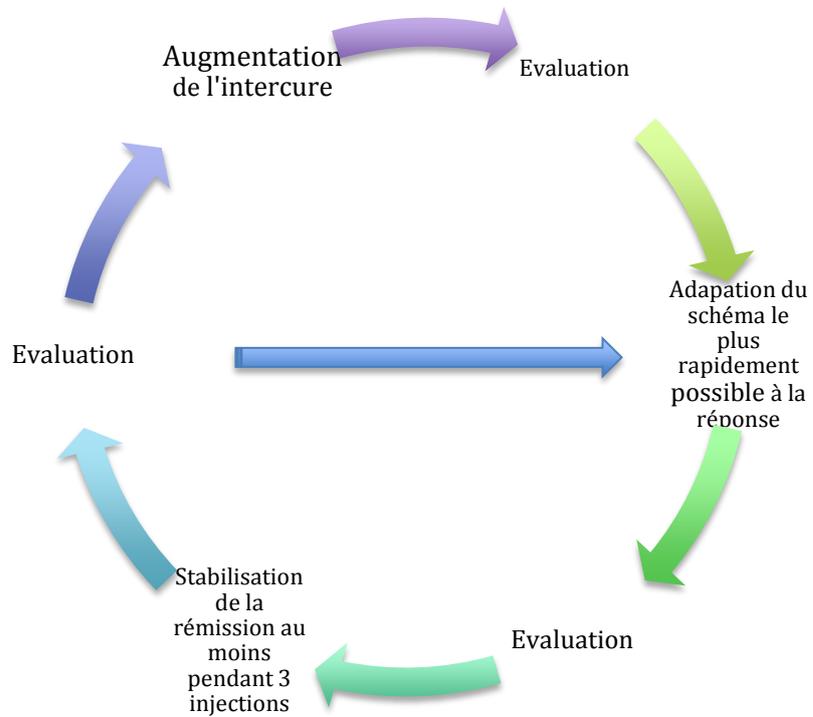
Comme nous le montre les résultats de notre cohorte, cette situation est dans plusieurs cas différents :

- après la première injection,
- après les premières injections avec une UAS7 qui remontent en fin d'intercure
- en phase de retraitement ou suite à facteur physique tel qu'une chirurgie.



Nous préconisons dans un premier temps la réduction du délai entre 2 injections plutôt qu'une augmentation de doses du fait d'une majoration des effets secondaires tels l'asthénie et la fréquence des céphalées. Le nombre de patients à qui nous avons dû augmenter la dose étant très faible, il n'y a pas de preuve statistique.

A chaque étape du traitement (introduction, arrêt, récurrence...), voici le schéma récapitulatif que nous proposons.



25/03/2016

Futur

Il nous paraît maintenant important de mettre en place une étude prospective afin de valider la pertinence de ces types de répondeurs et des schémas thérapeutiques en critère principal. En critères secondaires, il est intéressant de démontrer ou non s'il y a des facteurs favorisant à une bonne ou moins bonne réponse au traitement par Omalizumab. La prise de corticoïdes, l'ancienneté de la maladie et la présence d'angioœdèmes semblent être de mauvais pronostic, contrairement à une maladie plus récente.

Pour cela, il va falloir faire remplir plusieurs questionnaires aux patients ce qui très souvent leur paraît fastidieux en particulier pour l'AE QoL et le Cu QoL. Nous proposerons à nos patients un seul questionnaire avec l'ensemble des thématiques sans faire de distinctions sur la nature du symptôme (plaque ou œdème) tout en conservant les questions sur l'appréhension de la survenue des symptômes propres à l'AE-QoL.

Pour finir, la dernière question nécessitant une étude est de voir qu'elle est la meilleure stratégie pour arrêter l'Omalizumab avec la comparaison à long terme sur la qualité de vie entre un groupe avec augmentation progressive de l'intercure et un groupe avec arrêt programmé car il ne faut oublier que c'est un traitement itératif et lourd pour le patient.

Education thérapeutique

Tout au long de ce travail, les patients nous ont fait part d'un important besoin de connaissance de la maladie et de partager leur expérience avec d'autres patients. Avec l'aide de l'équipe d'éducation thérapeutique du CREAK, nous avons mis en place des séances d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'UCS.

En 2014 et 2015, nous avons pu proposer à nos patients 6 ateliers d'échange avec une moyenne de 8 participants à chaque atelier.

Fin 2016, de par les besoins exprimés par l'association de patients atteints d'UCS qui a vu le jour le 1/10/2015, nous avons pu proposer depuis décembre 2015, un atelier par mois. Il y a une alternance d'ateliers d'échanges et d'atelier à thèmes. Ces derniers sont : « qu'est ce que l'UCS ? », UCS et alimentation, UCS et vie intime, UCS et sommeil.

Ces différents ateliers sont organisés avec l'équipe d'éducation thérapeutique et chaque atelier fait l'objet d'une formalisation écrite, d'un déroulement de séance et d'une évaluation post séances.

En 2016, déjà trois ateliers ont été réalisés avec une bonne participation des patients suivis par le CHU et des patients suivis en ville. L'information et les dates de nos ateliers d'éducation thérapeutique figurent sur le site de l'association de patients.



25/03/2016

Urticaire chronique spontanée traitée par Omalizumab : Traitement personnalisé dans une file active française de 64 patients entre 2013 et 2016

THESE SOUTENUE PAR : C. MANSARD

Conclusion :

L'introduction de l'Omalizumab (anti IgE) dans l'urticaire chronique spontanée a montré son efficacité dans les différentes études cliniques. Il s'agit certes d'un traitement suspensif mais il a été démontré une rémission complète des symptômes et une nette amélioration de la qualité de vie dans plus de 60% des cas. Le suivi de notre cohorte monocentrique de 64 patients en vie réelle avec la gestion individualisée de l'intervalle de traitement par Omalizumab a permis d'obtenir un taux de réponse de 92%, bien supérieur à celui des essais cliniques. Seulement 57% des patients ont bénéficié d'une réponse complète à la dose de 300mg/4 semaines et 32% de patients supplémentaires ont pu l'obtenir grâce à l'individualisation du schéma thérapeutique. Cette individualisation adapte la durée de l'intervalle/dose en fonction de la réponse initiale avec la diminution de l'intercure jusqu'au contrôle de la maladie puis une augmentation progressive. Nous avons sur l'ensemble de la cohorte une moyenne de 5 semaines entre 2 injections. De ce travail, trois types de répondeurs ont été individualisés avec pour chacun une proposition de schémas thérapeutiques en fonction de leur réponse initiale au traitement. Il nous paraît important de mettre en place une étude prospective pour valider ces différents schémas et leur impact sur l'efficacité du traitement.

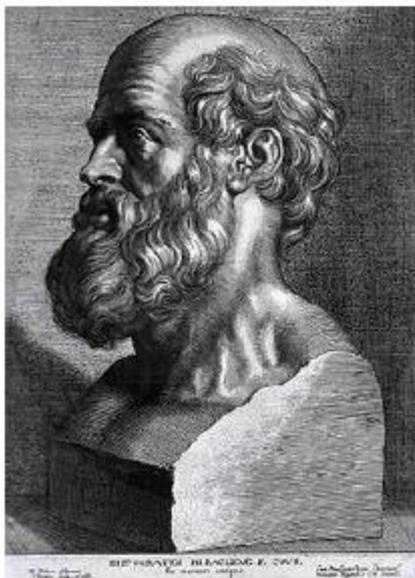
VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 22/03/16

LE DOYEN

Pour P. RONANET
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul HUNANET

LE PRESIDENT DE LA THESE
PROFESSEUR M.T. LECCIA

25/03/2016



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

25/03/2016

Bibliographie

- [1] Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al, « Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients », *Allergy*, p. 59:869-73, 2004.
- [2] S. S. Saini, « Chronic Spontaneous Urticaria », *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, vol. 34, n° 1, p. 33-52, févr. 2014.
- [3] V. Lewis et A. Y. Finlay, « 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) », *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. Soc. Investig. Dermatol. Inc Eur. Soc. Dermatol. Res.*, vol. 9, n° 2, p. 169-180, mars 2004.
- [4] L. K. DeLong, S. D. Culler, S. S. Saini, L. A. Beck, et S. C. Chen, « Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients », *Arch. Dermatol.*, vol. 144, n° 1, p. 35-39, janv. 2008.
- [5] T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero, C. Bindslev-Jensen, Z. Brzoza, G. W. Canonica, M. K. Church, L. F. Ensina, A. Giménez-Arnau, K. Godse, M. Gonçalo, C. Grattan, J. Hebert, M. Hide, A. Kaplan, A. Kapp, A. H. Abdul Latiff, P. Mathelier-Fusade, M. Metz, A. Nast, S. S. Saini, M. Sánchez-Borges, P. Schmid-Grendelmeier, F. E. R. Simons, P. Staubach, G. Sussman, E. Toubi, G. A. Vena, B. Wedi, X. J. Zhu, et M. Maurer, « The EAACI/GA² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update », *Allergy*, vol. 69, n° 7, p. 868-887, juill. 2014.
- [6] T. W. Chang, C. Chen, C.-J. Lin, M. Metz, M. K. Church, et M. Maurer, « The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 135, n° 2, p. 337-342.e2, févr. 2015.
- [7] T. B. Casale, J. A. Bernstein, M. Maurer, S. S. Saini, B. Trzaskoma, H. Chen, C. E. Grattan, A. Giménez-Arnau, A. P. Kaplan, et K. Rosén, « Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy », *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 3, n° 5, p. 743-750.e1, sept. 2015.
- [8] A. P. Kaplan, K. Joseph, R. J. Maykut, G. P. Geba, et R. K. Zeldin, « Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 122, n° 3, p. 569-573, sept. 2008.
- [9] M. Maurer, S. Altrichter, T. Bieber, T. Biedermann, M. Bräutigam, S. Seyfried, R. Brehler, J. Grabbe, N. Hunzelmann, T. Jakob, A. Jung, J. Kleine-Tebbe, M. Mempel, M. Meurer, K. Reich, F. Ruëff, K. Schäkel, K. Sengupta, C. Sieder, J. C. Simon, B. Wedi, T. Zuberbier, V. Mahler, et P. Staubach, « Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 128, n° 1, p. 202-209.e5, juill. 2011.
- [10] M. Labrador-Horrillo, A. Valero, M. Velasco, I. Jáuregui, J. Sastre, J. Bartra, J. F. Silvestre, J. Ortiz de Frutos, A. Gimenez-Arnau, et M. Ferrer, « Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice », *Expert Opin. Biol. Ther.*, vol. 13, n° 9, p. 1225-1228, sept. 2013.
- [11] M. Metz, T. Ohanyan, M. K. Church, et M. Maurer, « Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis », *J. Dermatol. Sci.*, vol. 73, n° 1, p. 57-62, janv. 2014.

- [12] M. Metz, T. Ohanian, M. K. Church, et M. Maurer, « Retreatment With Omalizumab Results in Rapid Remission in Chronic Spontaneous and Inducible Urticaria », *JAMA Dermatol.*, vol. 150, n° 3, p. 288, mars 2014.
- [13] K. Weller, A. Groffik, M. Magerl, N. Tohme, P. Martus, K. Krause, M. Metz, P. Staubach, et M. Maurer, « Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score », *Allergy*, p. n/a-n/a, août 2013.
- [14] T. Zuberbier, R. Asero, C. Bindslev-Jensen, G. Walter Canonica, M. K. Church, A. Giménez-Arnau, C. E. H. Grattan, A. Kapp, H. F. Merk, B. Rogala, S. Saini, M. Sánchez-Borges, P. Schmid-Grendelmeier, H. Schünemann, P. Staubach, G. A. Vena, B. Wedi, et M. Maurer, « EAACI/GA² LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria », *Allergy*, vol. 64, n° 10, p. 1417-1426, oct. 2009.
- [15] T. Zuberbier, R. Asero, C. Bindslev-Jensen, G. Walter Canonica, M. K. Church, A. M. Giménez-Arnau, C. E. H. Grattan, A. Kapp, M. Maurer, H. F. Merk, B. Rogala, S. Saini, M. Sánchez-Borges, P. Schmid-Grendelmeier, H. Schünemann, P. Staubach, G. A. Vena, et B. Wedi, « EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria », *Allergy*, vol. 64, n° 10, p. 1427-1443, oct. 2009.
- [16] Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, et al, « Epidemiology of urticaria in Spain », *Investig Allergol Clin Immunol*, p. 14:214-20, 2004.
- [17] M. N. Ghazanfar, C. Sand, et S. F. Thomsen, « Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients », *Br. J. Dermatol.*, p. n/a-n/a, mars 2016.

TABLEAUX ET FIGURES:

Tableau 1 : Différents traitements avant l'Omalizumab

| Traitements | Nombre de patients (%) |
|--|------------------------|
| Anti-H1 dose AMM | 64 |
| Anti-H1 quadruple dose | 64(100%) |
| Méthotrexate | 1 (1.6%) |
| Corticoïdes (avant prise en charge au CHU) | 22(34%) |
| Exacyl | 4(6.25%) |

25/03/2016

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

| Nombre | |
|--------------------------------|------------------|
| Femmes | 51 (80%) |
| Hommes | 13 (20%) |
| Ages | |
| Femmes | 48 ans |
| Hommes | 51ans |
| <20 | 1 |
| 20-39 | 17 |
| 40-59 | 29 |
| 60-79 | 13 |
| >80 | 4 |
| Angioedèmes Isolés (N=2) | |
| Femme | 1 |
| Homme | 1 |
| Urticaire superficielle (N=12) | |
| Femmes | 6 |
| Hommes | 6 |
| Plaques et oedèmes (N=50) | |
| Femmes | 6 |
| Hommes | 7 |
| IMC | |
| Moyenne+/- Ecart Type | 23.62+/- 5,65 |
| Femme | 23,63 |

25/03/2016

25/03/2016

Tableau 3 : Type d'urticaire

| Type d'urticaire | Nombre de patients |
|---------------------------|--------------------|
| UCS | 47 |
| UCS + UCind à la pression | 13 |
| UCS + UCind à la chaleur | 2 |
| UCS + UC ind au Soleil | 2 |

25/03/2016

Tableau 4 : Intercure actuelle en fonction de la réponse initiale

| <u>Patients ayant nécessité une intercure de 2 semaines (N=3)</u> | | |
|---|------|----|
| Intercure actuelle de | 2 | 2 |
| | 11 | 1 |
| <u>Patients ayant nécessité une intercure de 3 semaines (N=20)</u> | | |
| Intercure actuelle de | 3 | 10 |
| | 4 | 2 |
| | 5 | 5 |
| | 7 | 1 |
| | 8 | 2 |
| <u>Patients ayant eu une RC retardée (N=4)</u> | | |
| Intercure actuelle de | 4 | 2 |
| | 5 | 1 |
| | 8 | 1 |
| <u>Réponse immédiate (N=32)</u> | | |
| Intercure actuelle de | 4 | 8 |
| | 5 | 13 |
| | 6 -8 | 10 |
| | 12 | 1 |
| <u>Réponse partielle en cours d'adaptation (N=5)</u> | | |
| Intercure actuelle de | 2 | 1 |
| | 3 | 3 |
| | 4 | 1 |

25/03/2016

Tableau 5 : Effets secondaires

| Effets secondaires post injections | Nombre de patients |
|---|---------------------------|
| Douleurs aux points d'injection | 3 (4%) |
| Douleurs articulaires | 3 (4%) |
| Gout métallique | 4(6%) |
| Nausées | 8 (12%) |
| Chutes de cheveux | 8 (12%) |
| Réactions paroxystiques | 9 (14%) |
| Céphalées | 9(14%) |
| Asthénie | 18 (28%) |

ANNEXE 1 : Score UAS7

25/03/2016

ANNEXE 2 : Score AAS

A faire sur 4 semaines

Instructions: Veuillez indiquer pour chaque jour de la semaine vos symptômes. Tenez compte à chaque fois des dernières 24 heures. Veuillez répondre le plus complètement possible à chaque question

| | | Jour | | | | | | |
|---|--------------------|------|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Avez-vous eu un œdème lors des dernières 24 heures? | non | | | | | | | |
| | oui | | | | | | | |
|  Veuillez remplir les lignes suivantes seulement en cas d'œdème au cours des dernières 24 heures ! | | | | | | | | |
| A quel(s) moment(s) de la journée, le ou les œdème(s) ont-ils été présents ? (sélectionner toutes les périodes correspondantes) | 0 - 8 heures | | | | | | | |
| | 8 - 16 heures | | | | | | | |
| | 16 - 24 heures | | | | | | | |
| Quelle est ou était l'intensité de la gêne physique causé par les œdèmes (lié par exemple à la douleur, à des sensations de brûlures, à la démangeaison...)? | aucun | | | | | | | |
| | léger | | | | | | | |
| | moyen | | | | | | | |
| | fort | | | | | | | |
| Pouvez-vous ou pouviez-vous effectuer vos tâches quotidiennes malgré l'œdème ? | pas de restriction | | | | | | | |
| | légère restriction | | | | | | | |
| | forte restriction | | | | | | | |
| | tâches impossibles | | | | | | | |
| Sur le plan esthétique, comment évaluez-vous la gêne occasionnée par l'œdème ? | aucune gêne | | | | | | | |
| | gêne légère | | | | | | | |
| | gêne moyenne | | | | | | | |
| | gêne importante | | | | | | | |
| Dans l'ensemble, comment évaluez-vous la gravité de l'œdème ? | négligeable | | | | | | | |
| | légère | | | | | | | |
| | moyenne | | | | | | | |
| | forte | | | | | | | |

25/03/2016

ANNEXE 3 : Score Cu-Quol

L'urticaire chronique : Questionnaire sur la qualité de vie (CU-Q₂₀L)

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 (enflure) | | | | | |
| 4. Gonflement des lèvres (enflure) | | | | | |

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 jour ?

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

25/03/2016

| | 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 enflures 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? | | | | | |

25/03/2016

ANNEXE 4 : Score AA-Quol

Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes d'angioedème 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 <u>au cours des 4 dernières semaines</u> vous avez été limité en raison d' épisodes de d'enflure(œdème de Quincke), que vous ayez eu ou non des épisodes d'enflure 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 d'enflure (angioedème). (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? | | | | | |
| | Jamais | Rarement | Parfois | Souvent | Très souvent |

25/03/2016

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| 9. Avez-vous des problèmes de concentration? | | | | | |
| 10. Vous sentez-vous déprimé? | | | | | |
| 11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de brevages ou de nourriture? | | | | | |
| 12. Est-ce que vos épisodes «d'enflure» vous semblent un fardeau? | | | | | |
| 13. Avez-vous toujours peur qu'un épisode d'enflure arrive soudainement? | | | | | |
| 14. Avez-vous peur que la fréquence des épisodes d'enflure augmente? | | | | | |
| 15. Est-ce que vous êtes gêné de fréquenter les endroits publics à cause de vos épisodes d'enflure? | | | | | |
| 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? | | | | | |

25/03/2016

ANNEXE 5 : Score UCT

Instructions : 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 cinq 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 oedèmes)** durant les 4 dernières semaines ?
très fortement fortement moyennement peu pas du tout

2. Dans quelle mesure votre **qualité de vie** a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines ?
très fortement fortement moyennement peu 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 ?
très souvent souvent occasionnellement rarement jamais

4. **Au total**, comment estimez-vous que **votre urticaire a été contrôlée** au cours de ces 4 dernières semaines ?
pas du tout peu moyennement bien complètement

25/03/2016