



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Elaboration d'un E-learning sur les urticaires chroniques à l'attention du  
3ème cycle des études médicales**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 4 Octobre 2021**

**Par Monsieur Maxime ALTOMARE**

**Né le 14 octobre 1989 à Lyon 04eme (69)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel**

**Président**

**Monsieur le Professeur BERBIS Philippe**

**Directeur**

**Madame le Professeur GUIIS Sandrine**

**Assesseur**

**Madame le Docteur KOEPPPEL Marie-Christine**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Assesseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)



<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure



**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## **Remerciements**

### ***A Monsieur le Professeur Emmanuel Delaporte, Président du Jury***

Je vous prie d'accepter ma profonde gratitude pour l'aide que vous m'avez apporté. Vous m'avez appris à différencier l'intuition de la logique et je vous en remercie grandement. Veuillez recevoir le témoignage de ma haute estime et mes sincères remerciements pour votre enseignement et de l'honneur que vous me faites en étant président du jury.

### ***A Monsieur le Professeur Philippe Berbis, Directeur de thèse***

Je vous prie de recevoir l'expression de toute mon estime, tant du professeur que de l'homme qui, à travers l'attachement à la clinique et sa réalité, m'a beaucoup appris. Chaque jour, auprès des malades, tous vos conseils sont une source d'inspiration. Je vous prie de recevoir ici toute ma reconnaissance.

### ***A Madame le Professeur Sandrine Guis,***

Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous portez à mon travail de thèse et pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'être membre du Jury.

### ***A Madame le Docteur Marie-Christine Koepfel,***

Je vous prie d'accepter le témoignage de mon profond respect. Vous m'avez transmis la rigueur, et l'étendu vos connaissances au cours de ces nombreuses consultations que j'ai eu la chance de partager à vos côtés. Je vous prie de recevoir mes remerciements pour votre disponibilité et votre précieuse aide dans ce travail de thèse.



## Remerciements

A mon compagnon, Félix aucun mot ne suffit pour exprimer tout le soutien que tu m'as apporté après tant d'année à tes cotés. J'espère te rendre fier autant que je le suis.

A mon étoile, ma grand-mère, je sais que tu restes près de moi.

A mes parents, Françoise et Jean, votre soutien et votre amour, quoi qu'il arrive, me rendent chaque jour plus fort.

A mon frère, Adrien, source d'inspiration et de philosophie. Tu m'as accompagné jour après jour dans toutes les difficultés.

A Delphine et Valentin, nos deux petits soleils.

A mon ami, Boris, nous gravirons ensemble les sommets qui nous attendent.

A mon amie Clémentine, pour tes conseils et ta précieuse amitié toutes ces années.

A Mumu, après 15 ans nous partageons toujours cette folie qui nous anime.

A Doriane et Simon, vous m'avez accepté dans votre vie, et permis d'être moi-même.

A Valery et Mathieu, voir le monde à travers vos yeux est un plaisir à chaque instant. A votre énergie et votre espoir que j'espère partager longtemps.

A toutes ses rencontres qui ont façonné mon parcours, aux infirmières, aides-soignantes, cadres, et médecin, musicien, kinésithérapeute, informaticien, étudiants et externe,

A mes co-internes, de tous horizons, qui ont parcouru ce bout de vie à mes cotées, m'ont tant appris et partagé. A Magalie, à Renaud, à Amélie, à Dorothee, à Sarah, à Anais.

A Michèle et Brigitte, merci pour votre douceur et votre accueil.

Au chœur Massilia Sound Gospel, pour toutes ces harmonies partagées, à ces rencontres fortes de leurs diversités. Chanter à vos cotés toutes ces années était un véritable plaisir et un grand réconfort.

A ceux qui m'ont soutenue sans conditions dans ces années et sur ces derniers mois difficiles : A Laurie et Khoat, Juliette et Adrien, Laure B, Emilie D, Juliette A, Marie V, Gaetan A.

A mes compagnons de cordée, Thomas, Lulu, Ronan

A l'équipe médicale, Quentin, Fanny, Clémme, Astrid, Nicolas, Michel pour leur soutien sans faille, leur accueil et leur gentillesse.

A Sophie, foudroyante d'énergie. A ces lumières qui nous apportent tant. Capturons-les encore et toujours.

A Hélène et Deborah, merci pour votre accueil et votre soutien.

Aux patients, source de notre inspiration, par leurs souffrances mais aussi la gratitude dont ils font preuve. Je me souviens de chacun de leurs remerciements.

A la mémoire d'Amélie, tu m'auras poussé à atteindre ce but.

Je me souviens.

## Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>4</b>
<b>Matériels et Méthodes .....</b>	<b>5</b>
<b>Contexte.....</b>	<b>5</b>
Historique.....	6
Forme de Formation à Distance .....	6
Formats digitaux : le digital Learning .....	7
Job-Embedded Learning ou Formation intégrée : .....	8
Avantages et Inconvénients des formations à distance.....	8
<b>Efficienc e d'une formation ouverte et/ou à distance.....</b>	<b>9</b>
<b>Élaboration de L'e-learning sur les urticaires à l'attention des étudiants du 3èmes cycles. ....</b>	<b>10</b>
Modèle de conception.....	10
Aspects juridiques du e-learning.....	11
Public cible.....	11
<b>Stratégie d'apprentissage : Cas de l'urticaire .....</b>	<b>12</b>
<b>Phase de développement .....</b>	<b>14</b>
Recueil des données .....	14
Conception technique .....	15
Organisation du cours.....	15
<b>Phase d'implantation .....</b>	<b>18</b>
<b>Phase d'évaluation.....</b>	<b>18</b>
Auto-Évaluation des étudiants .....	19
Évaluation de la satisfaction .....	19
<b>Résultats .....</b>	<b>20</b>
Participation .....	20
Appréciation subjective de l'enseignement.....	20
Impact de la crise sanitaire du Covid 19.....	21

Bénéfices de l'enseignement.....	21
<b><i>Discussion</i></b> .....	<b>22</b>
<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>24</b>
<b><i>BIBLIOGRAPHIE</i></b> .....	<b>26</b>

## **ANNEXES**

- I. Diapositives du E-Learning
- II. Questions à choix multiple
- III. Questionnaire d'évaluation

## LISTE DES ABREVIATIONS

CIPE : Centre d'Innovation Pédagogique et d'Évaluation

DES : Diplôme d'études spécialisé

ENT : Environnement Numérique de Travail

FAD : Formation à distance

FOAD : Formation Ouverte à Distance

HAS : Haute Autorité de Santé

INSEE : Institut National de la statistique et des études économiques

MOOC : Massive Open Online Course

PNDS : Protocoles nationaux de diagnostic et de soins

SPOOC : Small Private Online Course

QCM : Questionnaire à choix multiple

TICE : Technologies de l'Information et de la Communication pour l'Enseignement

## Introduction

Le progrès médical des 20 dernières années ont accru les contraintes pour les formations des professionnelles de santé (1). Les cours magistraux en face en face avec les étudiants ne répondent plus aux besoins imposés par la conjoncture actuelle. A contrario, les formats d'enseignement à distance étendent depuis une vingtaine d'année les horizons de l'enseignement.

Avec l'avènement de l'internet, des outils numériques et le développement des réseaux offrant une connexion à haut débit, l'enseignement à distance subit une croissance sans précédent. Jusqu'à 94% des foyers dispose d'un ordinateur chez les 16-29 ans en France d'après l'INSEE et 100% d'un outil numérique mobile. L'ensemble des technologies disponibles destinées à l'enseignement à distance (regroupées sous l'acronyme TICE pour Technologies de l'Information et de Communication pour l'Enseignement) ont imposé le développement progressif des Espaces Numériques de Travail (ENT), dans le but de fournir les interfaces nécessaires entre étudiant et enseignant.

Le recours à des formations à distance (FAD) a permis, depuis son officialisation en 2001, d'améliorer l'efficacité pédagogique, tout en répondant aux grandes problématiques actuelles liées manque du temps, de disponibilité et des impératifs temporelle et géographique. Ce n'est pas sans rappeler que la crise sanitaire du Covid-19, en évolution depuis 2019, a considérablement transformée l'apprentissage au sein des universités du monde entier, forçant le recours aux technologies et à l'enseignement en distanciel.

Étant donnée la satisfaction globale manifestée quant aux formations à distance au sein de la spécialité dermatologie depuis 2018, nous proposons de réaliser un nouvel enseignement à distance, dans la continuité des objectifs fixés, afin de fournir un enseignement riche, didactique, iconographié aux étudiants inscrit en dermatologie et vénérologie à l'université d'AIX MARSEILLE sur le thème de l'urticaire et d'évaluer à l'issu la satisfaction des apprenants.

L'urticaire, en tant que pathologie fréquente, impact jusqu'à 20% de la population générale. Aussi, la diversité des maladies et des étiologies qui lui sont liées, parfois

rare mais au pronostic sombre impose de développer une stratégie d'apprentissage efficace.

## **Matériels et Méthodes**

### **Contexte**

Dans un mode d'enseignement traditionnelle, en amphithéâtre ou en classe, l'enseignant est en face à face avec les apprenants.

En revanche, dans une formation à distance (FAD), l'apprenant utilise seul les ressources éducatives dans un lieu qui n'est pas une salle destinée à l'enseignement. La formation à distance implique une séparation dans l'espace, la formation ouverte implique une séparation dans le temps de l'apprentissage. Aussi l'ensemble des formations à distances sont regroupées sous l'acronyme FOAD pour formation à distance et/ou ouverte.

La FOAD, d'après l'Haute autorité de Santé (HAS) vise à favoriser l'accessibilité aux contenus, des lieux, des modes d'enseignement et des médias, favorisant l'autonomie de l'apprenant. Elle s'affranchit de l'unité de temps et de lieu en étant accessible à tous moments de la journée. Il peut être synchrone (face à face en distanciel) ou asynchrone (textuelle, visuelle, audio) (2).

L'e-learning (emprunt à l'anglicisme Électronique Learning) est une forme de FOAD, sous format électronique dématérialisé.

Depuis la l'officialisation des formations ouvertes à distance (FOAD) par la circulaire du 10 juillet 2001 au sein des technologies de l'information et de communication pour l'enseignement (TICE), elles poursuivent leur évolution, et s'introduisent dans les entreprises avec la formation professionnelle, jusqu'à s'intégrer au travail avec la loi du 5 septembre 2018 : la formation peut alors être réalisée « en situation de travail ou, en tout ou partie, à distance » (3).

Au sein de la spécialité de dermatologie, on compte d'ores et déjà une huitaine de E-learning mise en place par les étudiants dermatologie.

## ***Historique***

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, jusqu'à la moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, les cours à distance étaient essentiellement réalisés par correspondance. Le cours par correspondance est apparu à Londres en 1840 avec la création du timbre-poste, avec Issac Pitman, inventeur de la sténographie. En France, c'est après la Seconde guerre mondiale qu'est créé le CNED (Centre National d'Éducation à distance). C'est à partir des années 1970 qu'émerge l'usage de l'outil informatique à des fins d'enseignement, cependant coûteux et encombrant. Au cours de la crise économique de 1975, même si la FAD s'avère difficile à mettre en œuvre auprès des populations faiblement qualifiées, elle offre la possibilité de formation à moindre coût, flexibilité en permettant de poursuivre simultanément son emploi. Le maintien de son activité rémunératrice est alors indispensable.

A partir des années 90, l'apparition de support de stockage de données numériques transportables, puis l'avènement de l'internet avec l'accès haut-débit, la baisse des coûts des équipements informatiques ont permis l'essor des formations à distance (4).

## ***Forme de Formation à Distance***

En 2001, le groupe de travail réuni à l'initiative de la Direction de la Technologie (MR) a défini cinq catégories de recours au TICE suivant le degré de travail en auto-formation, par le programme COMPETICE (5) :

- Le cours présentiel enrichie par l'usage de support multimédia
- Le cours en présentiel amélioré, avec à disposition des étudiants des documents consultables avant et/ou après le cours.
- Le cours en présentiel allégé : l'enseignement est partagé entre une partie à distance et une en présentiel, au moins supérieur à 50% du temps d'enseignement.
- Le cours en présentiel réduit : le cours est donné à distance, associée à des séances collectives <50%.
- Le cours en présentiel quasi-inexistant : le cours se réalise à distance, sous forme synchrone ou asynchrone.



Les cours sous forme mixtes ou hybrides (présentiel amélioré et présentiel allégé) sont appelés en anglais « blended learning ».

### ***Formats digitaux : le digital Learning***

Le digital Learning regroupe l'ensemble des procédés mise en œuvre pour favoriser l'interactivité du système d'apprentissage. Il intègre des formats innovants, des scénarios virtuels, des vidéos interactives, des jeux ludiques qui permettent de maximiser l'expérience d'apprentissage. Les formats d'enseignement digitalisés existants sont aussi variés que les technologies disponibles.

Parmi elles, on peut citer :

- **La Classe virtuelle** : les apprenants se réunissent dans un lieu virtuel.
- **Les Serious Games** : ce sont des « jeux sérieux » qui reposent sur les principes des jeux vidéos, avec des systèmes de récompenses, des quizz interactifs, et la mise en compétition des participants pour susciter l'intérêt à l'apprentissage.
- **Le MOOC (massive Open Online Course)**. Il s'agit d'une plateforme en ligne pour se former à l'aide de documents (audiovisuel, textuelle, bibliographique...etc). Les MOOC ont une temporalité (un début et une fin) et se caractérisent par leurs ouvertures. En effet, l'inscription à de telle formation ne nécessite généralement pas de prérequis. Elle peut être certifiante avec la délivrance d'un certificat de fin d'étude.
- **Le SPOC (Small Private Online Course)**. Par opposition au MOOC l'accès est restreint, et les participants sont sélectionnés
- **Le mobile learning** : il s'agit de l'apprentissage mobile via un smartphone disposant d'une connexion à internet. Il a l'avantage d'être consultable partout et à tout moment. Il peut s'agir d'une application, ou d'un support adapté au format mobile.
- **Le social learning** : il se base sur l'expérience au sein d'un groupe, et le partage d'expérience (groupe Facebook, Compte Instagram, Whats App)

### ***Job-Embedded Learning ou Formation intégrée :***

Répandu en Amérique du Nord, en particulier au Canada, la formation intégrée est une pratique pédagogique permettant d'intégrer les expérimentations au travail à la formation universitaire théorique (6). En pratique, la formation intégrée doit reposer sur la théorie empirique de l'apprentissage. L'apprentissage expérientiel nécessite, d'après Beard et Wilson (2013) « d'être en contact avec les réalités étudiées...une exposition directe au phénomène est nécessaire plutôt qu'une réflexion à son sujet ». C'est là tout l'enjeu de l'internat au cours du 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales. Dans le cas d'un e-learning, le recours à une formation sur un support numérique suscitée par les mises en situation professionnelle, apporte dans ce cas un véritable bénéfice dans l'apprentissage : c'est l'apprentissage expérientiel. Il a l'avantage d'engager l'apprenant pour atteindre ses objectifs professionnels et d'ainsi lier l'apprentissage théorique au pratique. La formation pratique peut donc associer une formation en ligne offrant à l'apprenant la possibilité de consulter les données selon des cas pratiques et concrets (7).

### ***Avantages et Inconvénients des formations à distance***

Les formations digitales offrent l'avantage d'être disponibles en tout lieu et tout temps à condition de disposer d'une connexion internet. Elles permettent ainsi à l'apprenant d'optimiser son temps, de réduire les transports, des déplacements, l'exposition au risque sanitaire.

Elles sont peu coûteuses à réaliser, évolutives par la mise à jour des données régulières dont elles peuvent bénéficier par l'enseignant. Elles sont par ailleurs accessibles au plus grand nombre.

Les inconvénients sont pourtant nombreux et clairement définis : absence de support papier, la nécessité de sauvegarder les contenus, le manque d'interaction, l'isolement, le manque de motivation (8).

## Efficienc e d'une formation ouverte et/ou à distance

La réussite d'un apprentissage à distance repose sur :

- La motivation à l'apprentissage en ligne. Il existe une corrélation significative entre la motivation et l'efficacité du E-learning (9). Elle dépend de la théorie de l'auto-efficacité, proposée par l'américain Bandura en 1977. Cette théorie repose en partie de la croyance de l'apprenant dans la réussite de sa formation par l'utilisation des outils informatiques et numériques tels que l'ordinateurs, et aujourd'hui les tablettes numériques, mais aussi les smartphones pour atteindre leurs objectifs d'apprentissage.
- L'attitude d'apprentissage, qui représente un état mental, émotionnelle et cognitif, mais aussi des traits comportementaux favorables ou non à l'apprentissage (10).
- La proposition d'une stratégie d'apprentissage, permettant aux apprenants d'assimiler de façon consciente et inconsciente les problèmes complexes qui leurs sont présentés.

La FOAD semble actuellement un moyen efficace ayant une incidence positive sur l'apprentissage comparativement à l'enseignement en présentiel. Dans une métaanalyse incluant plus de 500 étudiants, la réussite institutionnelle, par la réalisation d'examen finale d'évaluation à l'issu de l'enseignement est similaire (sans différence significative) entre une formation à distance, en ligne, ou mixte (11). Un metanalyse plus récente de 2019 conforte ces résultats, avec la mise en évidence de l'accroissement de l'efficacité de la formation en ligne avec l'amélioration des technologies du numérique, du fait de leur performance et de l'acquisition par les populations cibles des connaissances nécessaires à leurs accès (12).

1.

Quoiqu'il en soit, l'évaluation de l'efficienc e d'une FOAD dépendent d'une part de critères institutionnels déterminés par les objectifs de la formation, mais aussi par les objectifs personnels et professionnels.

Le maintien d'un lien entre enseignant et apprenant semble être un levier de l'efficacité d'une formation à distance. L'efficacité de la formation mixte apparaît comme supérieur, notamment lorsqu'elle a l'objectif de guider les apprenants et d'apporter un soutien (13).

Pour Garrison et Akyol, les formations en ligne facilitent la mise en place d'une communauté centrée sur le sujet d'étude, et peut de ce fait faciliter l'apprentissage (14).

Il est intéressant de noter, qu'en plus des bénéfices individuels, la formation à distance réduit les disparités de l'offre de soin liées au territoire, en proposant des formations qualitatives à des centres hospitaliers éloignés. Elles contribuent ainsi à réduire les inégalités (15).

## **Élaboration de L'e-learning sur les urticaires à l'attention des étudiants du 3èmes cycles.**

### ***Modèle de conception***

Le modèle ADDIE (Analyse, Design, Développement, Implantation, Évaluation) a été utilisé pour concevoir cette formation.

Il comprend 5 étapes :

- Déterminer les objectifs de formation et le public cible
- Réalisation de la stratégie d'apprentissage
- Développement
- Implantation
- Évaluation

En réalité, le modèle ADDIE est un modèle figé et peu évolutif. L'intérêt d'une formation en ligne est qu'elle puisse être actualisée et mise à jour régulièrement, en plus d'être adaptative.

## ***Aspects juridiques du e-learning***

Toute œuvre, quel que soit sa nature, est soumise au droit d'auteur, sans nécessité de procéder à un dépôt, dès sa création. Le droit d'auteur est posé par l'article L 111-1 du code de la propriété intellectuelle qui dispose que « l'auteur jouit sur cette œuvre, du seul fait de sa création, d'un droit de propriété incorporelle exclusif et opposable à tous ».

L'auteur a légalement pour prérogative de contrôler toutes utilisations de son œuvre. Il existe cependant des exceptions : les copies peuvent être réalisées pour un usage privatif ou intra familiale, et à des fins d'enseignement ou de recherche. Il convient d'être prudent et de systématiquement solliciter l'auteur pour obtenir l'autorisation de diffusion.

Les photographies médicales, très utilisées en dermatologie obéissent au fondement du droit à l'image (Article 226-1 du Code pénal). Le droit à l'image pénalise le fait de porter atteinte à l'intimité de la vie privée d'autrui, quel que soit le procédé mis en œuvre. En dehors du secret médical, la diffusion des photographies, de patients, a fortiori reconnaissable, devrait s'associer systématiquement à un consentement signé. La diffusion des photographies médicales en dehors de l'amphithéâtre par leur digitalisation est, à l'avenir, un sujet de réflexion à avoir, pour ne pas surcharger les tâches administratives qui incombent les praticiens.

## ***Public cible***

Le public cible de la formation est représenté par les internes inscrits en Diplôme d'étude spécialisé de dermatologie et vénéréologie de l'Université d'Aix-Marseille.

Les objectifs pédagogiques de cet enseignement sont :

- Comprendre la physiopathologie de l'urticaire, les principaux médiateurs et effecteurs cellulaires. Pouvoir expliquer et rassurer le patient
- Connaître les éléments anamnestiques, cliniques, et paracliniques permettant de distinguer une urticaire allergique et une urticaire non allergique. Suspecter une urticaire allergique
- Évaluer la sévérité clinique de l'urticaire

- Savoir quand et comment rechercher une urticaire d'origine systémique et auto inflammatoire. Connaître les maladies auto-inflammatoires
- Diagnostiquer et traiter une urticaire physique, une urticaire chronique
- Proposer au patient une information claire sur la maladie et rassurer le patient
- Maitriser les moyens thérapeutiques et limiter les évictions inutiles
- Assurer le suivi thérapeutique du patient

### **Stratégie d'apprentissage : Cas de l'urticaire**

La stratégie d'apprentissage implique tout moyen observable ou non observable dans le but de favoriser l'apprentissage. L'apprentissage des maladies liées à l'urticaire est particulièrement complexe tant ses causes sont variées. Aussi, pour proposer une stratégie optimisée d'apprentissage, il semble indispensable de revenir sur les points clefs qui définissent l'urticaire et de générer un modèle simple de compréhension des phénomènes qui régissent la pathologie urticarienne.

L'urticaire est tantôt une manifestation clinique qu'un syndrome clinique. L'urticaire, à l'origine est une manifestation de la piqure d'ortie, du latin « *urtica* ». Elle se manifeste par un œdème dermique et prurigineux, transitoire, consécutif à la libération d'histamine exogène présente dans les orties. Par extension, tous les phénomènes liés à une libération d'histamine par les mastocytes sont classés dans les urticaires, tout comme les causes d'œdème superficielle et profond pouvant affecter la surface cutanée. Les étiologies de l'urticaire à proprement parler sont donc variées et affectent différents systèmes biologiques. Le système immunitaire inné et adaptatif ainsi que l'hémostase secondaire sont les principaux systèmes affectés.

En tant qu'interface avec le milieu extérieure, ou milieu cosmique, l'organe cutané est manifestement une barrière sensible. Dans la majorité des cas, et parmi les causes les plus fréquentes, les variations du milieu, quel que soient leur nature (énergétique, organique, émotionnelle, ou organique) provoque une urticaire.

Aussi l'urticaire apparait comme un mécanisme défensif inné, permettant par ailleurs d'initier une réponse adaptée. Le symptôme de l'urticaire marque ainsi « l'effet barrière ».

La sensibilité organique est le second phénomène qui régit la physiopathologie de l'urticaire. Elle est particulièrement présente dans la maladie « allergique » ou anaphylactique. En effet, de très faibles concentrations sont suffisantes pour engendrer une réaction sévère.

La physiopathologie de l'urticaire dans son ensemble se résume en un diagramme à 3 axes (cf. figure 1) :

- La pression exercée du milieu extérieure
- La sensibilité organique
- Le terrain

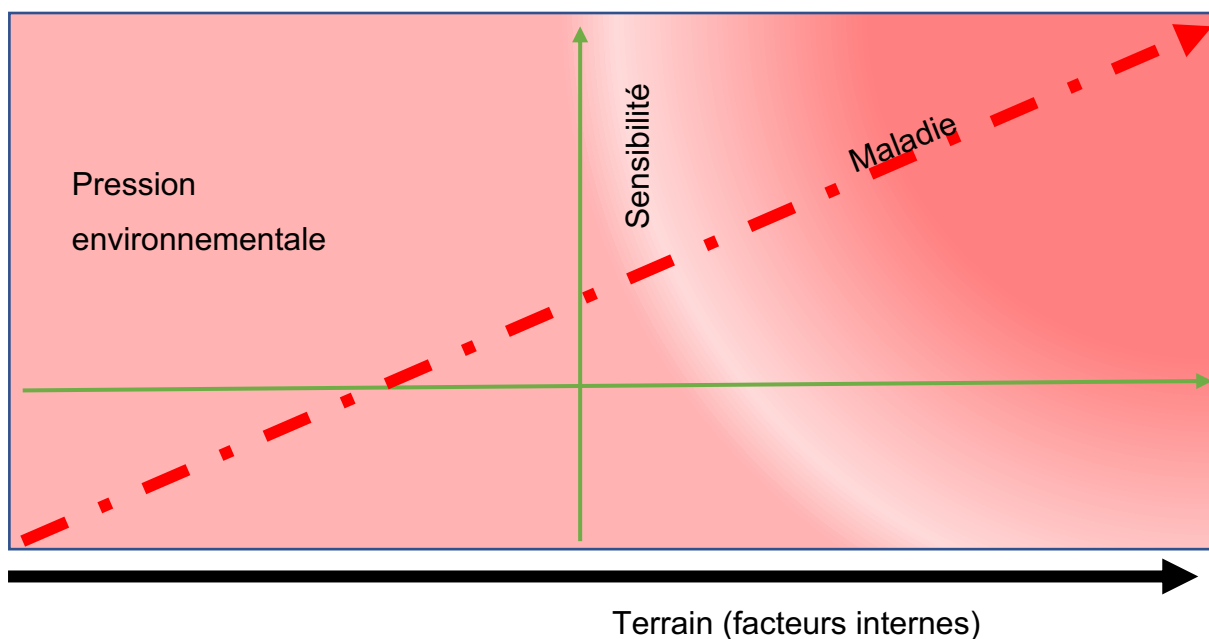


Figure 1 – Approche physiopathologique de l'urticaire

L'urticaire est un bon exemple de symptôme qui associe des causes liées aux variations de l'environnement physique et organique, et des causes internes.

Aussi pour cet exposé, nous avons proposé de séparer les urticaires de cause externe et les urticaires de cause inconnue, ou auto-inflammatoire.

Les étiologies communes les plus fréquentes sont liées à l'environnement : les aliments, les médicaments, les infections, les piqûres, les urticaires de contact, les urticaires physiques. C'est ce que nous appellerons « urticaire extrinsèque ».

Pour les autres étiologies qui ne correspondent pas une cause externe, sans pour autant que l'environnement n'exerce son influence, nous les définirons comme « urticaire intrinsèque ».

L'objectif de cette stratégie est d'appeler l'attention du l'apprenant sur l'importance de la gestion de l'environnement, de considérer l'interaction qu'il existe entre le monde physique avec l'organisme lui-même. Cette dimension représente les causes les plus courantes des urticaires, mais aussi les plus simples à traiter en pratique. Elle conduit à deux axes dominant de prise en charge du malade :

- L'action non pharmacologique qui vise à réduire l'exposition aux facteurs d'activation. C'est l'éducation thérapeutique du malade.
- L'action pharmacologique vise à réduire la sensibilité (par la réduction du niveau d'activation mastocytaire ou par l'induction d'une tolérance immunitaire)
- Substituer un composant manquant : par exemple en utilisant des concentrés de C1 inhibiteur au cours d'un angioedèmes héréditaire à bradykinine.

## **Phase de développement**

### ***Recueil des données***

L'ensemble des données (Référence 17 à 135) pour la réalisation du cours ont été colligées dans des articles de la littérature française, européenne et internationale disponible sur le moteur de recherche Pubmed ainsi qu'à partir les principaux consensus français (Société française de dermatologie (SFD)), les protocoles nationaux de Diagnostic et de soins (PNDS), et des recommandations émises par la haute autorité de santé (HAS)) afin de fournir à l'apprenant des données actualisées.

Les images étaient issues de photographies personnelles ou empruntées à la littérature médicale libre de droit, prises à l'hôpital Nord de Marseille, et au sein du service d'immunologie et Allergologie de Lyon Sud (Pr. Jean François Nicolas).

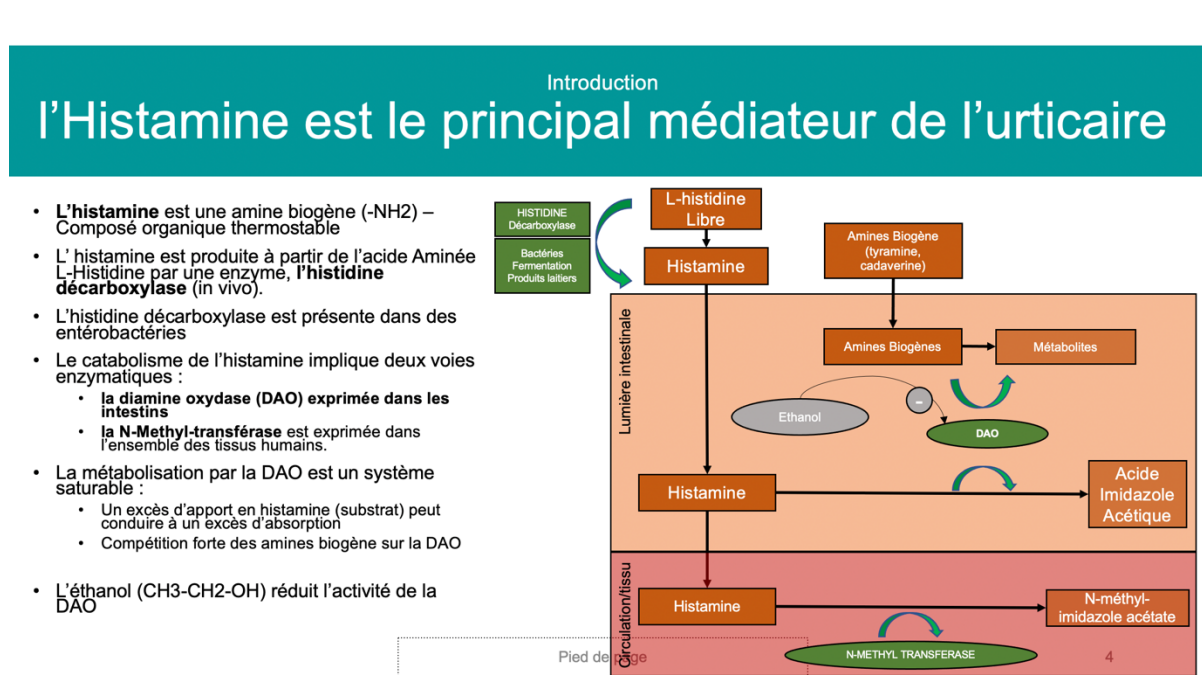


## Conception technique

Les outils informatiques exploités pour la réalisation de la formation étaient Adobe Illustrator, Adobe PDF, et Microsoft Power Point. Le support d'enseignement était Microsoft Power Point 2020©, l'un des formats les plus utilisés à cet effet.

Le choix des couleurs repose sur l'usage de couleurs neutres (bleu vert sur fond blanc) pouvant favoriser l'apprentissage. Afin de limiter le temps nécessaire à sa réalisation, aucun support vidéo ou audiophonique n'a été réalisé laissant ainsi à l'apprenant le libre choix du temps passer sur chaque module selon ses propres intérêts.

Les iconographies réalisées étaient simplifiées afin d'offrir au lecteur une vision claire des éléments principaux utiles à la prise en charge des malades et à la compréhension des mécanismes physiopathologiques (cf. figure 2).



**Figure 2.** Exemple de diapositive – Introduction - Métabolisme de l'histamine

## Organisation du cours

Le cours s'organise en 5 parties distinctes (cf. Annexe I) :

- **Introduction** : sont abordés dans ce module d'introduction, la définition de l'urticaire, le métabolisme de l'histamine. Elle précise par ailleurs la classification nosologique et les grandes étiologies afin d'introduire le plan du cours.
- **Les bases immunologiques.** cette partie résume les points essentiels à la compréhension de l'anaphylaxie, de l'hypersensibilité. Elle aborde les moyens et les techniques biologiques à visée diagnostique dans les hypersensibilités.
- **Les urticaires extrinsèques.** Cette partie expose toutes les grandes causes de l'urticaire en lien avec une interaction avec le monde physique ou organique. Il s'agit de l'urticaire allergique, de l'urticaire de contact, de l'urticaire commune et des urticaires physiques.
- **Les urticaires intrinsèques.** Ce module s'intéresse aux urticaires d'origine dysimmunitaire, inflammatoire, héréditaire ou génétique.
- **Prise en charge thérapeutique** : ce module intègre les outils thérapeutiques et les stratégies diagnostiques des urticaires, ainsi que des organigrammes diagnostiques et thérapeutiques.

Différentes annexes ont été mises à disposition pour enrichir le sujet auprès des étudiants :

- Tableau de prise en charge de l'urticaire aigue chronique
- Tableau de prise en charge de l'anaphylaxie

Enfin un forum de discussion a été mise en place dans le but de favoriser les échanges et permettre les questions, entre les étudiants et l'enseignant du cours.

## PARTIE II - L'urticaire extrinsèque

Cet Item regroupe l'ensemble des étiologies de l'urticaire qui dépendent directement d'une interaction, entre l'organisme et le milieu. Il s'agit là des causes les plus communes et donc les plus fréquentes.

 Urticaire Aigue

 Urticaire allergique

 Urticaire Commune

 Urticaire inducible

 QCM Urticaire Extrinsèque

Figure 3. Capture d'écran du module III – Urticaire extrinsèque

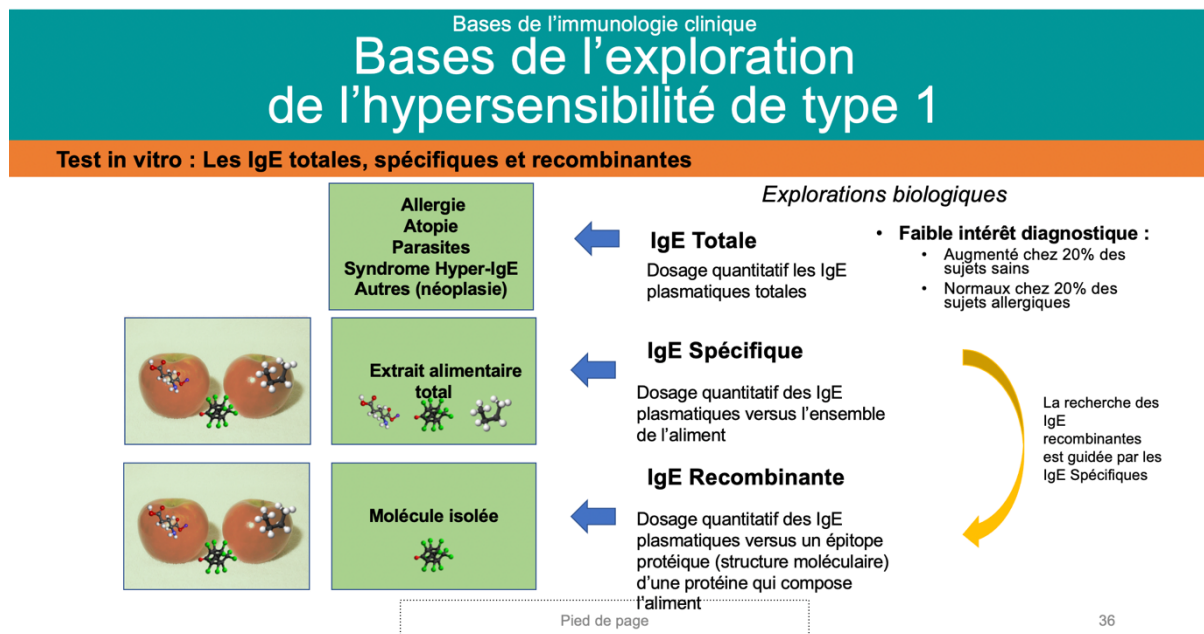



Figure 4. Exemple de diapositive du Module Bases de l'immunologie. Recherche d'une lisibilité dans la création des visuels.

# Urticaire Non – Allergique ou Commune

## Outils thérapeutiques

### Antihistaminiques de première génération et grossesses

DCI	Médicaments princeps	Térogénicité	Nouveau né	Usage ponctuel	Traitement au long court	Allaitement
Anti histaminique de 1 <sup>ère</sup> génération						
<u>Hydroxyzine</u>	ATARAX®	Données nombreuses concernant l'absence de malformation au premier trimestre.	Risque d'imprégnation du nouveau née à l'accouchement	Possible	Préférer anti H1 2 <sup>ème</sup> génération	 <b>Propriétés sédatives et atropiniques</b>  <b>Absence de donnée disponible : préférer anti H1 2<sup>ème</sup> génération</b>
<u>Dex-Chlorpheniramine</u>	POLARAMINE®		ND	Possible		
<u>Mequitazine</u>	PRIMALAN®	Absence de donnée disponible : préféré anti H1 2 <sup>ème</sup> génération	ND	Non Applicable		
<u>Brophéniramine</u>	DIMEGAN®	Données peu nombreuses, mais aucune inquiétante	ND			

Pied de page

247

**Figure 5.** Exemple de diapositive du modules outils thérapeutique. L'information est condensée pour présenter les molécules à usage thérapeutique disponible au cours de la grossesse.

## Phase d'implantation

La formation à distance est disponible sur la plateforme d'enseignement mise à disposition sur l'ENT l'université d'AIX-MARSEILLE (Annexe I).

Elle a été mise en ligne le 17 aout 2021 à disposition des étudiants du 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales, inscrits en diplôme d'études spécialisées en dermatologie.

Pour accéder la plateforme AMETICE, les codes de connexion personnel d'accès étaient demandés. L'usage est donc restreint aux étudiants inscrits à l'Université de Aix Marseille. Le logiciel utilisé par la plateforme AMETICE était le logiciel Moodle. La gestion de la plateforme ainsi que la formation nécessaire à son utilisation était réalisée par Madame Anne-Marie Catella, ingénieur de la section pédagogique de la section CIPE (Centre d'innovation pédagogique et d'évaluation).

## Phase d'évaluation

Les étudiants ont disposé de 4 semaines pour réaliser l'ensemble de l'e-learning en respectant leurs rythmes de travail, et l'espace dédié. Ils ont bénéficié de deux rappels

pour finir la formation dans les temps. A l'issu de la formation, ils devaient compléter le questionnaire d'évaluation.

### **Auto-Évaluation des étudiants**

L'évaluation théorique reposait sur la réalisation de 43 questions à choix multiple (QCM) réalisées par mes soins et corrigées par le Pr. Philippe Berbis. (ANNEXE II)

Des tests réguliers étaient donc proposés aux étudiants à chaque fin de module, permettant de renforcer les connaissances acquises. Des commentaires étaient, lorsqu'ils étaient pertinents, disponibles à la fin des QCM.

**Question 3**

Incorrect

Note de -1,00 sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'exploration de l'hypersensibilité de type I, laquelle de ces propositions est vraie ?

- a. Il existe des risques de réaction anaphylactique lors des test in vitro et in vivo
- b. La réactivité croisée s'explique par les homologies de structures entre les protéines
- c. Les IgE totales sont augmentées chez 20% des sujets allergiques
- d. Les IgE spécifiques identifient une structure moléculaire d'un antigène précis.
- e. Le dosage d'une IgE spécifique affirme une allergie

✖ Faux. L'IgE spécifique permet d'identifier un panel antigénique correspondant à l'aliment dit natif, ou un extrait commercial. C'est l'IgE dite recombinante qui permet d'identifier la structure moléculaire ou épitope d'un antigène donné.

Votre réponse est incorrecte.

La réponse correcte est :

La réactivité croisée s'explique par les homologies de structures entre les protéines

Figure 6 – Exemple de question à choix multiple avec correction

### **Évaluation de la satisfaction**

Un questionnaire de satisfaction était mis à disposition aux apprenants (Annexe III) dans le but d'évaluer leurs appréciation subjective de la formation, mais aussi l'accessibilité, les visuels, le contenu, le support, et la globalité de l'enseignement.

# Résultats

## Participation

Sur un total de 18 étudiants inscrits en DES, 9 étudiants ont participé soit 50%. La majorité des étudiants ont réalisés l'E-learning entre 1heure et 3 heures, 33% ont mis plus de 3 heures. Enfin, 22% des participants déclare avoir réalisé l'E-learning en moins d'une heure. Cf. figure 7

89% des participants ont complété la formation à distance de leurs lieux d'exercice, et 11% sur le lieu de travail. Pour la plupart, la formation était faite au domicile personnel, pour 78% des participants, et 33% à l'hôpital.

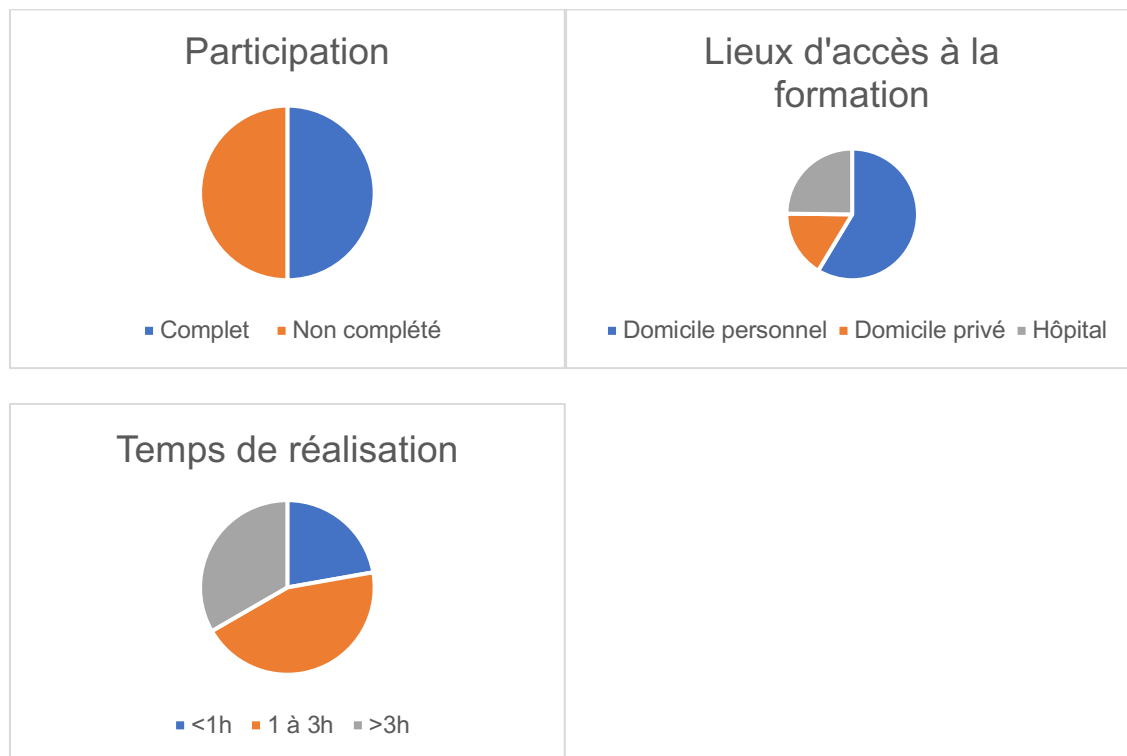


Figure 7 – Diagramme. Taux de participation (1), Lieux d'accès à la formation (2), Temps de réalisation (3).

## Appréciation subjective de l'enseignement

Le contenu, le visuel, l'accessibilité, le support, et l'appréciation globale de l'enseignement étaient évalués par l'apprenant sur une échelle de 0 à 10. Les résultats sont résumés dans la figure 7.

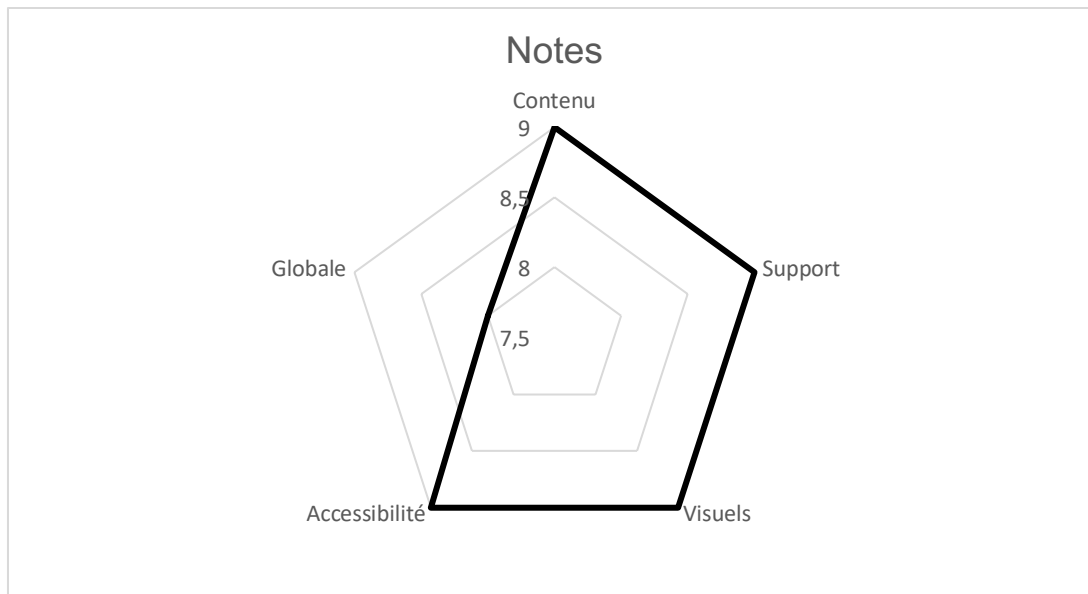


Figure 7. Notes attribuées par les étudiants par catégorie.

Sur le plan visuel, tous les étudiants rapportent une sensibilité au format visuel. Il n'a pas été suggéré d'ajouter des éléments audiovisuels en particulier. Il n'a pas été suggéré d'éléments d'amélioration.

89% des étudiants préfèrent les cours magistraux en présentiel, contre 67% pour les formations à distance. Les formats télévisuels sont appréciés dans 44% des cas. En revanche, la littérature médicale semble être délaissée pour l'autoformation. Tous les étudiants souhaitent davantage de formations en ligne et 56% des participants pensent qu'il n'y a pas suffisamment de formation en ligne à disposition.

### ***Impact de la crise sanitaire du Covid 19***

Au total, 22 % (4) des participants estiment que la crise sanitaire du Covid 19 a impacté fortement leurs formations en 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales, et 78% dans une moindre mesure.

### ***Bénéfices de l'enseignement***

Pour la majorité des étudiants (78%), l'optimisation du temps et la liberté temporelle étaient l'intérêt principal d'une formation à distance. 44% sont motivés par le fait de pouvoir étudier là où ils le souhaitent.

100% des étudiants estiment avoir acquis des connaissances utiles au cours de l'enseignement et jugent les informations délivrées suffisamment détaillées.

## **Discussion**

La participation à la formation était faible (50%) comparativement aux E-learning précédemment réalisés au sein de l'université d'AIX-MARSEILLE. Ceci peut s'expliquer la période estivale du lancement du E-learning, qui s'avère correspondre en plus, à la reprise des activités sociales, dans un contexte marqué par les périodes de confinement liée à la crise sanitaire.

La totalité des participants exprime avoir ressenti un impact de la crise sanitaire sur leurs formations. Les formations à distance répondent à la distanciation imposée par la pandémie mondiale liée au Covid-19 (14). Les FOAD peuvent alors, plus que jamais, apporter les outils de formations complémentaires aux étudiants.

L'absence de motivation des étudiants, ou le manque de temps dans une période où le personnel soignant, étudiants comme séniors, est fortement sollicité, peut constituer une entrave à la réalisation du l'e-learning. Par ailleurs, l'absence de validation institutionnelle tel qu'un examen validant pour le DES réduit l'obligation vis à vis de l'institution universitaire.

Cela étant dit, la pression exercée n'est pas un élément favorable à l'engagement des étudiants en santé. La formation de l'interne étant majoritairement représentée par des stages pratiques au sein des services hospitaliers. Aussi, l'accès à des formations intégrées « on the job » par des cours en lignes permettrait sensiblement d'optimiser l'enseignement et de nourrir la motivation de l'apprenant. Rappelons que l'intérêt et la motivation de l'étudiant sont la force motrice l'apprentissage.

En effet, le recours à une logique construite sur les mécanismes physiopathologiques et le rapport de l'organisme au réel, semble apporter plus de cohérence pour guider l'apprentissage, en suscitant la réflexion et les interrogations, dans le cas de l'urticaire

Le maintien d'une interactivité en ligne ou en présentiel, afin de soutenir les étudiants, est le second pilier de la formation à distance. Elle se montre plus efficiente lorsqu'un accompagnement personnalisé est associé à la formation.



Tous les apprenants ont exprimé le besoin de bénéficier de plus de formation, d'autonomie, et de liberté, notamment temporelle. La formation en ligne laisse le libre choix à l'apprenant de la parcourir quand il le souhaite, d'explorer les références, et réaliser des recherches complémentaires en fonction de son propre intérêt. Le E-Learning s'adapte à l'apprenant, lui permettant d'approfondir dans un contexte précis ses connaissances.

Les étudiants se disent particulièrement sensibles, notamment aux supports visuels. Les formats attractifs doivent être favorisés : les formateurs doivent ainsi user des différentes technologies, techniques et modalités pédagogiques extratextuelles dont ils disposent.

Plusieurs études ont manifestement démontré la supériorité d'un apprentissage en lignes. Les auteurs ont comparé l'efficacité de l'apprentissage en ligne sur la prise en charge des escarres par les infirmier montrant que les FOAD peuvent s'avérer supérieur à l'enseignement traditionnel, lorsqu'elles sont bien conduites (15).

## Conclusion

Au vu des progrès considérables de la médecine et des connaissances, de la réduction du temps alloué aux enseignements par les administrations, la formation à distance s'affiche comme étant la solution idéale.

Le E-learning est un format globalement apprécié par les étudiants, permettant de leur fournir à distance un accès à des données actualisées, contrôlées, interactives, tout en s'affranchissant des barrières temporelles et spatiales imposées par un enseignement en présentiel.

La motivation des étudiants et la stratégie d'apprentissage apparaissent comme deux piliers de la formation à distance. La motivation de l'étudiant est nourrie par les interactions sociales et humaines, lui permettant ainsi de donner sens à sa démarche et d'adopter un comportement empreint à réaliser une formation en autonomie.

Aussi, l'absence d'interaction interhumaine et l'existence d'un sentiment de solitude rapportées dans les nombreux E-learning se révèlent être les freins majeurs des formations à distance.

Les formations mixtes de type « blended-learning » ou formation mixte pourraient, quant à elle, remédier aux difficultés liées à l'isolement, en associant à la formation à distance, une partie en présentiel.

Pour autant, la pratique clinique peut avoir tout son intérêt. En stimulant d'abord la curiosité de l'étudiant et en suscitant les interrogations, elle lui permet d'initier une démarche motivée et autonome. Il peut alors avoir recours à ces bases de données iconographiées et pédagogiques, véritable atout, autant pour l'apprenant que pour l'enseignant.

L'accessibilité aux formations à distance au sein d'une spécialité comme la dermatologie est donc à encourager, quel qu'en soit l'initiative (académique, personnelle ou pratique).

De nombreux étudiants n'ont pas connaissance de tels ressources pourtant disponibles. A ce jour, il existe une huitaine de formation à distance sur des thèmes variés de la dermatologie (les hypodermes, les manifestations dermatologiques associées aux spondyloarthropathies et à la polyarthrite rhumatoïde, les vascularites,

les dermatoses bulleuses, les manifestations dermatologiques associées au Lupus, les dermatoses granulomateuses et les manifestations dermatologiques associées aux pathologies digestives).

La création d'un répertoire des formations à distance, spécifiques à l'enseignement de la dermatologie, pourrait offrir une seconde vie à ces écrits.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ozuah PO. Undergraduate medical education: Thoughts on future challenges. BMC Med Educ. 30 juill 2002;2:8.
2. Haute Autorité de Santé. E-learning Guide de conception de formation ouverte et à distance dans le monde de la santé. 2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/guide\\_e-learning\\_rapport\\_complet.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/guide_e-learning_rapport_complet.pdf)
3. TRA - Bulletin Officiel N°2001-16: Annonce N°4 [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://travail-emploi.gouv.fr/publications/picts/bo/05092001/A0160004.htm>
4. Viviane Glikman. Des cours par correspondance au e-learning. Presses Universitaires de France. Paru le : 31/01/2018.
5. Frédéric Haeuw, Outils de pilotage par les compétences des projets TICE dans l'enseignement supérieur. Elaboré par un groupe de travail<sup>1</sup> réuni à l'initiative de la Direction de la Technologie (MR), 2001
6. Guide pratique sur l'apprentissage intégré au travail : Pratiques efficaces pour améliorer la qualité éducative des expériences de travail structurées offertes par les collèges et universités – Conseil ontarien de la qualité de l'enseignement supérieur [Internet]. Disponible sur: <https://heqco.ca/fr/pub/guide-pratique-sur-lapprentissage-integre-au-travail-pratiques-efficaces-pour-ameliorer-la-qualite-educative-des-experiences-de-travail-structurees-offertes-par-les-colleges-et-universites/>
7. ZEPEDA, Sally J. Job-embedded professional development: Support, collaboration, and learning in schools. Routledge, 2014.
8. O'Doherty D, Dromey M, Lougheed J, Hannigan A, Last J, McGrath D. Barriers and solutions to online learning in medical education – an integrative review. BMC Med Educ. 7 juin 2018;18:130.
9. Wang C-Y, Zhang Y-Y, Chen S-C. The Empirical Study of College Students' E-Learning Effectiveness and Its Antecedents Toward the COVID-19 Epidemic Environment. Front Psychol. 2 août 2021;12:573590.

10. Özhan SÇ, Kocadere SA. The Effects of Flow, Emotional Engagement, and Motivation on Success in a Gamified Online Learning Environment. *Journal of Educational Computing Research*. janv 2020;57(8):2006-31.
11. Fendler RJ, Ruff C, Shrikhande M. No Significant Difference - Unless you are a Jumper. *OLJ* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 12 sept 2021];22(1). Disponible sur: <https://olj.onlinelearningconsortium.org/index.php/olj/article/view/887>
12. Simard Y, Gauthier C, Richard M. L'efficacité de la formation à distance au niveau postsecondaire : une méga-analyse. *Canadian journal of higher education* (1975). 2019;49(2):17-36.
13. Jowsey T, Foster G, Cooper-loelu P, Jacobs S. Blended learning via distance in pre-registration nursing education: A scoping review. *Nurse Educ Pract*. mars 2020;44:102775.
14. Akyol Z, Garrison DR, éditeurs. *Educational Communities of Inquiry: Theoretical Framework, Research and Practice* [Internet]. IGI Global; 2013 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <http://services.igi-global.com/resolvedoi/resolve.aspx?doi=10.4018/978-1-4666-2110-7>
15. Smith BL, Sward LB, Ellis SK. Telemedicine and Distance Learning for Obstetrician/Gynecologist Provider Education. *Obstet Gynecol Clin North Am*. juin 2020;47(2):353-62.
16. Morente L, Morales-Asencio JM, Veredas FJ. Effectiveness of an e-learning tool for education on pressure ulcer evaluation. *J Clin Nurs*. juill 2014;23(13-14):2043-52.
17. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol*. avr 2018;30(2):164-72.
18. Sharma VK, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 1 janv 2014;80(2):122-8.
19. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 1 juin 2017;95(11):717-24.
20. Acute Urticaria in Children. *Pediatrics & Neonatology*. 1 juin 2009;50(3):85-7.

21. Losappio L, Heffler E, Bussolino C, Cannito CD, Carpentiere R, Raie A, et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med.* févr 2014;25(2):147-50.
22. Haas N, Henz BM, Hermes B. Adhesion Molecules and Cellular Infiltrate: Histology of Urticaria. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 1 nov 2001;6(2):137-8.
23. Ollaik F, Dagher M, Bachour K, Bachour J. Adrenergic urticaria: a rare underdiagnosed subtype. *International Journal of Dermatology.* 2020;59(5):615-6.
24. Ollaik F, Dagher M, Bachour K, Bachour J. Adrenergic urticaria: a rare underdiagnosed subtype. *Int J Dermatol.* mai 2020;59(5):615-6.
25. Adult Onset Still's Disease: A Case Report | *British Journal of Medical Practitioners* [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.bjmp.org/content/adult-onset-stills-disease-case-report>
26. Mezoued L, Raison-Peyron N, Dereure O, Guillot B, Du-Thanh A. Analyse descriptive monocentrique de 135 patients atteints d'urticaire au froid. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 déc 2018;145(12, Supplement):S156.
27. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *European Journal of Internal Medicine.* 1 janv 2019;59:8-13.
28. Audicana MT, Kennedy MW. Anisakis simplex: from Obscure Infectious Worm to Inducer of Immune Hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev.* avr 2008;21(2):360-79.
29. Antidepressants have Anti-inflammatory Effects that may be Relevant to Dermatology: A Systematic Review [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2702>
30. Greaves MW. ANTIHISTAMINES. *Dermatologic Clinics.* 1 janv 2001;19(1):53-62.
31. Doggett SL, Dwyer DE, Peñas PF, Russell RC. Bed Bugs: Clinical Relevance and Control Options. *Clin Microbiol Rev.* janv 2012;25(1):164-92.
32. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chen T-T, Chang Y-T. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* janv 2012;148(1):103-8.
33. Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria associated with panic disorder: a syndrome responsive to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants? *Cutis.* juill 1995;56(1):53-4.

34. Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, Guzman-Avilan RI, Canseco-Villarreal JI, Arias-Cruz A. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organization Journal*. mars 2020;13(3):100101.
35. Satapathy A, Biswal B, Priyadarshini L, Sirka C, Das L, Mishra P, et al. Clinicopathological Profile and Outcome of Childhood Urticaria Vasculitis: An Observational Study. *Cureus* [Internet]. [cité 9 mai 2021];12(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7736025/>
36. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. juin 1990;85(6):965-81.
37. Ferreira S, Fernandes I, Cabral R, Machado S, Lima M, Selores M. [Cutaneous Manifestations in Mastocytosis: Update]. *Acta Med Port*. 1 avr 2020;33(4):275-81.
38. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2016;137(1):35-45.
39. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2008;59(6):1031-42.
40. Bergström A, Rollman O, Emtestam L, Mattson M, Hägglund H, Nilsson G, et al. [Cutaneous mastocytosis - update and clinical guidelines]. *Lakartidningen*. 22 oct 2018;115.
41. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(9):1401-7.
42. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. [Diagnosis and therapy of chronic urticaria-what is expected from the revision and update of the international guidelines? A report of the public consensus conference « URTICARIA 2012 »]. *Hautarzt*. sept 2013;64(9):638-43.
43. Floccard B, Javaud N, Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Amarger S, et al. Diagnosis and treatment of upper airway oedema caused by acute angio-oedema in the emergency department: a French consensus statement. *Eur J Emerg Med*. oct 2017;24(5):318-25.

44. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2017;76(6):942-7.
45. Tokura Y. Direct and indirect action modes of acetylcholine in cholinergic urticaria. *Allergol Int*. janv 2021;70(1):39-44.
46. Tokura Y. Direct and indirect action modes of acetylcholine in cholinergic urticaria. *Allergology International*. 1 janv 2021;70(1):39-44.
47. Masson E. Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1376210/figures/dosage-de-la-tryptase-un-guide-d-utilisation-pour>
48. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. oct 2018;32(10):1761-7.
49. Leducq S, Samimi M, Bernier C, Soria A, Amsler E, Staumont-Sallé D, et al. Efficacité du méthotrexate en adjonction d'un traitement par anti-histaminiques H1 dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée sévère réfractaire aux anti-H1 seuls : essai de phase III, randomisé, en double aveugle (NCT01960283). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. déc 2019;146(12):A58.
50. Khalaf AT, Liu X-M, Sheng W-X, Tan JQ, Abdalla AN. Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyridamole in the treatment of chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(4):487-92.
51. Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis -- « A Never Ending Story ». *Eur J Dermatol*. oct 2010;20(5):552-62.
52. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 4 mai 2018;13:73.
53. Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int*. 2021;30(2):64-75.



54. Defendi F, Charignon D, Ghannam A, Ponard D, Drouet C. Exploration biologique des angioœdèmes à kinines. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 mars 2015;142(3):163-9.
55. Aractingi S. Formes cliniques de l'urticaire chronique chez l'adulte. *Clinical diversity of chronic urticaria*. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. janv 2004;44(1):103-7.
56. Haber R, Chebl JA, Gemayel ME, Salloum A. Gleich syndrome: a systematic review. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(12):1458-65.
57. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, et al. [Hereditary angioœdema treatments: Recommendations from the French national center for angioœdema (Bordeaux consensus 2014)]. *Presse Med*. mai 2015;44(5):526-32.
58. Serpa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong Neto HJ, Arruda LK, et al. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department. *Einstein (Sao Paulo)*. 1 janv 2021;19:eRW5498.
59. Dalgaard P, Emborg J, Kjølby A, Sørensen ND, Ballin NZ. Histamine and biogenic amines: formation and importance in seafood. *Improving seafood products for the consumer*. 2008;292-324.
60. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 déc 2011;128(6):1139-1150.e4.
61. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 mai 2007;85(5):1185-96.
62. Bilò M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 20 juin 2019;29(3):180-205.
63. Jachiet M, Flageul B, Bouaziz J-D, Bagot M, Terrier B, Groupe Français d'Étude des Vasculites (GFEV). [Hypocomplementemic urticarial vasculitis]. *Rev Med Interne*. févr 2018;39(2):90-8.
64. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 12 mars 2015;519(7542):237-41.

65. [inhc1esterase\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/inhc1esterase_synthese.pdf) [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/inhc1esterase\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/inhc1esterase_synthese.pdf)
66. Ion O, Obrișcă B, Ismail G, Sorohan B, Bălănică S, Mircescu G, et al. Kidney Involvement in Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome-A Case-Based Review. *J Clin Med*. 6 juill 2020;9(7).
67. Nguyen K, Kohli A. Latex Allergy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545164/>
68. Beauvillain C, Drouet M, Renier G. Le test d'activation des basophiles. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 août 2008;2008(404, Part 1):67-77.
69. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Guillot B. Les angioedèmes à bradykinine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. avr 2011;138(4):328-35.
70. Faure S. Les antihistaminiques H1. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 nov 2009;48(490):49-52.
71. Barete S. Les mastocytoses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. nov 2014;141(11):698-714.
72. Trémeau-Martinage C, Giordano-Labadie F, Bazex J. Les urticaires de contact. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 janv 1995;35(1):44-9.
73. Les urticaires de contact. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 janv 1995;35(1):44-9.
74. Masson E. Les urticaires systémiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/154375/les-urticaires-systemiques>
75. Jachiet M, Flageul B, Bouaziz J-D, Bagot M, Terrier B. Les vascularites urticariennes hypocomplémentémiques. *La Revue de Médecine Interne*. 1 févr 2018;39(2):90-8.
76. Hergüner S, Kılıç G, Karakoç S, Tamay Z, Tüzün Ü, Güler N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(6):1342-7.
77. Podder I, Chandra S, Gharami RC. Loeffler's Syndrome Following Cutaneous Larva Migrans: An Uncommon Sequel. *Indian J Dermatol*. 2016;61(2):190-2.

78. Masson E. Lupus érythémateux cutané et dermatose neutrophilique urticarienne : une étude rétrospective de 7 patients [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1018548/lupus-erythemateux-cutane-et-dermatose-neutrophili>
79. Akin C. Mast cell activation syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 août 2017;140(2):349-55.
80. da Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast Cell Function. *J Histochem Cytochem*. oct 2014;62(10):698-738.
81. Aich A, Afrin LB, Gupta K. Mast Cell-Mediated Mechanisms of Nociception. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):29069-92.
82. Perez A, Woods A, Grattan CEH. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(1):191-4.
83. MIC2012sa0209Fi.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2012sa0209Fi.pdf>
84. MIC2012sa0209Fi.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2012sa0209Fi.pdf>
85. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2018;145(12):735-40.
86. Martina E, Diotallevi F, Bianchelli T, Paolinelli M, Offidani A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Chronic Urticaria: New Insights and Promising Targets for a Challenging Disease. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(1):32-45.
87. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs*. 1 févr 2001;61(2):253-60.
88. Masson E. Omalizumab comme traitement de la pathologie mastocytaire : revue systématique de la littérature [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1269493/omalizumab-comme-traitement-de-la-pathologie-masto>
89. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:674709.
90. Nosbaum A, Augéy F, Nicolas J-F, Bérard F. Physiopathologie de l'urticaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 nov 2014;141:S559-64.
91. PNDS - Déficit en mévalonate kinase (MKD). :47.
92. M Y, A O, T T, R K, Y M, H K, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1 mars 1992;19(3):424-30.

93. Prise en charge de l'urticaire chronique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272211/fr/prise-en-charge-de-l-urticaire-chronique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272211/fr/prise-en-charge-de-l-urticaire-chronique)
94. Les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). Ann Fr Med Urgence. sept 2016;6(5):342-64.
95. Lee JSS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: The spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 juin 2007;56(6):994-1005.
96. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. Clinical and Translational Allergy. 2019;9(1):42
97. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychological Stress and Chronic Urticaria: A Neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A Systematic Review of the Existing Evidence. Clinical Therapeutics. 1 mai 2020;42(5):771-82.
98. Altrichter S, Chuamanochan M, Knoth H, Asady A, Ohanyan T, Metz M, et al. Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 févr 2019;143(2):788-791.e8.
99. Revue Médicale Suisse - la revue médicale francophone de référence pour la formation continue des médecins. [Internet]. Revmed.ch. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-199/mastocytose-quand-faut-il-y-penser>
100. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. Clin Exp Allergy. 1 févr 2007;37(2):197-207.
101. SFD\_2019-11\_synthèse\_urticaire-chronique-spontanée.pdf.

102. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short- and Long-Term Effectiveness of Oral and Bath PUVA Therapy in Urticaria pigmentosa and Systemic Mastocytosis. *DRM*. 1997;195(1):35-9.
103. Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Angelini G. Skin Reactions to Pine Processionary Caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* Schiff. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 27 mai 2013;2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3678440/>
104. Ben Achour T, Mrouki M, Cherif Y, Hamrouni S, Ben Dahmen F, Abdallah M. Syndrome de Mac Duffie et lupus érythémateux systémique quelle frontière. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2018;39:A108-9.
105. Van Der Brempt X, Bradatan E, Vandezande LM, Frogner R. Syndrome oral bouleau-pomme : efficacité de l'induction de tolérance orale à la pomme sur 103 patients. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2017;57(3):282.
106. RESERVES IU-TD. Orphanet: Syndrome périodique associé à la cryopyrine [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=208650](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=208650)
107. Kim HJ, Kim Y-J, Lee HJ, Hong JY, Park AY, Chung EH, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. déc 2019;24(6):e12661.
108. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. mars 2019;94(3):363-77.
109. Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol R, Giménez-Arnau A. Temperature Thresholds in Assessment of the Clinical Course of Acquired Cold Contact Urticaria: A Prospective Observational One-year Study. *Acta Derm Venerol*. 2015;95(3):278-82.
110. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73(3):705-12.
111. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol*. févr 2015;67(2):527-34.
112. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible

- urticarias – The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 1 juin 2016;71(6):780-802.
113. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Latiff AHA, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
114. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of u.webarchive.
115. Watanabe J, Shimamoto J, Kotani K. The Effects of Antibiotics for Helicobacter pylori Eradication or Dapsone on Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 4 févr 2021 [cité 18 mars 2021];10(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913800/>
116. Eiling E, Schröder JO, Gross WL, Kreiselmaier I, Mrowietz U, Schwarz T. The Schnitzler syndrome: Chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2008;6(8):626-31.
117. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 1 févr 2013;3(1):3.
118. Kaplan AP. Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. 2012;4(6):6.
119. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2019;143(2):458-66.
120. Iriarte Sotés P, Armisén M, Usero-Bárcena T, Rodriguez Fernández A, Otero Rivas M, Gonzalez MT, et al. Up-Dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: Efficacy and Safety. A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 8 oct 2020;0.
121. Deschamps A-F, Tetart F, Martinet J, Joly P. Urticaire aiguë récidivante et douleurs abdominales : penser au diagnostic d'allergie à l'alpha-gal. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 déc 2016;143(12, Supplement):S221.
122. Khandzian M, Hacard F, Braire-Bourel M, Jaulent C, Bérard F, Nicolas J-F, et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire aiguë. *La Revue de Médecine Interne*. mars 2019;40(3):166-72.

123. Yvin E, Delaunay J, Lozac'h P, Lavigne C, Martin L, Urbanski G. Urticaire chronique superficielle associée aux cancers solides : un cas et revue de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. mai 2019;146(5):377-81.
124. Yvin E, Delaunay J, Lozac'h P, Lavigne C, Martin L, Urbanski G. Urticaire chronique superficielle associée aux cancers solides : un cas et revue de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 mai 2019;146(5):377-81.
125. Vigan M. Urticaire de contact immunologique aux cosmétiques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 juin 2009;136(6):557-61.
126. Granel B. Urticaire et maladies systémiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 avr 2004;44(3):297-303.
127. Soria A, Francès C. Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2014;35(9):586-94.
128. Urticaires physiques : mise au point. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 janv 1998;38(4):405-12.
129. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: A review. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e14290.
130. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-33.
131. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]*. juin 2020 [cité 15 févr 2021];34(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16472>
132. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. janv 2021;9(1):132-150.e3.
133. García-Ortega P, Marín A. Usefulness of the basophil activation test (BAT) in the diagnosis of life-threatening drug anaphylaxis. *Allergy*. 2010;65(9):1204-1204.
134. El Maghraoui A, Abouzahir A, Mahassine F, Tabache F, Bezza A, Ghafir D, et al. Vascularite urticarienne hypocomplémentémique de McDuffie. Deux observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 1 janv 2001;22(1):70-4.
135. Holl-Ulrich K. Vaskulitis. *Z Rheumatol*. 1 nov 2014;73(9):823-35.

# Urticaire

## INTRODUCTION

1

## Introduction

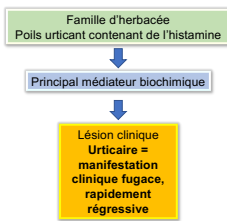
# Etymologie : Une urticaire

- Latin : *urtica*
- Définition historique : brûler (*du latin uro-*)
- Définition médicale : Eruption cutanée prurigineuse constituée de papules érythémateuses consécutives aux piqûres d'ortie (*Garnier Delamare*)
- L'urticaire est « entité clinique marqué par un œdème dermique, superficielle ou profond. Elle s'exprime par un éruption cutanée de lésion érythémateuses (=rouge), papuleuse (=en relief), plus ou moins **migratrice** et **fugace**, généralement prurigineuse »

2

## Introduction

# Urtica : Orties

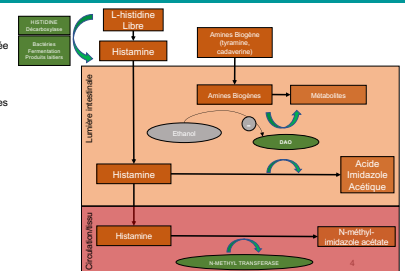


3

## Introduction

# L'Histamine est le principal médiateur de l'urticaire

- L'**histamine** est une amine biogène (-NH<sub>2</sub>) – Composé organique thermostable
- L'histamine est produite à partir de l'acide Aminé L-Histidine par une enzyme, l'**histidine décarboxylase** (in vivo).
- L'histidine décarboxylase est présente dans des entérobactéries
- Le catabolisme de l'histamine implique deux voies enzymatiques :
  - la **diamine oxydase (DAO)** exprimée dans les intestins
    - la **N-Méthyl-transférase** est exprimée dans l'ensemble des tissus humains.
- La métabolisation par la DAO est un système saturable :
  - Un excès d'apport en histamine (substrat) peut conduire à un excès d'absorption
  - Compétition forte des amines biogènes sur la DAO
- L'éthanol (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) réduit l'activité de la DAO

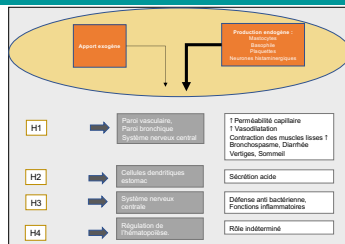


4

## Introduction

# Les récepteurs de l'histamine

- L'histamine, d'origine endogène, est principalement stockée dans les mastocytes et les basophiles
- Il existe **4 récepteurs à l'histamine** : H1, H2, H3, et H4
- L'histamine agit via le récepteur H1 sur :
  - La nociception
  - Action sur les muscles lisses (motricité vasculaire, bronchique, gastro-intestinaux)
  - Le prurit
  - Le sommeil (via les neurones histaminergiques)
- L'élimination de l'histamine fait intervenir la N-Méthyl-transférase, ubiquitaire, qui inactive l'histamine.
- La durée de vie de l'histamine est courte (environ 2min)



5

## Introduction

# L'urticaire est fréquent

- Au cours de la vie, 15 à 20% de la population a manifesté une urticaire aiguë (<6 semaines) dans sa forme généralisée.
- Aux urgences, l'urticaire représente environ **1% des motifs de consultation annuelle**.
- Pourtant, tout le monde a fait l'expérience d'une urticaire (de contact) : Il suffit d'avoir nourri la satiété d'un moustique. La salive du moustique étant essentiellement constituée d'histamine.

6



Introduction

## Classification clinique de l'Urticaire

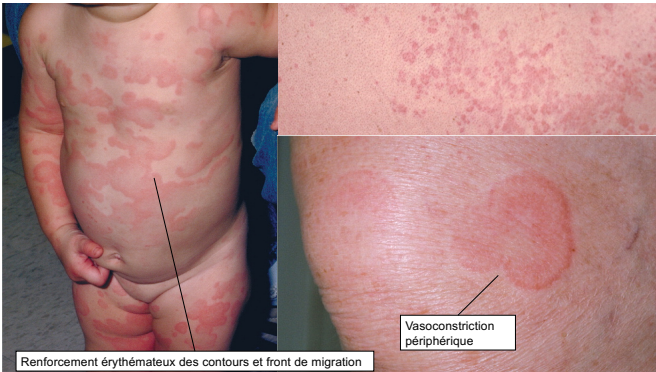
- **Urticaire superficielle**
  - Cédème dermique superficiel
  - Toutes les localisations peuvent s'observer
- **Urticaire profonde ou angio-œdème (AO)**
  - est un œdème hypodermique associée à une tension douloureuse.
  - Déformant
  - Sur fond rosé
  - Toutes les localisations sont possibles
  - Plus fréquent sur la face, les extrémités, les organes génitaux, les muqueuses



Introduction

## Classification clinique de l'Urticaire

- **Classification chronologique :**
  - Urticaire aigüe : < 6 semaines
  - Urticaire chronique : lorsque les épisodes d'urticaire (angio-œdème et/ou urticaire), récidivant, avec ou sans intervalle libre dépasse 6 semaines.
- **Classification topographique :**
  - Localisée, lorsque l'atteinte se limite à une ou plusieurs régions
  - Généralisée lorsqu'il atteint l'ensemble du corps



Introduction

## L'histologie de l'urticaire est peu rentable

Les urticaires superficielles ou profonde d'origine histaminique sont associées sur le plan histologique à :

- Cédème dermique plus ou moins profond (hypodermique)
- Infiltrat neutrophilique, éosinophilique, macrophagique lymphocytaire péri-capillaire discret.

L'histologie d'une lésion urticaire chronique spontanée est identique à celle d'une urticaire aigüe.

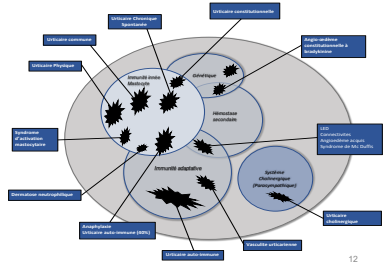
Introduction

## Etiologies de l'urticaire

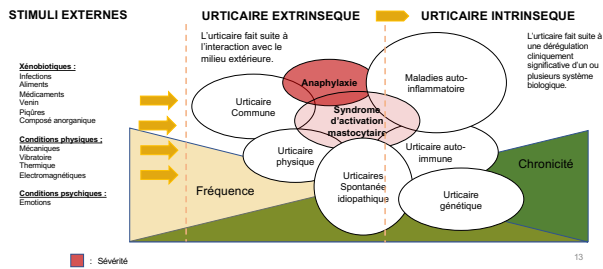
L'urticaire se manifeste dans une grande diversité de pathologie : auto-inflammatoire, allergique, alimentaire, ce qui peut complexifier son apprentissage.

Le mastocyte joue un rôle central dans l'urticaire en étant l'interface avec le milieu extérieur. Aussi, on peut distinguer les urticaires déclenchées par une interaction avec le milieu (extrinsèque), les plus fréquentes et celles qui font suite à une dérégulation constitutionnelle (génétique) ou acquises (auto-inflammatoire) du système immunitaire ou de l'hémostase secondaire.

Ces facteurs externes ont une action synergique, et peuvent facilement aggraver l'état d'excitation du mastocyte. En étant clairement identifiés, leurs contrôle par des moyens non médicamenteux est essentiel à la prise en charge de tout urticaire.



# Etiologies de l'urticaire



# Objectifs Pédagogiques

- Comprendre la physiopathologie de l'urticaire, les principaux médiateurs et effecteurs cellulaires. Pouvoir expliquer et rassurer le patient.
- Connaitre les éléments anamnestique, clinique, et paraclinique permettant de distinguer une urticaire allergique et une urticaire non allergique. Suspecter une urticaire allergique.
- Évaluer la sévérité clinique de l'urticaire
- Savoir quand rechercher une urticaire d'origine systémique et auto inflammatoire
- Diagnostiquer et traiter une urticaire physique, une urticaire chronique
- Proposer au patient une information claire sur la maladie et rassurer le patient
- Maîtriser les moyens thérapeutiques et limiter les évictions inutiles
- Assurer le suivi thérapeutique du patient.

# Urticaire

## PARTIE I. BASES IMMUNOLOGIQUES

# Urticaire

## PARTIE I. Bases immunologiques

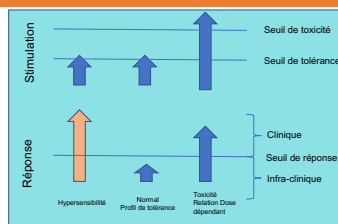
- Hypersensibilités, anaphylaxie, allergies
- Le mastocyte
- Les hypersensibilités
- Exploration de l'hypersensibilité de type 1

# Les bases de l'immunologie

## Hypersensibilité

### Généralités : Définitions

- Anaphylaxie** (*ana=inverse ; Phylaxie ; défense*)
- Allergie** : phénomène de réaction exagérée de la réponse immunitaire en réponse à une stimulation donnée (*du grec ergie=force, et All- action*).
- Introduit la notion de sensibilité (*hyper/hypo*) et la notion de seuil / limite à une stimulation.
- Il existe théoriquement un seuil de stimulation limite (exemple : dose ingérée) et un seuil de réponse (*infra / clinique*)



# Les bases de l'immunologie

## Le mastocyte

### Généralités : Points de repère historiques

- 1586** : réaction à l'oeuf chez un enfant rapportée par Schadewaldt dans un article sur l'histoire de l'allergie
- 1775** : récit de du Médecin Berhens, description d'une réaction aux moules, au cours d'un repas.
- 1869**, Perroud, médecin lyonnais, décrit des tumeurs congestive similaire à l'angio-œdème neurotique de Quincke
- En 1882** : La description des angio-œdème de Quinck par le Dr. Heinrich Quinck
- En 1902**, Charles Richet en 1902 observa des réactions immédiates mortelles après avoir injecté à des chiens des extrait d'anémone non toxique. C'est là qu'est né le terme d'allergie
- 1947** : découverte du rôle du mastocyte dans choc anaphylactique (Rocha et Silva)
- 1952** : l'histamine est présente dans les mastocytes (Riley et West 1952)

# Urticaire

PARTIE I. Bases immunologiques

1. Hypersensibilités, anaphylaxie, allergies
2. **Le mastocyte**
3. Les hypersensibilités
4. Exploration de l'hypersensibilité de type 1

19

## Les bases de l'immunologie Le mastocyte

### Généralités (1)

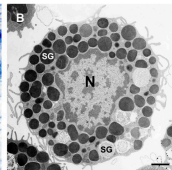
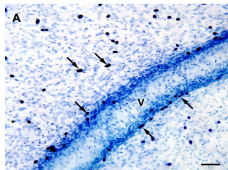
- Deux cellules, dérivées des cellules souches hématopoïétiques sont impliquées dans la réaction allergique
- **Le mastocyte** : il est tissulaire et situé au contact des vaisseaux de petits calibres, au contact des **épithéliums digestifs, cutanés, des conjonctives, des voies aériennes supérieures**
- **Le basophile** : il est circulant et représente < 1% des cellules sanguines
- Ces deux types cellulaires expriment le **récepteur de haute affinité aux IgE (FcεR1)**, elles stock l'histamine et participent ainsi à la réaction anaphylactique.

20

## Les bases de l'immunologie Le mastocyte

### Histologie et Microscopie

A. Le mastocyte situé au contact d'un vaisseau sanguin



B. Le mastocyte et sa granulation intracytoplasmique

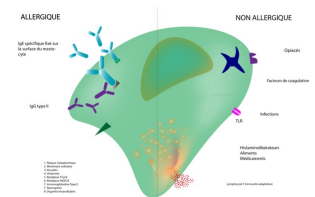
Figure 1. (A) Mast cells (arrows) are seen along the wall of a blood vessel (V) and in the mesentery window. Toluidine blue. Bar = 25µm. (B) Mature peritoneal mast cell is replete with electron dense secretory granules. N, nucleus; SG, secretory granules. Transmission electron microscopy. Bar = 1 µm.

21

## Les bases de l'immunologie Le mastocyte

### Principaux récepteurs membranaires du mastocyte

- Le mastocyte présente à sa surface de nombreux récepteurs :
  - **FcεR1** : récepteurs membranaires des IgE circulantes
  - **Aux agents pathogènes** : TLR (Toll Like Receptor)
  - **Récepteurs aux fractions du complément** (C3a, b, C5b) : réaction aux anaphylatoxines et superantigène
  - **CMH de classe II** : cellule présentatrice d'antigène
  - **Récepteur NK1** à la substance P, neuropeptide, jouant un rôle dans la nociception en liant les terminaisons nerveuses avec le système mastocyttaire.
  - Le récepteur **MIRGPRX2** est un récepteur membranaire couplé aux protéines G, qui intervient dans de nombreuses réactions pseudo-allergiques, en provoquant une dégranulation.
  - Récepteur **CHR-1** : Récepteur à l'ACTH



22

## Les bases de l'immunologie Le mastocyte

### L'activation du mastocytes

L'activation du mastocyte implique une grande diversité de stimuli :

#### Non immunologique :

##### Facteurs organiques / chimique

- Infections bactérienne (via TLR)
- Opiacés, quinolones, curares (via MRGPRX2)
- Aliments Histaminolibérateurs
- Protéines de la coagulation (Facteurs VIIa)
- Des **facteurs physiques** d'activation du mastocyte
- Absence de récepteurs moléculaires aux stimuli physiques
- Activation neurosensorielle via les Nocicepteurs (thermique, mécanique, polymodaux) qui interagissent avec Substance P → Activation mastocyttaire

##### Le système nerveux central

#### Immunologique :

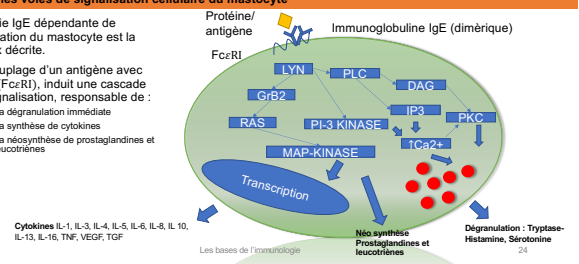
- **IgE** (hypersensibilité de type I, allergie)
- **IgG** (hypersensibilité de type II, anticorps anti-FcεR1, anti-fcεR2, anti-IgE)
- **Complexes immuns circulants** (hypersensibilité de type III)
- **Lymphocytes T** (CD4 et CD8) (hypersensibilité de type IV)

23

## Les bases de l'immunologie Le mastocyte

### Principales voies de signalisation cellulaire du mastocyte

- La voie IgE dépendante de l'activation du mastocyte est la mieux décrite.
- Le couplage d'un antigène avec l'IgE-(FcεR1), induit une cascade de signalisation, responsable de :
  - La dégranulation immédiate
  - La synthèse de cytokines
  - La néosynthèse de prostaglandines et leucotriènes



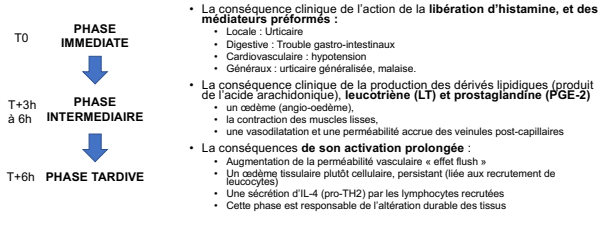
Les bases de l'immunologie

24

Les bases de l'immunologie

# Cellules effectrices de l'anaphylaxie

Conséquences cliniques de l'activation du mastocyte



Les bases de l'immunologie

# Le mastocyte

Autres fonctions du mastocytes

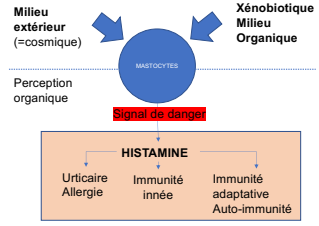
- Immunitaire et cytokinique
  - Antiparasitaire (par IL-3, associée aux IgE par opsonisation)
  - Antibactérienne (Via TLR, Complément, Récepteurs aux IgG type II de surface)
  - Immunité adaptative : cellule présentatrice d'antigène, migration ganglionnaire
- Connections neurosensorielles (Thermique/mécanique)
- Rôle nociceptif : par l'histamine
- Reconstruction tissulaire (via VEGF et TGF Béta)

Bases de l'immunologie

# Le Mastocyte

Conséquences cliniques de l'activation du mastocytes

- Le mastocyte est en somme la cellule sentinelle de l'organisme présente sur les épithélium.
- Il assure une réponse immédiate aux signaux nociceptifs physiques et organiques.
- Il initie la réponse adaptative secondaire puisque l'histamine est indispensable à la présentation antigénique au niveau des ganglions lymphatiques.
- Le mastocyte est un outil de perception organique.



# Urticaire

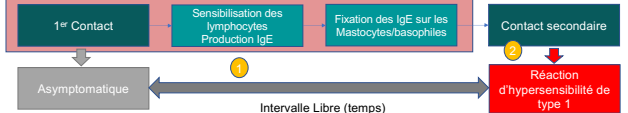
PARTIE I. Bases immunologiques

- Hypersensibilités, anaphylaxie, allergies
- Le mastocyte
- Les hypersensibilités
- Exploration de l'hypersensibilité de type 1

Bases de l'immunologie clinique

# L'hypersensibilité de Gell et Coombs

Hypersensibilité de type 1 : Deux phases (1)

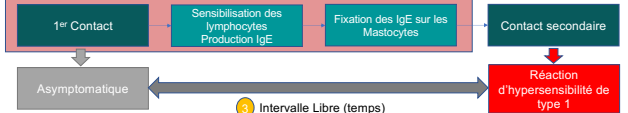


- La sensibilisation :**
  - L'antigène (protéique ou non) est capté par une cellule présentatrice d'antigène, présenté aux lymphocytes T des organes lymphoïdes secondaires
  - Leurs activation puis leurs différenciations de type TH2 sous l'influence de l'IL-4 et IL-13 implique la production par le plasmocyte d'immunoglobuline de type E.
  - L'IgE se fixe sur le membrane du mastocyte, sur le récepteur membranaire FcεR1
- La réaction anaphylactique**  
La réaction anaphylactique se produit au cours d'un second contact (ou n<sup>ème</sup>) avec l'antigène.

Bases de l'immunologie clinique

# L'hypersensibilité de Gell et Coombs

Hypersensibilité de type 1 : Deux phases (2)



- La durée entre la sensibilisation et la réaction anaphylactique (intervalle libre) dépend de la mémoire immunitaire et de sa tolérance.

## Bases de l'immunologie clinique L'hypersensibilité de type II, III, et IV

	Mécanismes	Schémas	Exemples
<b>Hypersensibilité de type II</b>	Auto-anticorps libre du sérum de type IgG ou IgM dirigés contre un récepteur membranaire. Elle peut être cytolytique ou cytotoxique (type IIa), activatrice ou inhibitrice (IIb).		Urticaire auto-immune (le récepteur aux IgE). Thyroïdite auto-immune
<b>Hypersensibilité de type III</b>	Complexation d'anticorps circulants (IgG, IgA, IgM) avec des antigènes sous l'effet de facteurs physico-chimiques, dont la température (foie) sous forme de précipité (réaction d'Arthus). Il s'en suit une réaction inflammatoire locale (activation du complément, augmentation de la perméabilité capillaire, œdème).		Vasculite urticarienne Vasculites
Hypersensibilité de type IV Hypersensibilité retardée à médiation cellulaire	Cela implique une médiation cellulaire par les lymphocytes		Toux tardive (DRESS, Lyell) Pustulose exanthématique Nécrolyse toxique épidermique

## Urticaire

PARTIE I. Bases immunologiques

1. Hypersensibilité, anaphylaxie, allergie
2. Le mastocyte
3. Les hypersensibilités
4. Exploration de l'hypersensibilité de type 1

32

## Bases de l'immunologie clinique Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1

### Principes généraux

- L'exploration d'une hypersensibilité de type 1 se réalise à distance de l'épisode aigu, 4 à 6 semaines minimum.
- Réaliser l'exploration trop précocement est à risque de faux négatif (le mastocyte doit reconstituer ses stocks en histamine, il peut exister une période réfractaire)
- Deux types de test sont disponibles : in vitro, sur prélèvement sanguin, et in vivo
- Tous les tests « in vivo » réalisés sur le malade sont à risque de sensibiliser le malade aux molécules testées, et de provoquer une réaction anaphylactique.
- Tous les tests in vivo, dans les explorations des allergies médicamenteuses, et alimentaires sont réalisés sous surveillance médicale à proximité d'une réanimation. Les dispositifs de réanimation (adrénaline injectable) doivent être préalablement préparés et prêts à l'emploi.

33

## Bases de l'immunologie clinique Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1

### Principes généraux : in « vivo » et in « vitro »

#### Tests in vitro :

- Dosage des IgE Totales
- Dosage des IgE Spécifiques
- Dosage des IgE Recombinantes
- Test d'activation du basophile (TAB)



Sans risque  
Informatif +++

#### Tests in vivo :

- Prick test
- Intradermoréaction (IDR)
- Test de réintroduction

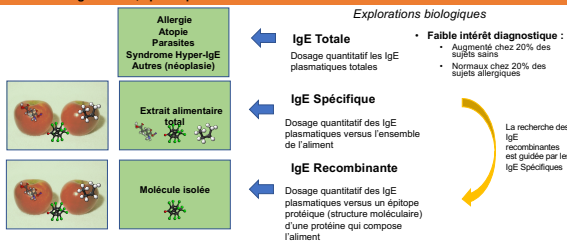


A risque de réaction  
anaphylactique = sous surveillance  
Diagnostic de certitude  
allergologique

34

## Bases de l'immunologie clinique Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1

### Test in vitro : Les IgE totales, spécifiques et recombinantes



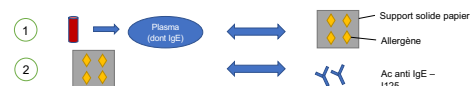
35

## Bases de l'immunologie clinique Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1

### Test in vitro : Les IgE spécifiques (1)

#### Dosage des IgE spécifiques

- Il correspond à la recherche d'IgE plasmatiques dirigées contre l'antigène ou les antigènes explorés.



#### Par méthode ImmunoCap (Phadia) (anciennement RAST)

- 1 - Le plasma du patient, extrait du sang total, est mis en contact avec un support sur lequel sont fixés des antigènes
- 2 - phase de révélation : le support est mis en contact avec des anticorps anti IgE, radio marqués à l'iode 125

36

Bases de l'immunologie clinique  
**Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1**

**Test in vitro : Les IgE spécifiques (1)**

- De nombreux **antigènes** peuvent être recherchés :
  - Médicaments (exemple pénicilline)
  - Aliments
  - Acariens
  - Parasites
  - Allergène professionnelle
- Il existe des dispositifs de type KIT lorsqu'il existe peut d'élément d'orientation à l'interrogatoire :
  - Les **allergènes alimentaires** courant (TROPHATOP®)
  - Les **pneumallergènes** courant (PHADIATOP®)
- Ils ont une **indication** restreinte :
  - En cas de dermatose étendue de type dermatite atopique
  - Dermographisme
  - Traitement anti-histaminique
  - En cas de doute sur les prick test
- La prescription est limitée à 5 extraits antigéniques en ville.

Bases de l'immunologie clinique  
**Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1**

**Test in vitro : Les IgE spécifiques (1)**

- Dans le cas d'un aliment, il s'agit de la mise en contact du sérum du patient avec un extrait **total** de l'aliment (pomme = peau + matrice). Toutes les protéines (et donc tous les épitopes, la courte portion protéique (en structure tertiaire)) sont représentées.
- La réactivité croisée des tests s'explique par les homologies de structure entre les protéines, exprimées dans les différents règnes.
- Leurs dosages ne permettent pas d'exclure une allergie ni d'affirmer une allergie IgE médiée.**
  - Ils sont une **aide diagnostique.**
  - Ils **mettent en évidence une sensibilisation du patient.**
  - Ils **doivent être confronté à la clinique.**

Bases de l'immunologie clinique  
**Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1**

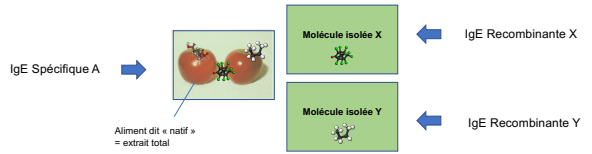
**Test in vitro : Les IgE Recombinantes (1)**

- Les IgE spécifiques mettent en évidence les principales **allergies croisées / réactivité croisée** lorsque **deux familles moléculaires sont exprimées**.
  - Exemple 1 : Syndrome PR10 / Pomme-Ecrou (protéines PR-10).
  - Exemple 2 : Syndrome Latex / Fruit Banane, Latex, Châtaigne, Avocat (Protéine Hev b 6)
- En revanche, les **IgE** spécifiques, en considérant l'aliment **total**, ne permettent pas de préciser envers quelle(s) structure(s) moléculaire(s) elle sont dirigées (épitopes)
- L'**identification moléculaire par les IgE recombinantes** a permis l'essor de l'allergologie : les homologies structurelles identifiées entre les protéines des règnes du vivant ont permis d'isoler des groupes moléculaires, dont les caractéristiques biochimiques sont similaires.
- Elles sont ainsi classées **en familles** qui partagent les mêmes caractéristiques biologiques et cliniques.

Bases de l'immunologie clinique  
**Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1**

**Test in vitro : Les IgE Recombinantes (2)**

Les patient sensible à une substance allergénique, ont souvent une réactivité à plusieurs composants moléculaires de cette même source. Ils correspondent aux épitopes de protéines ciblées au sein d'un aliment ou d'une structure végétale ou animale donnée.



Bases de l'immunologie clinique  
**Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1**

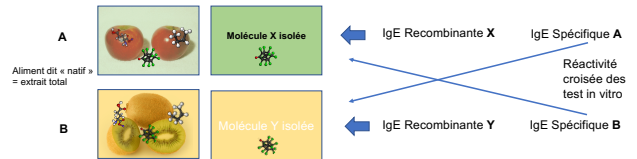
Principales familles moléculaires	Sources	Profil	Critique
<b>Les protéines PR-10</b> (pathogenesis related-10)	bouleau (Bet V-1) retrouvé dans la noisette (Cor a 1), les arachides (Ara h 8) soja (Gly m4), le céleri (Api g 1) la carotte (Dac c1)	<b>Protéines thermosensibles et dénaturées par la chaleur</b>	Cette sensibilisation, se manifeste par une pollinose aux bétulacées (bouleau), un <b>syndrome oral</b> , associant picotement buccaux et labiaux, après consommation de l'aliment cru. Il existe une pollinose associée (réactivité croisée) = syndrome pomme-bouleau.
<b>Les profilines</b>	Latex Hev 6	Protéines de l'architecture cellulaire, thermosensibles, et sensible à la digestion	<b>Syndrome oral</b>
<b>LTP (protéine de transfert des lipides)</b>	Présent dans la peau de certain fruits Pêche ( Pru p3) Poivre	<b>Résistance à la cuisson et à la digestion</b>	Réaction anaphylactique sévère
<b>Protéines de Stockage</b>	Graines (sésame, tournesol) Noyaux des fruits Amandes Arachides (Ara h1, ara h2)	<b>Résistance la cuisson et à la digestion</b>	Réaction anaphylactique sévère
<b>Déterminant Carbohydrates (CCD)</b>	Pollen, fruit, légumes, latex Abeilles, guêpe, cafard, acariens, crustacé	<b>Glycoprotéines des végétaux</b>	Réaction sévère aux hyménoptères
<b>Tropomyosines</b>	Crustacé (crevette Pen a 1) Mollusque (Acanth Oep p 10)	<b>Thermostable</b>	Réaction croisée acarien/crustacé
<b>Parvalbumines</b>	Poissons (cabillaud (Gad c 1)	<b>Thermostable</b>	

Bases de l'immunologie clinique  
**Bases de l'exploration de l'hypersensibilité de type 1**

**Test in vitro : Les IgE Recombinantes (3)**

Les **homologies structurelles** entre les séquences d'acide aminé et leurs conformations tertiaires expliquent :

- La **réactivité croisée** des test in vitro ou in vivo (sensibilisation croisée)
- Les **allergies croisées** (avec manifestation(s) clinique(s))

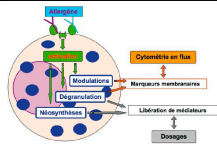


Bases de l'immunologie clinique  
Bases de l'exploration  
de l'hypersensibilité de type 1

Test in vitro : Test d'activation des basophiles (1)

- Le test d'activation des basophiles cherche à reproduire in vitro le déclenchement de la réaction d'hypersensibilité en mettant directement en contact l'allergène incriminé et à observer l'effet sur l'activation de la cellule.
- Il se place avant tout tests cutanés, lesquels présentent un risque de déclencher une réaction anaphylactique chez le patient.

Fig 1. Activation des basophiles et ses voies d'exploration



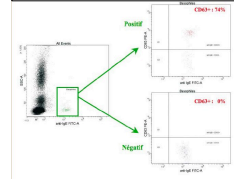
43

Bases de l'immunologie clinique  
Bases de l'exploration  
de l'hypersensibilité de type 1

Test in vitro : Test d'activation des basophiles (1)

- L'évaluation de l'activation de la cellule peut se faire par :
  - Cytométrie de flux (+++)
  - Test d'histamino-libération (dosage de l'histamine préformé)
  - Test de libération des leucotriènes (dosage des leucotriènes néoformés)
  - Au microscope : test de dégranulation des basophiles
- Avantages de la technique :
  - Reproduit une activation cellulaire proche de l'événement clinique de l'hypersensibilité de type 1.
  - Bonne sensibilité et spécificité de la technique sur les aliments.
- Défauts de la technique :
  - Sensibilité médiocre sur les médicaments

Fig 2. Test d'activation des basophiles : exemple de lecture au cytomètre



44

Bases de l'immunologie clinique  
Bases de l'exploration  
de l'hypersensibilité de type 1

Test in vivo : les tests cutanés (1)

- Les tests cutanés correspondent à la mise en contact d'un ou plusieurs antigènes avec le système immunitaire cutané du patient, sur les avant-bras ou le dos.
- Les prick-tests se réalisent en déposant sur l'avant-bras une goutte de solution contenant l'allergène (un médicament injectable, une solution commerciale de venins d'hyménoptères ou de latex ou encore l'aliment natif ou en extrait commercial), puis d'introduire une microgoutte de cette solution à travers la peau à l'aide d'une lancette
- Les tests intradermiques (IDR) sont réalisés de façon standardisée en injectant entre 0,02 à 0,03 mL d'une solution contenant l'allergène, reconstituée puis diluée dans du sérum physiologique au 1000<sup>e</sup>, 100<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> sur les avant-bras.
- En cas de dégranulation des mastocytes cutané par contact avec un antigène du mélange, on observe alors une « papule urticaire »



Dr. Bellange (Lyon)

45

Bases de l'immunologie clinique  
Bases de l'exploration  
de l'hypersensibilité de type 1

Test in vivo : les tests cutanés (2)

- Le test positif lorsqu'il existe une papule  $\geq 3\text{mm}$  sur l'avant bras 20 à 30min.
- Il existe un témoin positif (histamine pure) et un témoin négatif (sérum physiologique, exclu un dermographisme) (validité interne du test)
- Les prick test doivent être réalisés en l'absence de prise d'histamine dans les 5 jours précédents la réalisation du test et de corticoïdes.
- Les prick test peuvent être réalisés à partir d'extrait industrielle, d'un médicament dilué, d'un substance.
- Leurs positivités correspond à une sensibilisation, et doivent se corréler aux données cliniques et paracliniques
- La sensibilité et la spécificité des tests IDR dans l'exploration des réactions anaphylactiques sont variables selon les allergènes testés, supérieures à 90 % pour l'exploration des réactions anaphylactiques à l'amoxicilline, aux curares, ou aux venins d'hyménoptères. Les tests cutanés couplés à l'interrogatoire permettent souvent de confirmer le diagnostic d'urticaire allergique.



Prick test positif

46

Bases de l'immunologie clinique  
Bases de l'exploration  
de l'hypersensibilité de type 1

Test de réintroduction / Test de provocation orale

- Le test de réintroduction est le seul test qui valide, en l'absence de réaction, la levée de la présomption de l'allergie médicamenteuse ou alimentaire.
- Il est réalisé à dose progressivement croissante.
- La surveillance médicale est indispensable.
- Ils permettent de lever la contre-indication liée à une étiquette d'allergie dans les réactions d'hypersensibilité immédiates ou retardées.
- Les injections d'adrénaline doivent être préparées à l'avance, notamment dans le cadre de l'exploration d'une hypersensibilité de type 1.

47

Bases de l'immunologie clinique  
Bases de l'exploration  
de l'hypersensibilité de type 1

Dosage de la tryptase sérique

- La tryptase est un marqueur spécifique de l'activation immédiate du mastocyte
- Il s'agit d'une protéase néoformée qui reflète la charge en mastocyte
- Valeurs seuils :
  - Normale  $< 11,4 \mu\text{g/L}$
  - Choc anaphylactique :  $> 20 \mu\text{g/L}$
- Dosage à réaliser :
  - Per-critique : dans les 30min à 4 heures suivant l'anaphylaxie. ( $N < 20 \mu\text{g/L}$ )
    - Confirme la participation mastocytaire à l'événement clinique
  - tryptase basale, en dehors d'une réaction pour comparaison.

48



Bases de l'immunologie clinique  
**Bases de l'exploration  
 de l'hypersensibilité de type 1**

**Dosage de la tryptase sérique**

- **Situations d'élévation de la tryptase basale :**
  - Situations pathologiques suivantes :
    - la mastocytose
    - l'hyperplasie des mastocytes
    - l'insuffisance rénale chronique
    - les néoplasies myéloïdes
    - hypertryptasémie familiale
  - Augmentée chez 5,9% de la population générale :
    - corrélée à la fatigue, aux bouffées vasomotrices, tachycardies, vertiges, diarrhées, œdèmes

Bases de l'immunologie clinique  
**Bases de l'exploration  
 de l'hypersensibilité de type 1**

**Dosage de l'histamine**

- **Dosage de l'histamine plasmatique :** demie vie très courte, dosage dépendant des conditions de conservation, non utile en pratique
- **Dosage des métabolites de l'histamine urinaire** sur échantillon de 24heures
  - N-méthyl histamine
  - Acide 1-méthyl-4-imidazole acétique
- **Dosage des métabolites de la prostaglandines D2 :**
  - 11-B-prostaglandine F2 alpha
- **Leucotriène E4 urinaire**

Introduction  
**Bibliographie**

- 1. Haas, N., Henz, B. M. & Hermes, B. Adhesion Molecules and Cellular Infiltrate: Histology of Urticaria. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 6, 137–138 (2001).
- 2. Masson, E. Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/1376210/figures/dosage-de-la-tryptase-un-guide-d-utilisation-pour>.
- 3. Dalgaard, P., Emborg, J., Kjellby, A., Sorensen, N. D. & Ballin, N. Z. Histamine and biogenic amines: formation and importance in seafood. *Improving seafood products for the consumer* 292–324 (2008).
- 4. McNeil, B. D. et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 519, 237–241 (2015).
- 5. Besevillain, C., Drouet, M. & Renier, G. Le test d'activation des basophiles. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008, 67–77 (2008).
- 6. da Silva, E. Z. M., Jamur, M. C. & Oliver, C. Mast Cell Function. *J Histochem Cytochem* 62, 698–738 (2014).
- 7. Aich, A., Afrin, L. B. & Gupta, K. Mast Cell-Mediated Mechanisms of Nociception. *International Journal of Molecular Sciences* 16, 29069–29092 (2015).
- 8. Nosbaum, A., Auvray, F., Nicolas, J.-F. & Bérard, F. Physiopathologie de l'urticaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 141, 5529–5564 (2014).
- 9. Heinzerling, L. et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy* 3, 3 (2013).

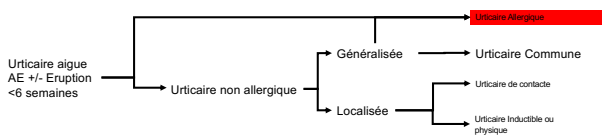
**Urticaire**

PARTIE II. URTICAIRE EXTRINSEQUE

Urticaire Extrinsèque  
**Urticaire Aigue**

**Urticaire aigue : Généralités**

- L'urticaire aigue se caractérise par un épisode évoluant en règle pendant moins de 6 semaines
- Elle peut associer **une urticaire superficielle et/ou des angioedèmes (AE) isolés (=urticaire profonde)**
- Elle est très rarement de mécanisme IgE médiée et donc allergique.
- Lorsqu'elle s'associe à des signes systémiques de réaction anaphylactique, l'hypothèse prioritaire est celle d'une urticaire dite allergique



**Urticaire**

PARTIE II. Urticaire extrinsèque

1. Urticaire allergique
2. Urticaire commune (non allergique)
3. Urticaire inductibles (ou physique)
4. Particularités de l'urticaire chez l'enfant



## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Urticaire allergique : généralités

C'est la forme la plus sévère de l'urticaire : elle est associée à une forte mortalité.

L'urticaire n'est pas systématiquement présent.

L'urticaire est accompagnée de signes systémiques

### Epidémiologie :

- < 0,1% des urticaires généralisées sans gravités.
- Motif de consultation aux urgences : estimé à 6% des admissions pour le motif « urticaire »

55

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Urticaire allergique : principales causes

- En Europe, les principales causes d'anaphylaxie sont :
  - les aliments (65 % chez l'enfant et 20 % chez l'adulte),
  - le venin d'insectes (20 % chez l'enfant et 48 % chez l'adulte),
  - les médicaments (4,8 % chez l'enfant et 22 % chez l'adulte)
    - Les antibiotiques : bêta-lactamines
    - Les curares
- Les aliments fréquemment impliqués dans l'anaphylaxie :
  - Les arachides
  - Les fruits à coques
  - Protéines de lait de mammifères (vache, brebis et chèvre)

56

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Urticaire allergique : clinique de l'anaphylaxie

L'urticaire s'associe volontier à des signes systémiques, qui orientent vers le diagnostic d'anaphylaxie.

Grade	Clinique
GRADE I	Signes cutanéomuqueux généralisés = urticaire sans atteinte du tractus respiratoire
GRADE II	Atteinte multi viscérale modérée (au moins 2 fonctions atteintes)
GRADE III	Atteinte multi viscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique. Hypotension (<90mmHg chez l'adulte)
GRADE IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoires Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle

Les 4 grades de l'anaphylaxie selon Ring et Messmer

### Atteintes d'organes :

#### Cutanéo-muqueuse :

- Eruption généralisée,
- Prurit palmoplantaire,
- flush,
- œdème des lèvres, de la langue ou de la luette,

#### Respiratoire :

- Dyspnée,
- bronchospasme,
- hypoxémie,
- stridor

#### Signes gastro-intestinaux

#### Hypoperfusion d'organe

57

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Urticaire allergique : Enquête anamnestique

- La prise en charge initiale**
  - Hospitalisation en réanimation / traitement par noradrénaline / Prise en charge aux urgences
  - L'élévation de la tryptase sérique per-critique (par rapport à la tryptase basale)
- Arguments clinique en faveur d'une anaphylaxie**
  - Dans l'heure suivant la première administration de médicament (<1h dans l'heure suivant la première administration),
  - Sévérité de la crise
  - Piqûre d'hyménoptère,
  - Ingestion d'aliment (<4heures)
  - La recherche de cofacteurs (Effort physique, AINS, Alcool)
  - Reproductibilité des symptômes après les prises alimentaires
  - La recherche d'une réaction croisée
- Recherche d'une sensibilisation** : Un contact antérieur ou une réaction médicamenteuse connue (pouvant expliquer une allergie croisée), une prise cachée.
- L'enquête précoce limite le biais de souvenirs**

58

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Urticaire allergique : recherche des cofacteurs de l'anaphylaxie

L'effort physique  
La prise d'AINS (anti inflammatoire non stéroïdien)  
L'alcool

- Ont pour effet d'abaisser le seuil de réactivité / modifie la perméabilité gastrique
- Et entraînent des réactions plus sévères.
- Certaines anaphylaxies se produisent uniquement après abaissement du seuil de tolérance
- Ces facteurs sont à systématiquement rechercher à l'interrogatoire

59

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Cas particuliers : Allergie à Anisakis simplex

- Anisakis simplex* est un nématode parasitant le poisson.
- Epidémiologie** : jusqu'à 10% de l'anaphylaxie idiopathique chez l'adulte
- Consommée cru (larve vivante), marinée, ou peu cuit,
- Il peut déclencher une réaction urticaire après sensibilisation ou des symptômes d'hypersensibilité au cours d'une infection gastro-intestinale par le parasite ou après sa consommation
- La clinique associe une urticaire, des angio-œdèmes, des douleurs abdominales, éventuellement un choc anaphylactique.
- A rechercher dans les anaphylaxies inexplicables.
- Dosage IgE Anisakis Simplex** permet de confirmer le diagnostic.
- Le traitement préventif repose sur la cuisson suffisante du poisson.

60

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire Allergique

### Cas particulier : Allergie à l'alpha galactose

- L' $\alpha$ -gal est un sucre présent sur les glycolipides de viandes ou abats de mammifères non primates donc absent chez l'homme et les volailles.
- L'allergie à l' $\alpha$ -gal se manifeste par des anaphylaxies récidivantes d'intensité variable et de survenue tardive après les repas contrairement aux autres allergies alimentaires de survenue rapide (> 2 h) après les prises alimentaires.
- Les morsures de tiques sont un facteur de risque.
- En effet, lors de la morsure, les tiques inoculent des résidus  $\alpha$ -gal dans la peau. L' $\alpha$ -gal est également présent dans le cétuximab, la gélatine alimentaire et les solutés de remplissage à base de gélatine.
- Traitement : L' $\alpha$ -gal n'est pas détruite à la cuisson, l'éviction des viandes de mammifères non-primates doit donc être complète.

61

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire Allergique

### Syndrome Urticarien de contact : Généralités (1)

Le contact de substance protéique ou non (sous forme d'haptène) sur les interfaces biologiques, les épithéliums, peut provoquer des maladies allergiques dite immunologiques, (généralement IgE médié – Anaphylaxie), ou de mécanisme « non immunologique » (ou inconnue)

Il peut s'agir d'un soit d'un contact direct, soit d'une inhalation, ou par procuration.

L'urticaire apparaît classiquement dans les 30 minutes à 1 heure suivant le contact, et régresse dans l'heure.

Facteurs de risque : dermatite atopique (vis-à-vis de tous les allergènes protéiques, en favorisant la sensibilisation par une barrière cutanée altérée)

62

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire Allergique

### Syndrome Urticarien de contact : Généralités (2)

Ils intègrent plusieurs entités :

- l'urticaire de contact : régression immédiate
- Les formes mixtes :
  - La dermatite immédiate de contact aux protéines
  - Urticaire de contact + une dermite de contact retardée (eczéma de contact)
  - Urticaire de contact + dermite ortho-ergique

63

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire Allergique

### Syndrome Urticarien de contact : Généralités (3)

Ils peuvent être de mécanisme :

- immunologique (IgE médié) :
  - Une sensibilisation préalable est nécessaire
  - À risque d'anaphylaxie par dégranulation des basophiles et mastocytes.
- non immunologique :
  - Ils intéressent tous les sujets mis en contact avec la substance incriminée, sans sensibilisation préalable, dès le premier contact.
  - La réaction est localisée
  - liée à la libération de médiateurs vasodilatateurs (prostaglandines, leucotriène), ou l'intromission au sein du derme de molécules irritantes ou de médiateurs pro-inflammatoires (piqûre, envenimation, plantes).
- Indéterminées :
  - Activation de la voie alterne du complément est suspectée
  - Réaction anaphylactoides sans contact préalable nécessaire

64

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire Allergique

### Syndrome Urticarien de contact : Généralités (3)

Pour toutes ces réactions de contact, la clinique peut s'étaler entre une atteinte restreinte à la zone de contact, ou à la peau anciennement lésée, à des atteintes généralisées jusqu'au choc anaphylactique.

Elle dépend du mécanisme impliqué, de la quantité d'allergène appliqué, et de la surface cutanée intéressée.

La stadification usuelle suivante est utilisée pour classer les réactions :

STADE (d'après Von Krogh et Maibach)	Clinique
Stade I	Urticaire localisé Dermatite de contact
Stade II	Urticaire généralisé (avec ou sans angio-œdème)
Stade III	Signes extra-cutanés
Stade IV	Choc anaphylactique

65

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire Allergique

### Syndrome Urticarien de contact : Généralités (4)

Les molécules en causes peuvent être :

- Chimique (Elle agissent alors comme un « haptène », en se fixant par liaison covalente à une protéine du soi, ou non covalente tel que le Nickel)
- Protéique (pouvant être prise en charge par le complexe majeur d'histocompatibilité)

Elles dépendent du contexte professionnelle +++,

Urticaire de contact Immunologique	Urticaire de contact non immunologique
Médicament ( Amoxicilline)	Médicaments (kétoprofène)
Fruit et légumes (Pomme, Carotte, Tomate)	Protéines animales
Additifs alimentaires	Conservateurs
Latex	Métaux
Cosmétique, Persulfate d'ammonium	Desinfectant
Farines	Cosmétiques (parfum : baume du Pérou, benzaldéhyde, acide benzoïque, acide cinnamates)
Plantes (Eucalyptus, tabac, Aneth, moutarde, lupin)	Plantes (ortie, coraux, anémone)
Animaux (rat, souris, mites)	Latex
Fluide séminaux	Persulfate d'ammonium
Paprika	Piment de cayenne
	Chemise professionnelle

Liste non exhaustive des réactions d'urticaire de contact

66

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Syndrome Urticarien de contact : Clinique

- Survenue de papules prurigineuses, limitées, d'aspect pseudofolliculaire dans les 30 minutes
- Qui correspondent classiquement à une urticaire superficielle
- Suivant le contact et régressant dans l'heure
- Sur peau saine ou lésée
- Souvent sur les bras, les mains et le visage.



Papules d'aspect pseudo folliculaire



67

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Dermatite de contact aux protéines

- Forme particulière d'urticaire de contact, après contact avec des protéines crues (poulet, coquillages, poissons, légumes, épices)
- Intéressant les mains, poignets, bras
- se manifestant par :
  - une phase aiguë : un prurit dans les 10 à 30 minutes
  - Une phase tardive : lésions vésiculeuses, crouteuses,
  - Une phase chronique : lichénifications, paronychies
- Parfois associée à des signes respiratoires en fonction de l'allergène (exemple : farine)
- Parfois associée à des signes digestifs

L'histologie montre des lésions d'eczéma (dermatose spongiforme)

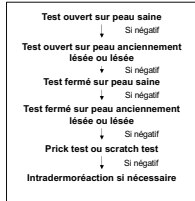
- Associée avec l'atopie dans 50% des cas

68

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Exploration des syndromes d'urticaire de contact

- Faible disponibilité des tests in vitro (sauf pour le latex)
- Toujours en milieu hospitalier
- Progressifs
- **Test ouvert** La substance est appliquée sur une zone de 3cmx3cm sur le dos ou l'avant bras.
  - Le test est lu à 20 minutes
  - éventuellement la zone atteinte lors de l'événement initial, selon le contexte
  - Le test est positif en cas de d'urticaire typique, ou de lésion d'aspect pseudofolliculaire, voir des vésicules spongiotiques intra-épidermiques. Des pseudopodes peuvent s'observer.
- **Test fermé**
  - Le test est réalisé sous occlusion
- **Le prick test**
  - La substance est introduite à l'aide d'une lancette, à dilution croissante



69

## Urticaire Allergique Urticaire de contact

### Exploration des syndrome d'urticaire de contact

- Test en faveur d'une Urticaire non immunologique



- Test en faveur d'une urticaire immunologique (latex) : forme pseudotopographique



70

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Urticaire allergique de contact au latex : généralités

- Le latex provient de la sève des Hévéa « *Hevea Brasiliensis* » (cf. photo)
- Principal constituant du **caoutchouc naturelle**, utilisé dans de nombreux équipements de santé (Electrodes, stéthoscopes, cathéters, gants, ballons, préservatifs)
- Responsable de réaction anaphylactique de **type I – IgE médiée**
- Les personnes allergiques à l'**avocat, la banane, la châtaigne, le kiwi, le céleri** ont un risque plus élevé de réaction au latex (réaction croisée)
- Le latex peut être **inhale** (poussière de pneu et fécule de maïs des gants en latex)



Récupération de la sève *Hevea Brasiliensis*

71

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Allergique

### Cas particuliers : Urticaire de contact au latex (2)

- **Epidémiologie** :
  - 1 à 2 % de la population,
  - 2<sup>ème</sup> cause d'anaphylaxie péropératoire
  - cause la plus fréquente d'anaphylaxie au travail.
- **Facteurs de risque** :
  - personnels de santé,
  - exposition répétée aux soins de santé,
  - Antécédent de spina bifida
- **Clinique** :
  - urticaire
  - prurit
  - anaphylaxie
  - rhinite allergique (par inhalation)
- **Explorations** : IgE latex, Prick test latex, IgE Recombinante
- **Traitement** : Education du malade et Eviction du Latex.

72

## Urticaire Extrinsèque

# Urticaire Allergique

Urticaire allergique de contact au latex : Diagnostics différentiels

- **Diagnostic différentiels :**
- **Dermatite allergique des mains :**
  - Il n'existe pas d'urticaire associée
  - Antécédent d'atopie
  - La réaction est de type retardée, de type IV
  - Lésions vésiculeuses, érosives, croûteuses, sur un fond de xérose
  - Le traitement repose sur les dermocorticoïdes.



Eczéma des mains (hypersensibilité de type IV au vinyle) - APMH Lyon Nord

73

## Urticaire Extrinsèque

# Urticaire Allergique

Urticaire allergique de contact au latex : Diagnostics différentiels

- **Dermatite d'irritation des mains :**
  - Elle peut être d'origine mécanique, par frottement répété,
  - Ou chimique lavage répété des mains, usage de produits détergents
  - Le traitement repose sur l'usage de crème barrière associée à la protection des mains



Dyshypothésie dystrophique associée à une dermatite d'irritation chronique des mains

74

## Urticaire Extrinsèque

# Urticaire Allergique

Urticaire de contact : Diagnostics différentiels

### Diagnostic différentiel :

- les urticaires physiques
- les urticaires chroniques
- Une brûlure chimique
- les dermatites de contact aux protéines : ces dermatites peuvent suivre une urticaire de contact ; elles ont un caractère persistant, les *pricks tests* sont positifs en lecture immédiate et il ne semble pas y avoir de cas décrits avec les cosmétiques ;
- Une poussée inflammatoire sur des lésions d'atopie préexistante
- Piqure chenille processionnaire des pins
- Papillonnite en zone d'endémie

75

## Urticaire Extrinsèque

# Bibliographie

1. Acute Urticaria in Children. *Pediatrics & Neonatology* **90**, 85-87 (2009).
2. Losappio, L. et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med* **25**, 147-150 (2014).
3. Depietri, F., Tedeschi, A. & Cuomo, M. Angioedems and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *European Journal of Internal Medicine* **59**, 8-13 (2018).
4. Audicana, M. T. & Kennedy, M. W. Anisakis simplex: from Obscure Infectious Worm to Inducer of Immune Hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev* **21**, 350-379 (2008).
5. Les urticaires de contact. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* **35**, 44-49 (1995).
6. Les membres de la commission des référentiels de la SFMU et experts de la SFA, du GFRUP et de la SPFA et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) en partenariat avec la Société Française d'Allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SPFA). *Ann. Fr. Med. Urgence* **6**, 342-354 (2016).
7. Deschamps, A.-F., Tstari, F., Marliet, J. & Joly, P. Urticaire aiguë récidivante et douleurs abdominales : penser au diagnostic d'allergie à l'alpha-gal. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **143**, S221 (2016).
8. Vigan, M. Urticaire de contact immunologique aux cosmétiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **136**, 557-561 (2009).
9. Soria, A. & Francès, C. Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. *La Revue de Médecine Interne* **35**, 586-594 (2014).
10. Nguyen, K. & Kohli, A. Latex Allergy. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).

76

# Urticaire

PARTIE II. Urticaire extrinsèque

1. Urticaire allergique
2. Urticaire commune (non allergique)
3. Urticaire inducibles (ou physique)
4. Particularités de l'urticaire chez l'enfant

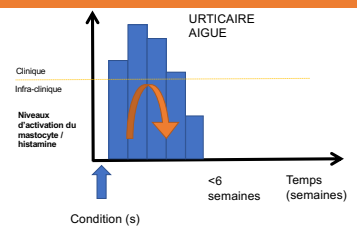
77

## Urticaire Extrinsèque

# Urticaire commune

### Généralités

- Il correspond à l'urticaire évoluant depuis < 6 semaines
- Un facteur déclenchant est retrouvé dans environ 50% des cas
- L'anaphylaxie (urticaire allergique) est exclu
- Les principales causes sont alimentaires, les infections microbiennes, les médicaments.



78

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Alimentaire

### Intoxication aiguë à l'histamine – Toxi-infection alimentaire

- C'est « l'intoxication alimentaire (TIAC\*) » par un excès d'apport d'histamine selon une relation dose-dépendance
- Correspond à une pseudo-allergie alimentaire. La voie IgE-dépendante n'est pas sollicitée.
- Norme : 25mg à 50mg par repas est sans toxicité
- Lié à l'ingestion de forte dose d'histamine
  - Histamine C >200mg/kg
  - 80% des intoxications sont liées à la consommation de poisson (thon, maquereaux, bonites, anchoix), doses >500mg/kg.
- Responsable de symptômes « allergique », dans les minutes jusqu'à quelques heures pendant 3h à 2-3 jours.
  - Anaphylactoides (gastro intestinaux, cutanée, cardiaque)
  - Urticaire isolée
- Prévention : limiter les conditions favorables fermentations (nombreuses bactéries responsables de la production d'histamine, et d'autres amines biogènes)
  - respect de la chaîne du froid (éviscération précoce des poissons)

\*Toxi-infection alimentaire

79

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Alimentaire

### Urticaire alimentaire : Intolérance à l'histamine

Certains aliments sont riches en histamine ou avec une action histamino-libératrice :

Type	Principaux aliments
<b>Aliments naturellement riches en histamine</b>	Tomates, avocat, Aubergine, Epinard, Poisson Poulet, Œuf Fraise
<b>Aliments enrichis par procédé de fermentation</b>	fromages, boissons alcoolisées (cidres, vin, champagne) charcuterie
<b>Aliments histaminolibérateurs</b>	Ananas, bananes, agrumes, fraises, noix, papaye, tomates, réglisse, épices, légumineuses, cacao, alcool; poisson, fruits de mer, porc, blanc d'oeuf
<b>Additifs</b>	colorants, conservateurs, stabilisants, exhausteurs de goût, arôme

80

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Alimentaire

### Urticaire alimentaire : Intolérance à l'histamine

- L'absorption de l'histamine est dépendante :**
- de l'intégrité de la barrière intestinale (diminution de la production de DAO par les entérocytes dans les MICI, malabsorptions...)
  - l'activité enzymatique de la Diamine oxydase (DAO) et de la N-Méthyl transférase (la DAO est inhibée par l'alcool)
    - Certaines médicaments inhibent l'activité de la DAO : antiarythmiques, antibiotiques, psychotrope, furosémide, curares
  - Des cofacteurs : vitamine B6, vitamine C, zinc, cuivre
  - Le stress et l'activité sportive, augmentent la perméabilité gastrique

Il n'existe pas de test biologique actuellement disponible et fiable pour le diagnostic de l'intolérance à l'histamine (test de provocation oraux à l'histamine, prick test à l'histamine+ lecture à 50min)

Le traitement est diététique : il repose sur la limitations des apports en histamine exogènes.

81

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Alimentaire

### Urticaire alimentaire : Quand suspecter une anaphylaxie alimentaire ?

- Reproductibilité et constance des symptômes :
  - des signes d'anaphylaxie sont présent après chaque prise alimentaire d'un même aliment.
  - Absence de prise alimentaire sans signes d'anaphylaxie associée.
  - Il dépendent systématiquement des co-facteurs
- Délai par rapport à l'ingestion : <4heures
  - Sauf : (délai > 24heures)
    - Anisakis Simplex
    - Omega-5-gliadine (blé)
- Sévérité des symptômes : grade > 1
- Arguments en faveur d'une allergie croisée ?
- Adresser à l'Allergologue pour explorations spécifiques graduelles :
  - IgE spécifique
  - IgE recombinante
  - Prick test
  - Réintroduction alimentaire ou induction de tolérance
- L'objectif est de limiter des évictions abusives, permettre la diversité alimentaire

82

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Médicamenteuse

### Urticaire médicamenteuse : généralités

- L'hypersensibilité médicamenteuse est un problème de santé publique, mettant en jeu le pronostic vital et induire une surmortalité
  - Allongement de la durée d'hospitalisation
  - Hospitalisation
  - Traitements plus coûteux
  - Dans le cas des antibiotiques, des spectres plus larges peuvent conduire à des résistances microbiennes.
- Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuses se classent :
  - Réaction allergique
    - Réaction immédiate allergique IgE médié
    - Réaction d'hypersensibilité retardé de type IV, III
  - Non allergiques
    - Hypersensibilité non allergique (idiosyncrasique)
- L'urticaire liée aux médicaments est fréquente
  - 95% des réactions médicamenteuses immédiate ne sont pas allergique (IgE dépendante)
- Mécanismes : Histaminolibération non spécifique, liée à une activation non IgE dépendante. Effet idiosyncrasique, activation du mastocyte via MCRXPRX2

83

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Médicamenteuse

### Urticaire médicamenteuse : différencier l'hypersensibilité allergique versus non allergique

- Outils diagnostiques :
  - Il repose sur une démarche allergologique à distance de l'épisode initial
  - Questionnaire ENDA (European Network for Drug Allergie) : il évalue la chronologie entre les prises médicamenteuses et la réaction clinique présente
  - Dosage des IgE spécifiques / Test cutané (Prick test et intradermoréaction) / Réintroductions médicamenteuses
- Arguments anamnétiques :
  - Antécédents personnel de réactions médicamenteuses
  - Réaction à > ou = 2 à médicaments
  - Absence de sévérité clinique (grade < 2)
  - Délai > 1heure
  - Survenue après plusieurs administrations consécutives
- Médicaments fréquemment impliqués :
  - Pénicillines, antibiotiques
  - Produits de contraste iodés
  - Anti inflammatoire non stéroïdien (AINS), Aspirine
  - Codéine
  - Vancomycine
- Traitement : antihistaminique H1 de seconde génération

84

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire Médicamenteuse

### Urticaire médicamenteuse : Diagnostics différentiels

- **Diagnostics différentiels :**
  - **Allergie médicamenteuse – Hypersensibilité de type 1 IgE médiée**
    - Généralement associée à des signes de sévérité
    - Délai <1heure après une première prise
    - Contact préalable avec le médicament (phase de sensibilisation)
  - **Hypersensibilité retardée :**
    - DRESS syndrome/Pustulose exanthématique/Babouin Syndrome/Necrolyse Epidermique Toxique
    - Durée > 7 jours
    - Gravité clinique et biologique (fièvre, adénopathie, défaillance d'organe, nécrose, signes de Nikolsky)

85

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire Médicamenteuse

### Urticaire médicamenteuse : Diagnostics différentiels

- Piège :
- **Réaction de grade 1 aux AINS ou à l'aspirine**
    - Mécanisme : inhibition de la cyclooxygénase 1
    - **Réaction bénigne lorsqu'elle est de grade 1 (sans signes systémiques) sauf si signes respiratoire** (suspecter Syndrome de Fernald Vidal)
  - **« Red Man Syndrome » à la vancomycine (glycopeptide)**
    - Eruption érythémateuse sur le visage, le cou, la partie supérieure du torse
    - Liée à la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles en cas de perfusion rapide (<1gramme/heure), dès la première perfusion ou après plusieurs perfusions.
    - En cas de signes systémiques sévères, suspecter une anaphylaxie
    - Traitement : antihistaminique voie IV, réduction des vitesses de perfusions

86

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire liées aux infections microbiologiques

### Urticaire et infections : Diagnostics différentiels

- De nombreuses infections sont responsables de l'activation du mastocyte et peuvent être responsable d'une urticaire :
  - Infection des voies aériennes supérieures (20 à 60% des urticaires aiguës)
  - Infection à CMV, Infection à EBV
  - Infection chronique VIH VHB VHC VIH
  - Infection à HSV
  - Infection bactérienne
  - Infection à SARS-CoV 2
- Souvent l'infection s'associe à une prise médicamenteuse de pénicillines ou AINS
- Etiologie principale des urticaires aiguës chez l'enfant (30 à 80% selon les études)
- **Aucun risque d'anaphylaxie** sur ces urticaires, les réactions survenant après plusieurs jours de traitement.

87

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire liées aux infections microbiologiques

### Urticaire et infections : SARS CoV 2

- F>H (64% vs 36%)
- Traitement :
  - anti H1 +/- corticostéroïdes
  - DC topique
- Co-morbidités : HTA, diabète type II, Obésité (syndrome métabolique)
- Clinique :
  - **Urticaire = la plus fréquente des manifestations cutanées**
  - Urticaire souvent synchrone des manifestations du Sars-CoV 2 (45%)
  - 10% de symptômes précoces (avant les symptômes connus)
  - Chez l'enfant : forme atypique ++, contagieuse



Urticaire associé à une infection à SARS-CoV 2

88

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire liées aux infections microbiologiques

### Urticaire et infections : SARS CoV 2

- En pratique :
  - Urticaire aiguë (hors urticaire médicamenteuse probable) = suspicion d'infection à Sars CoV-2
  - ➔ **Test PCR + Isolement à discuter**
  - Objectif : limiter la propagation virale

89

Urticaire Extrinsèque

## Urticaire liées aux infections microbiologiques

### Urticaire et parasites : Syndrome de Larva Migrans Viscéral

- Il correspond à l'ensemble des manifestations associées à la migration des nématodes, au cours de la Toxocarose
- Parasite : *toxocara canis* (parasite du chien), et *toxocara cati* (parasite du chat)
- Transmission : consommation d'aliments contaminés
- Clinique :
  - Généraux : Asthénie, fièvre, hépatosplénomégalie, symptômes pulmonaires, urticaire
  - **Forme oculaire : uvéite (sévérité)**
- Biologie : **hyperéosinophilie en plateau >20 000/mm<sup>3</sup>**
- **Diagnostic sérologique**
- Traitement :
  - Corticothérapie (forme oculaire++)
  - Albendazole 15mg/kg 2 à 7 jours.



Gavignet et al, 2008

90

## Urticaire liées aux infections microbiologiques

### Urticaire et parasites : Toxocarose

- **Urticaire aiguë** dans 7% des cas symptomatiques
- **Urticaire tardif / chronique** plus fréquent : 26% des cas
- Taux de sérologie toxoplasmose positive augmenté chez les patients atteints d'urticaire chronique, par rapport à la population générale
  - 65% vs 21% (Wolfram et al., 1995)
  - 19,5% vs 12,7% (humbert et al., 2000)
  - 27,7% vs 13,3% (Ismail and Khalafallah, 2005)
- La sérologie positive semble être un facteur prédictif de résistance aux anti-H1

91

## Urticaire liées aux infections microbiologiques

### Urticaire et parasites : Syndrome de Larva Migrans Cutané

- Dermatite ankylostomienne
- **Transmission**: par contact avec un sol contaminée (plage non recouverte par la marée) en zone d'endémie (zones tropicale ou intertropicale)
- **Clinique** : lésion serpigneuse localisée, « dermatite rampante », mobile > 3cm par jour.
- Biologie : pas d'hyperéosinophilie
- Traitement : Ivermectine 200ug/kg en une prise



92

## Urticaire liées aux infections microbiologiques

### Urticaire et parasites : Syndrome de Larva Currens

- Urticaire linéaire prédominante sur les fesses, les flancs, et le tronc
- Survenant après un séjour en zone tropicale
- **Pathognomonique** de la strongyloïdose / anguilliose à *Strongyloides stercoralis*
- Fugace (<24h) et brusque, prurigineuse, elle correspond à la migration larvaire sous cutanée
- Biologie : possible hyperéosinophilie modérée
- Diagnostic : examen parasitologique des selles
- Traitement : IVERMECTIN J0 J15 200ug/kg



Courtney et al. 2015

93

## Urticaire Commune

### Urticaire liée aux piqûres d'insectes

Les piqûres sont un motif fréquent en consultation. Elle peuvent être responsable de réactions d'hypersensibilités et d'urticaire généralisée. Les insectes responsables de telles attaques en Europe sont :

- **Les arthropodes** :
  - Hyménoptères
  - Moustiques
  - Punaise de lit
- **Les ectoparasitoses**
  - La gale
  - Les acoules
- **Les parasites**
  - Larve de trichobilharzia (dermatite cercarienne)

94

## Urticaire liées aux piqûres

### Urticaire liée aux piqûres : piqûre d'hyménoptère

- **Hyménoptère**
  - Abeille, Guêpe (Vespa, Poliste), Vespa (frelon), Bourdon
  - Insectes caractérisés par 4 ailes membranées
  - Composition du venin : Histamine +++, noradrénaline, peptide toxique (neurogène), Mellitine (histaminolibérateur)
- Environ 200décès/an en Europe
  - Risque allergique dépendant de l'exposition et de la coexistence d'une mastocytose.
- **Piqûre normale** :
  - piqûres d'environ 2cm, douloureuse
  - <24heures
- **Piqûre < 10cm localisée** :
  - réaction hyperergique
  - Peut persister 24 à 48heures (10 jours maximum)
- **Piqûres multiples** : risque de réaction anaphylactoïde par effet toxique si > 100
- **Réaction sévère dès le grade I** : Toute réaction généralisée (de type urticaire de grade I) doit conduire à la prescription d'une trousse d'urgence, et une enquête allergologique.
- **Diagnostic** : il repose sur l'anamnèse (identification de l'insecte), les IgE spécifique, les IgE recombinantes, et les tests cutanés
- Le traitement repose sur une désensibilisation au venin.

95

## Urticaire Commune

### Urticaire liée aux piqûres : prévention primaire

La prévention primaire repose sur des mesures simples, valables pour tous les insectes piqueurs, en particulier les hyménoptères (abeilles, guêpes) :

- à proximité des insectes, ne pas faire de mouvements brusques ;
- au dehors, l'été, éviter les plats sucrés, les boissons sucrées, la bière (etc.) ;
- faire attention en cueillant ou en consommant des fruits ;
- ne pas boire directement dans une bouteille ;
- ne jamais marcher pieds nus à l'extérieur ;
- éviter les odeurs prononcées comme celles des parfums, des crèmes solaires, des sprays capillaires, des lotions après rasage ;
- ne pas porter de vêtements colorés où des vêtements amples car les insectes piqueurs peuvent se loger ;
- faire enlever les nids d'abeilles et de guêpes par des spécialistes (pompiers) et ne pas essayer de la faire soi-même ;
- en promenade ou en faisant de la course à pieds, éviter de passer trop près des nids de frelon asiatique (moins de 5 mètres) ;
- contrairement aux moustiques, il n'existe aucun produit répulsif pour les hyménoptères, contrairement aux nombreuses substances qui éloignent plus ou moins les moustiques .

96



Urticaire Extrinsèque  
**Urticaire Commune**

**Urticaire liée aux piqûres : prise en charge**

**Traitement immédiat d'une piqûre :**

- Retrait du dard
- Éviter les manœuvres de compression et la glace
- Inactiver le venin : chauffer à 50-60°C à l'aide d'une source de chaleur
- Aucun produit n'est validé actuellement ( vinaigre, citron, urine)

97

Urticaire Extrinsèque  
**Urticaire Commune**

**Urticaire liée aux piqûres : Piqûres des punaises de lit**

- Période de l'année : per-annuelle
- **Clinique :**
  - Atteinte des zones découvertes (visage, décolleté, bras, mains)
  - Lésions maculo-papuleuses prurigineuses, groupées, linéaires.
  - La piqûre est indolore, parfois centrée par un point de morsure
  - Les lésions sont différées, jusqu'à plusieurs jours.
  - L'urticaire généralisée est possible



98

Urticaire Extrinsèque  
**Urticaire Commune**

**Urticaire liés aux piqûres : Piqûres des punaises de lit**

- **Le diagnostic de certitude est entomologique :**
  - Examen de l'habitat, sous le lit, niche
  - Trace de sang ou insecte mort sur le lit
- **Traitement :**
  - Eradication complète par traitement des surfaces à la vapeur
  - Dermocorticoïdes et antihistaminiques
- **Prévention :**
  - Isolement et lavage à 60°C de l'ensemble des bagages après un séjour à risque



Différents stade de Cimex lectularius (5mm à l'âge adulte)  
 Stephen, et al.

99

Urticaire Allergique  
**Urticaire Commune**

**Urticaire liée aux piqûres : Scabiose**

- Période de l'année : per-annuelle,
- Transmission : interhumaine
- **Clinique :**
  - Prurit généralisé à prédominance nocturne
  - Notion de contagion
  - Les signes cliniques sont caractéristiques de la maladie :
    - Signes scabieux des mains
    - Nodules scabieux des mains et parties génitales
- **Dermoscopie :** signe du Delta
- **Le diagnostic est clinique. Traitement d'épreuve en cas de doute diagnostique.**
- **Traitement :**
  - Topique : pyréthrine à 5%, dose adaptée à la surface cutanée
  - Ou Systémique : Ivermectine (dose poids)
  - J0 et renouveler au moins 10 jours après.
  - Traitement symptomatique systématique avec dermocorticoïdes et émoulient pendant 6 semaines.
  - Lavage du linge et literie à 60°C ou isoler en sac poubelle pendant 72 heures
  - Traitement des sujets contacts / collectivité.



100

Urticaire Extrinsèque  
**Urticaire Commune**

**Urticaire liée aux piqûres : Aoûtats**

- Les aoûtats sont des larves d'acarien (appelé rouget, vendangeon, ou vendangerons), et parasites de mammifère qui se contaminent dans l'herbe.
- Période de l'année : Juillet à octobre, plus active fin de l'été.
- **Clinique :**
  - les lésions sont classiquement retrouvées au niveau des zones humides
  - plis de l'aîne, des aisselles, des creux popités, sous les seins, au niveau des parties génitales
  - lors de la piqûre, macules évoluant en quelques heures en une papule, parfois oedémateuses
- **Traitement :**
  - Traitement symptomatique
  - Désinfection locale
- **Prévention :**
  - Couverture et vêtement long en cas de contact avec le sol en prairie

101

Urticaire Extrinsèque  
**Urticaire Commune**

**Urticaire liée aux piqûres : Dermite cercarienne**

- Parasites à cycle aquatique dont le réservoir est le canard des lacs d'eau douce. Les œufs sont éliminés dans les excréments et éclosent dans l'eau, puis colonise le mollusque (hôte intermédiaire) qui libère les furcocercaries lorsque la température dépasse 22 à 23°C.
- Elles tentent de passer la barrière cutanée provoquant une réaction immunologique et la libération d'histamine, responsable de la dermatite cercarienne ou dermatite du nageur.
- **Clinique :**
  - Les lésions apparaissent dans l'heure suivant la baignade, parfois le soir ou le jour suivant.
  - Elles durent en moyenne 4 jours.
  - Les réactions sont plus intenses lors des seconds contacts (production d'anticorps anti-Trichostrongylus)
- **Le diagnostic est clinique.**
- **Traitement symptomatique**
  - Antihistaminiques
- **Prévention :**
  - Douche après la baignade
  - Ne pas se baigner



102



## Urticaire Extrinsèque Urticaire Commune

### Urticaire liée aux piqûres : Pyemotes ventricosus

*Pyemotes ventricosus* est un parasite d'insecte (vrillette des bois) qui se loge dans le bois, la paille, ou certains céréales.

Il peut s'attaquer à l'homme en cas de contact direct et prolongé sur l'homme, souvent sous occlusion (port d'un tee-shirt).

#### Clinique :

- papule urticarienne
- unique ou multiples
- Centrée(s) par une vésicule, associée à une lymphangite satellite (signe de la comète relativement spécifique)

#### Traitement :

- Eradication de la réserve (traitement du bois)
- Traitement symptomatique



103

## Urticaire Extrinsèque Urticaire Commune

### Urticaire liée aux piqûres : Chenilles processionnaires des pins

Les chenilles processionnaires du pin sont responsables d'infestation des pins au printemps, en Europe du sud. Elle libère des poils urticariens, par voie aéroportée qui pénètre le derme et les muqueuses.

#### Clinique :

- 1 à 12 heures après le contact heures après l'exposition, pendant 3 à 4 jours
- Urticaire de contact - Macule et papule de 3 à 8mm parfois centrée par une vésicule, associée à une lymphangite satellite (signe de la comète relativement spécifique) prurigineuse
- Conjonctivite allergique
- Bronchospasme
- Le choc anaphylactique est possible

#### Traitement :

- Nettoyage de la peau à l'eau et au savon, ablation des poils incrustés dans la peau
- Traitement symptomatique associée antihistaminique



104

## Urticaire Extrinsèque Bibliographie

1. Schaefer, P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician* **95**, 717-724 (2017).
2. Doggett, S. L., Dwyer, D. E., Peñas, P. F. & Russell, R. C. Bed Bugs: Clinical Relevance and Control Options. *Clin Microbiol Rev* **25**, 164-192 (2012).
3. Gaviguet, B., Pignatelli, R., Azzopardo, F., Milon, L. & Humbert, P. Cutaneous manifestations of human toxocarosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **59**, 1031-1034 (2008).
4. Delgado, P., Emborg, J., Kirby, A., Sørensen, N. D. & Ballin, N. Z. Histamine and biogenic amines: formation and importance in seafood. *Improving seafood products for the consumer* 222-234 (2008).
5. Maizel, L. & Novak, N. Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition* **85**, 1185-1196 (2007).
6. Bilo, M. et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* **29**, 180-205 (2019).
7. Zuberbier, T. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* **73**, 1393-1414 (2018).
8. Khandjian, M. et al. Urticaire aux AINS : une prise en charge similaire à celle de l'urticaire atypique. *La Revue de Médecine Interne* **40**, 166-172 (2019).
9. Henry, D., Ackerman, M., Sanchez, E., Finon, A. & Esteve, E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, (2020).
10. Rydzek, L., Chandra, S. & Gharami, R. C. Loeffler's Syndrome Following Cutaneous Larva Migrans: An Uncommon Sequel. *Indian J Dermatol* **61**, 190-192 (2016).
11. Algaadi, S. A. Urticaria and COVID-19: A Review. *Dermatologic Therapy* **33**, e14290 (2020).

105

## Urticaire

### PARTIE II. Urticaire extrinsèque

1. Urticaire allergique
2. Urticaire commune (non allergique)
3. Urticaire inducibles (ou physique)
4. Particularités de l'urticaire chez l'enfant

106

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Généralités (1)

L'urticaire physique ou Inductible est une urticaire induite, déclenchée par une stimulation nociceptive inadaptée.

- Thermique (Chaud / froid)
- Oscillatoire mécanique (ou « vibratoire »)
- Pression (force/unité de surface)

#### Physiopathologie :

- l'urticaire fait intervenir les récepteurs nociceptifs et le système histaminergique.
- Il existe un effet synergique ou cumulatif (plusieurs déclencheurs simultanés nécessaire à la survenue d'une urticaire)
- N.B : cette urticaire est généralement classé dans les urticaires inducibles chronique d'après la conférence de Berlin 2012.

107

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Généralités (3) : formes cliniques des urticaires physiques

Formes cliniques	Paramètres	Prévalence	Durée moyenne
Dermographisme	Cisaillement	1- 1,5%	6,5 ans
Urticaire au froid	Thermique	1/3 des urticaires physiques	4,8-7,7ans
Urticaire au chaud	Thermique	Rare	ND
Urticaire retardée à la pression	Pression	Forme primitive rare Forme secondaires : 1/3 des urticaires physiques associées aux UCS	6-9ans
Urticaire solaire	Ondes électromagnétiques	rare	3-6ans
Urticaire Vibratoire	Oscillation mécanique	rare	ND
Urticaire Aquagénique	Inconnue	rare	ND
Urticaire Cholinergique	Système cholinergique	4-11,2%	4-7,5 ans
Urticaire de contact	Immunologique	rare	ND

108

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Généralités (2)

Le diagnostic repose sur l'anamnèse

Un test de provocation, en reproduisant les conditions de déclenchement permet de confirmer le diagnostic et de connaître le seuil de sensibilité réactionnelle.

Attention, **des réactions sévères** peuvent avoir lieu au cours des tests de provocation.

Conditions des tests :

- Effectuer les tests sur des zones cutanées sans symptômes (période réfractaire de 24 heures)
- Répéter les tests en cas de forte suspicion clinique.

109

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Dermographisme : clinique

- Il correspond à la survenue d'une papule **prurigineuse** localisée 2 à 5 minutes après une friction modérée de la peau.
- Forme symptomatique = avec prurit.
- La lésion régresse en 10 minutes à 30 minutes
- On distingue des formes semi-retardées 30 minutes à 2 heures, et retardées (4 à 6 heures) pouvant persister jusqu'à 48 heures.



110

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Dermographisme : Exploration

- Appliquer une spatule de bois / stylo bille fermé, en exerçant une pression légère
- Réponse positive : papule < 10 min, prurigineuse
- *Il existe des dermatographomètres avec (20 à 160 grammes/mm<sup>2</sup> soit 196 à 1569 kPA)*



Dermatographomètre

111

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire au froid : Généralités (1)

- Survenue de papules dans les minutes qui suivent le contact avec de l'air froid, un objet froid, un liquide
- **Les facteurs déclenchant** : baignade, contact avec un objet froid, l'ingestion de froid, la différence de température.
- Facteurs de risque : femme 2/1
- Des formes graves existent avec des tableaux d'anaphylaxie : c'est la seule urticaire inducible à risque de décès.

112

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire au froid : Généralités (2)

**Formes cliniques :**

- **Forme typique** : papules survenant lors du réchauffement après exposition, régressant en 1 heures (95%)
- **Forme atypique** :
  - Urticaire au froid systémique (associée à des signes systémiques)
  - Urticaire au froid retardé (>12 heures)
  - Urticaire cholinergique induite par le froid
  - Dermographisme au froid

113

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire au froid : Généralités (3)

**Selon l'étiologie :**

**Acquises :**

- Forme idiopathique (95%)
- Forme secondaire

**Forme héréditaire : cf. Urticaire familiale au froid**

**Stades de sévérité de l'urticaire au froid :**

- Stade 1 : urticaire limitée (36%)
- Stade 2 : urticaire diffuse sans malaise (42%)
- Stade 3 : urticaire avec signes systémiques (malaise, arthralgies, atteintes cutanées liées au froid) 22%

**L'exploration de l'urticaire au froid nécessite un bilan biologique pour rechercher une cause d'urticaire au froid secondaire**

114

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire au froid : recherche d'une forme secondaire

- **Cryopathies** (cryoglobulinémie, Cryofibrinogénémie) :
  - Clinique : purpura
  - recherche d'un cryoprécipité.
- **Dysglobulinémie** (gammopathie, myélome)
- **Maladie des agglutines froides (primitive ou idiopathique)**
  - Clinique : crise hémolytique associée à une pâleur
  - Recherche d'une anémie hémolytique
  - Test de coombs direct
- **Connectivites et maladies auto-immunes** (Lupus Erythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde...):
  - Recherche des anticorps anti nucléaire (ACAN)
  - Dosage du complément C3, C4, CH50
  - Biopsie cutanée si lésions cutanées
- **Maladie infectieuse chronique**
  - Sérologie VIH, VHB, VHC
  - CMV
- **Prises médicamenteuses (pénicilline, IEC)** en cours ou désensibilisation au venin d'hyménoptère
- **Urticaire Familiale au froid** :
  - il existe alors des arguments d'hérédité,
  - une conjonctivite, des signes neurologiques,
  - les signes sont présents dans l'enfance.

115

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire au froid : Explorations (1)

Lorsque le bilan étiologique est **négatif**,

Le **diagnostic repose** sur le test de provocation sur les avants bras, pendant 20min maximum :

- Test au glaçon (ne pas appliquer directement sur la peau)
- Si nécessaire : Bains d'eau froide (risque de réaction systémique)
- TempTest® : système avec un gradient de température 4-44 C°



116

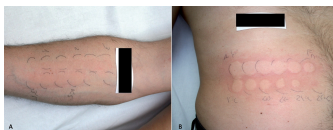
## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire au froid : Exploration (2)

TempTest® : système avec un gradient de température 4-44 C°.

En cas de réaction positive : la recherche du seuil de température (tempTest) et du temps de stimulation est nécessaire afin de guider la prise en charge du patient.

Un temps < 3 min s'associe à une forme plus sévère.



D'après Martinez-Escala et al, 2015  
Papules urticarienne après réalisation d'un temp test

117

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire de contact au chaud

**Papules/ prurit** suite au contact au chaud

- Plus rare
- Test au chaud (Object métallique rempli d'eau chaude, **maximum 44C°**) ou TempTest®
- Bains d'eau chaude

**N.B : ne pas appliquer l'eau directement sur la peau, afin de ne pas confondre le diagnostic avec une urticaire aquagénique.**

118

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire retardée à la pression : généralités

- Définition : survenue d'une urticaire dans les 30min à 12heures, jusqu'à 72heures après suivant l'exposition d'une pression prolongée (force/surface)
- Prédominance **masculine**
- Localisée aux zones habituellement pressurisée :
  - les ischions après une posture assise
  - les omoplates après un appui dorsal
  - les épaules en cas de port d'une charge lourde
  - les plantes de pieds
  - Le port de vêtement(s) serré(s)
- Il s'associe à un dermographisme retardé.
- **Dans la majorité des cas (30 à 94%), elle s'associe à l'urticaire chronique idiopathique**
- Pas de forme sévère rapportée, mais des signes systémiques existent avec sensation de malaises, de la fièvre et des signes digestifs

119

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Urticaire retardée à la pression : généralités

Test à la pression (de 2,5kg à 5 kg), sur l'épaule. **Lecture à 6heures et 72heures.**

**Test au dermographomètre :**

- l'appareil applique une pression standardisée (100g/cm<sup>2</sup>)
- Lecture à 30min (recherche un dermographisme), 6heures et 72heures

**Si positif :** déterminer le seuil.



120

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Autres urticaires : solaire et vibratoire

- Urticaire solaire :** papules/ prurit suite sur les zones exposées l'exposition au soleil
- Plus rare
  - Test aux UVA, UVB et lumière visible, avec simulateur solaire + filtre.
  - Lecture à 10 minutes

### Urticaire vibratoire

- Test au Vortex entre 780 à 1380 rpm. Lecture à 10 minutes. Evaluation par la mesure de la circonférence du bras (poignet, milieu de l'avant bras, coude)

121

## Urticaire extrinsèque Urticaire Aquagénique

Urticaire aquagénique (ou prurit à la sueur)  
Survenue de papules prurigineuses, millimétriques, après contact avec l'eau, quelque soit sa température.

Test à la compresse imbibée de solution saline isotonique pendant 40min, lecture à 10 minutes

### Prise en charge de l'urticaire aquagénique :

- Anti-histaminique (grade C)

122

## Urticaire extrinsèque Urticaire Physique

### Prise en charge des urticaires physiques

- Identifier le(s) facteur(s) déclencheur(s)
- Réduire ou supprimer l'exposition au(x) facteur(s) déclencheur(s)
- **Prise en charge thérapeutique**
- **Dermographisme.**
  - En première intention : anti histaminique 1 à 4 comprimés par jours (grade A)
  - En deuxième intention : omalizumab, cyclosporine (grade B)
  - Autres traitements disponibles : Photothérapie, photodynamothérapie.
- **Urticaire au froid.**
  - Antibioprophylaxie dans l'urticaire au froid : doxycycline ou pénicilline (grade B)
  - Désensibilisation au froid (grade B)
  - Prévention de l'anaphylaxie
- **Urticaire au chaud**
  - Traitement antihistaminique
  - Associer un anti histaminique anti H2
  - Omalizumab (grade C)
- **Urticaire retardée à la pression**
  - Limiter la pression statique, vêtement souple, chaussures amples, adapter le rapport poids/surfaces (augmenter la largeur des anses)
  - Associer un anti-leucotriène montelukast (grade B)
  - Omalizumab (grade B)
  - Dapsone (grade B)
  - Dermocorticoïdes sur les zones de pression.
- **Urticaire solaire :**
  - Photoprotection renforcée
  - Traitement anti-histaminique (grade A, accord professionnel)
  - Désensibilisation (grade B)
  - Omalizumab (grade C)
  - Immunoglobuline polyvalente (grade B)
  - Cyclosporine (grade C)
- **Urticaire vibratoire**
  - Anti histaminique (grade C)
  - Omalizumab sans efficacité démontrée

123

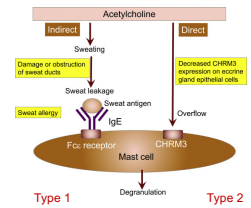
## Urticaire extrinsèque Urticaire Cholinergique

### Cas particulier de l'urticaire cholinergique : physiopathologie

Mécanismes incertains ayant pour médiateur commun l'acétylcholine libérée par le système nerveux sympathique en cours de l'effort.

La physiopathologie implique deux voies d'activation du mastocyte :

- 1) **Hypersensibilité à la sueur IgE** médiée liée à une altération des glandes sudorales (obstructions des glandes sudorales)
  - Test cutané autologue à la sueur positif chez les malades
  - Retrouvée plus fréquemment chez les patients atopiques
- 2) **Anhidrose ou hypohidrose acquise**
  - L'urticaire cholinergique est sureprésenté en cas d'anhidrose ou hypohidrose acquise
  - Déficit en récepteurs CHRM 3 (récepteurs cholinergiques M3) exprimés concomitamment sur le mastocyte et les glandes sudoripares
- 3) **Infiltration lymphocytaire péri sudorale** pourrait être le point de départ
  - Altération des glandes sudoripares : type 1 ?
  - Diminution de l'expression CHRM 3 : type 2 ?



124

## Urticaire extrinsèque Urticaire Cholinergique

### Cas particulier de l'urticaire cholinergique : Clinique et diagnostic

- Clinique :**
- Survenue de papules infra-centimétriques prurigineuses tronc et membres de 15 à 60 minutes
  - consécutives à l'élévation de la température (active=à l'effort ou passive=réchauffement)

**Diagnostic :** Test à l'effort, jusqu'à sudation, et poursuivit au moins 15 minutes (ergocycle, course à pieds)

**N.B. :** A différencier de l'anaphylaxie d'effort (alimentaire, médicamenteuse) par un test au bain chaud (élévation passive de la température) 42°C pendant 15 minutes et élévation de la température corporelle > 1°C.

125

## Urticaire extrinsèque Urticaire Cholinergique

### Cas particulier de l'urticaire cholinergique : Traitement

#### Prise en charge de l'urticaire cholinergique :

- **Antihistaminique (grade A) :** mais réponse thérapeutique insuffisante chez 2/3 des patients
  - **Omalizumab (grade B)** réponse dans l'urticaire cholinergique :
    - Absence d'étude prospective
    - **56% de réponse complète à 6 semaines**
    - **44% réponse partielle ou nulle**
    - RC Significativement augmentée en cas d'UCS associée
    - Dose plus élevées nécessaires pour obtenir la réponse
  - **Traitement de l'infiltration lymphocytaire :** pulses de corticostéroïde suggérés ?
- } Réponse dépendante de la sollicitation de la voie IgE ?

126

## Urticaire extrinsèque

# Urticaire Adrénérgerique

### Cas particulier de l'urticaire adrénérgerique

- Urticaire rare superficielle, papuleuse, souvent associée à un halo de vasoconstriction périphérique
- Déclenchée par la libération d'adrénaline / épinéphrine
- Induite par le stress et la caféine, la consommation de chocolat
- Associée à des palpitations
- Reproduite par l'injection intradermique d'adrénaline / noradrénaline
- Mécanismes non élucidés : récepteurs alpha- et Béta-2 adrénérgeriques situés sur le mastocyte.
- Le traitement repose sur le **propranolol**



**Formulaires de tests de provocation pour l'urticaire inducible**

**Information patient**

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Provoquant les tests de provocation pour l'urticaire inducible

**Syndrome d'urticaire inducible (urticaire factice)**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible au froid**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible au chaud**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible au soleil**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible au stress**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la pression**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la vibration**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à l'acide acétique**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la lactose**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la tyramine**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la caféine**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à l'histamine**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la capsaïcine**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la menthol**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la menthylène**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la menthylène**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

**Urticaire inducible à la menthylène**

Test: \_\_\_\_\_

Positif: \_\_\_\_\_

Négatif: \_\_\_\_\_

## Urticaire extrinsèque

# Bibliographie

1. Mezoued, L., Raisin-Peyron, N., Derjura, O., Guillot, B. & Du-Thanh, A. Analyse descriptive monocentrique de 135 patients atteints d'urticaire au froid. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **145**, S156 (2018).
2. Wanderer, A. A. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* **85**, 965–981 (1990).
3. Martínez-España, M., Curto-Barredo, L., Carrero, L., Pujol, R. & Giménez-Arnau, A. Temperature Thresholds in Assessment of the Clinical Course of Acquired Cold Contact Urticaria: A Prospective Observational One-year Study. *Acta Derm Venereol* **95**, 278–282 (2015).
4. Magerl, M. et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2 LEN/EDF/UNI consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* **71**, 780–802 (2016).
5. Zuberbier, T. et al. The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* **73**, 1393–1414 (2018).
6. Urticaires physiques : mise au point. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* **38**, 405–412 (1998).
7. Tokura, Y. Direct and indirect action modes of acetylcholine in cholinergic urticaria. *Allergology International* **70**, 39–44 (2021).
8. Ollaik, F., Dagher, M., Bachour, K. & Bachour, J. Adrenergic urticaria: a rare underdiagnosed subtype. *International Journal of Dermatology* **59**, 615–616 (2020).

# Urticaire

## PARTIE III. URticaire INTRINSEQUE

# Urticaire

## PARTIE III. Urticaire intrinsèque

1. Urticaire spontanée idiopathique
2. Angiooedème à bradykinines
3. Urticaire et maladie interne.
4. Particularités de l'urticaire chez l'enfant

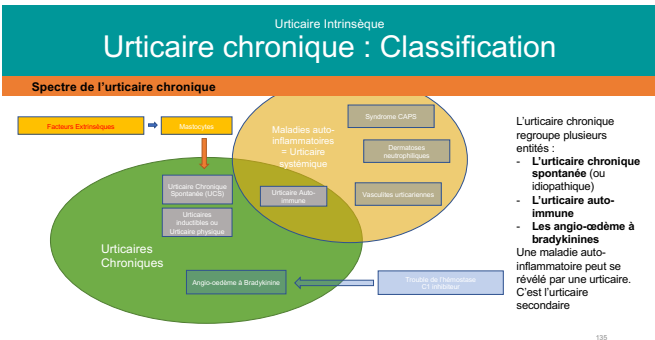
## Urticaire Intrinsèque

# Urticaire chronique : Histoire naturelle

### Clinique

- L'urticaire chronique (UC) se définit par la survenue de lésions urticariennes superficielles ou profondes avec ou sans intervalle libre pendant plus de 6 semaines (définition consensuelle).
- Elle marque la pérennisation d'un système auto-inflammatoire / auto-immun.
- Une urticaire profonde / angio-œdème (AO) s'associe dans 40% des cas.
- L'AO est le isolé dans 10% des cas
- Les lésions prédominent en fin de journée, et sont absentes au réveil, en raison du pic circadien de cortisolémie naturellement présent.

1. Maurer, M., Magerl, M., Metz, M. & Zuberbier, T. [Diagnosis and therapy of chronic urticaria-what is expected from the revision and update of the international guidelines? A report of the public consensus conference "URTICARIA 2012"]. *Hautarzt* **64**, 638–643 (2013).



### Urticaire Intrinsicque

## Urticaire chronique

**Urticaire chronique : généralités**

- L'urticaire chronique spontanée (UCS) est l'urticaire chronique d'origine idiopathique
- elle coexiste avec l'urticaire dite **auto-immune**, au sein de laquelle il existe des éléments en faveur d'une auto-immunité
- **Epidémiologie** :
  - 0,5% à 1% de la population
  - prédominance féminine 2/1
  - survenue entre 30 et 50 ans
- **Facteurs de risque** : l'atopie est retrouvée dans 40% des cas

136

### Urticaire Intrinsicque

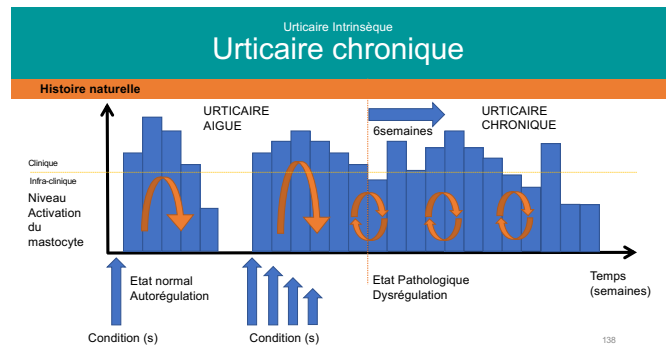
## Urticaire chronique

**Urticaire chronique spontanée ou auto-immun : Physiopathologie**

- **Physiopathologie** :
  - Déclenchement par un événement extrinsèque.
  - Auto-immunité dans 30 à 40% des cas :
    - **Hypersensibilité de type I** : les cibles antigéniques sont représentées par des auto-antigènes : IgE anti-TPO, IgE anti-IL-24...
      - Profil avec une meilleure réponse au traitement par omalizumab (70%)
    - **Hypersensibilité de type II (b)** : Auto-réactivité des IgG anti-FcεRI, IgG anti-IgE
  - **Rôle de la coagulation** :
    - IDR plasma autologue anti-coagulé (autre que héparine) entraîne des papules.
    - Taux élevé en D-dimères
    - Efficacité de médicament intervenant dans la cascade de coagulation

Pour différencier la forme « auto-immune de type IIb » de la forme « idiopathique » stricte, un test cutané, (non réalisé en pratique courante) est nécessaire. Il consiste en la mise en contact du sérum autologue du malade avec la peau. L'activation du mastocyte se manifeste alors par une intradermoréaction positive.

137



## Urticaire chronique

Urticaire Intrinsic

### Urticaire chronique spontanée ou auto-immune : Histoire Naturelle

La rémission est naturellement obtenue :

- Chez 35% des malades à 1 an
- Chez 48% des malades à 3 ans

L'urticaire physique s'associe à l'urticaire chronique spontanée dans 15 % des cas (urticaire retardée à la pression)

- L'évolution est **spontanément plus défavorable** : 16% de régression après 2 ans de suivi contre 50% pour une urticaire chronique isolée
- Les patients peuvent déclencher plusieurs épisodes d'urticaire chronique spontanée au cours de leur vie.

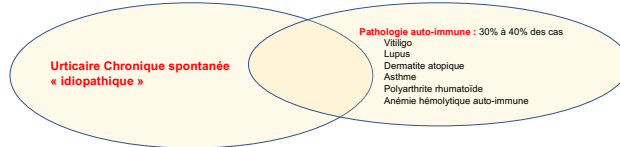
139

## Urticaire chronique

Urticaire Intrinsic

### Urticaire chronique spontanée ou auto-immun : Comorbidités auto-immunes

L'urticaire s'associe à une pathologie auto-immune, dans 30 à 40% des cas.



140

## Urticaire chronique

Urticaire Intrinsic

### Association avec l'urticaire chronique : Dysthyroïdie

Une **pathologie thyroïdienne auto-immune** est associée dans 5 à 40% des cas avec positivité des anticorps, significativement par rapport à la population générale.

- anticorps antithyroperoxydase (Ac anti-TPO)
- anti-thyroglobuline
- anti-microsome

- Sur le plan inflammatoire** : similitudes du profil inflammatoire avec l'urticaire chronique spontanée avec une élévation des lymphocytes T régulateur TH17 et une élévation de IL 6.
- Environ 10% de dysthyroïdie biologique. Il n'existe pas systématiquement une dysthyroïdie clinique.
- Le traitement d'une dysthyroïdie clinique (hyper ou hypothyroïdie) associée peut favoriser la rémission spontanée. Etudes de faibles effectifs.
- Pas d'efficacité démontrée du Levothyrox en cas d'euthyroïdie sur l'urticaire chronique

141

## Urticaire chronique

Urticaire Intrinsic

### Association avec l'urticaire chronique : Troubles psychiatriques (1)

Un **trouble psychiatrique** est présent dans 30% des cas (significativement plus élevé que dans la population générale) :

- Trouble Anxiété
- Trouble dépressifs
- Trouble du sommeil
- Troubles du sommeil Emotions négatives : mauvaise humeur, tristesse

Physiopathologie :

- La peau est un récepteur du stress via l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, les terminaisons nerveux, le système immunitaire cutané (mastocytes) et les lymphocytes, via les cytokines et neuropeptides.
- Le stress chronique peut induire une hyperactivité de l'axe cortico-surrénalien, en induisant une baisse relative de la cortisolémie qui favorise les maladies auto-immunes et donc un effet pro-inflammatoire
- Perturbation des rythmes circadiens par les insomnies liées au prurit

L'interaction est à deux sens (bidirectionnelle)

- L'atteinte de la peau est source d'anxiété, en augmentant la détresse psychologique mais aussi par une activation de voies neuro-cutanées (récepteurs au N-méthyl-D-aspartate = NMDA). Aussi, un **stress local cutané entraîne un stress du système nerveux**.
- Un stress externe peut déclencher, entretenir ou aggraver une urticaire chronique

142

## Urticaire chronique

Urticaire Intrinsic

### Association avec l'urticaire chronique : Troubles psychiatriques (2)

Effets anti-inflammatoires sur la peau des antidépresseurs du système nerveux central rapportés dans plusieurs méta-analyses.

Intérêt d'un traitement psychotrope (médicamenteux ou non) sur l'urticaire chronique :

- Équivalence ou supériorité de Doxépine (5 à 25mg) vs anti H1 première génération
- Et : xérostomie > pour INSRs, sédation > pour anti-H1 1<sup>ère</sup> génération
- Pas d'étude évaluant les anti H1 de 2<sup>ème</sup> génération / et anti dépresseur plus récent
- Rémission d'une urticaire chronique déclenché par un trouble panique, après traitement par fluoxétine (ISRS) et sertaline

Le dépistage d'un trouble psychiatrique sous jacent est une **nécessité par une approche pluridisciplinaire**

INSRS : Inhibiteur non sélectif de la recapture de la sérotonine

143

## Urticaire chronique

Urticaire Intrinsic

### Association avec l'urticaire chronique : Néoplasie solide

Table 5. Standard Incidence Ratios (SIRs) of Nonhematologic Cancers in Chronic Urticaria\*

Cancer type	Observed	Expected	SIR (95% CI)
<b>Total</b>	<b>640</b>	<b>310<sup>b</sup></b>	<b>2.1 (1.9-2.3)</b>
<b>Location</b>	<b>49</b>	<b>24</b>	<b>2.0 (1.4-2.7)</b>
Tongue, gingiva	25	11	2.3 (1.5-4.1)
Oropharynx, hypopharynx, and esophagus	6	4	2.0 (0.9-3.9)
Larynx	4	3	1.3 (0.4-3.4)
Nasopharynx	10	5	2.0 (1.0-3.7)
Nose, sinus, and ear	2	1	2.0 (0.2-7.2)
Hepatopancreatobiliary system	<b>303</b>	<b>135</b>	<b>2.2 (2.0-2.5)</b>
Esophagus	19	7	2.7 (1.5-4.2)
Stomach	42	20	2.1 (1.5-2.8)
Small intestine	1	2	0.5 (0.0-2.0)
Colon, rectum, caecum, and anus	78	46	1.7 (1.3-2.1)
Liver and gallbladder	145	53	2.7 (2.3-3.2)
Pancreas	12	7	1.7 (0.9-3.0)
Retropertoneum and others	5	1	5.0 (1.6-11.7)
Lungs and mediastinum	<b>165</b>	<b>46</b>	<b>3.6 (3.1-4.2)</b>
Lungs and trachea	102	45	2.3 (1.9-2.8)
Mediastinum including heart, thymus	3	1	3.0 (0.6-8.8)
<b>Skin</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>1.4 (0.8-2.3)</b>
Melanoma	1	1	1.0 (0.0-5.8)
Nonmelanoma	13	9	1.4 (0.8-2.5)
<b>Female patients</b>	<b>39</b>	<b>24</b>	<b>1.6 (1.1-2.2)</b>

Risque de cancer augmenté chez les patients avec urticaire chronique (Chen et al. 2012)

- Avec ou sans traitement immunosuppresseur (corticostéroïdes)
- Quelques soit le sexe

Le cancer est fréquemment diagnostiqué dans l'année mais persiste après un suivi supérieur à 8 ans



## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### Association avec l'urticaire chronique : Néoplasie solide

- L'Association de l'urticaire chronique à une **néoplasie solide est suspectée. Peu d'études sont disponibles.**
- Evolution :**
  - Précède généralement le diagnostic de néoplasie : premier signe clinique
  - Evolution synchrone de l'urticaire par rapport à l'évolution néoplasique
- Arguments en faveur d'une urticaire chronique associée à une néoplasie :**
  - Absence d'antécédent d'urticaire personnelle
  - La **résistance au traitement de première ligne** doit faire chercher une néoplasie solide (résistance retrouvée dans 86% des cas)
  - Les néoplasies significativement associées à l'urticaire étaient :
    - Les cancers pulmonaires
    - le cancer papillaire de la thyroïde,
    - le cancer du rein et rétropéritonéale
    - Le cancer vésical
    - Les tumeurs cérébrales
  - Un **syndrome tumoral clinique** associé doit faire rechercher une cause tumorale (amaigrissement, altération de l'état général...).

145

## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### Association avec l'urticaire chronique : néoplasie hématologique

- La survenue d'une **néoplasie hématologique** est significativement plus élevée dans la population atteinte d'urticaire chronique (x4)
- Le risque est plus important dans la population jeune, la première année du diagnostic
- Absence de données disponibles

Table 4. Standard Incidence Ratios (SIRs) of Specific Types of Hematologic Malignant Tumors in Chronic Urticaria<sup>a</sup>

Type	No.		SIR (95% CI)
	Observed	Expected	
Total	58	14	4.1 (3.1-5.4)
Non-Hodgkin lymphoma	35	5	4.4 (3.0-6.1)
Hodgkin lymphoma	1	0	...
Leukemia	22	6	3.7 (2.3-5.6)

<sup>a</sup>Based on the 2003 Cancer Registry Report of Taiwan.

146

## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### Infections associées à l'urticaire chronique : Gastrite à Helicobacter Pylori

- L'infection par *Helicobacter Pylori* (HP) est suspectée de déclencher des urticaires chroniques.
- H. Pylori* est responsable d'infection asymptomatique (de gastrite chronique, d'ulcères gastroduodénaux, de cancer de l'estomac)
- Plusieurs hypothèses coexistent :
  - Réduction de l'inflammation systémique (via les cytokine)
  - Immuno-modulation intestinale (via la diversité du microbiote)
  - Eradication de *H. pylori* (effet immun modulateur direct des antibiotiques, effet direct sur la dégranulation des mastocytes)
- Le traitement par une triantibiothérapie améliore la rémission de l'urticaire
  - Les patients HP-négatifs ont montré une rémission spontanée significativement plus élevée des symptômes de l'urticaire.
  - Le traitement des patients UCS+HP améliore la rémission de l'urticaire, versus contrôle (indépendamment de l'efficacité de l'antibiothérapie).

1. Kim, H. J. et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter* 24, e12861 (2019).

147

## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### L'Anamnèse en pratique

- Antécédents familiaux d'angio-œdème ou d'urticaire en faveur d'une urticaire héréditaire
- Apparition dans l'enfance
- AO sans Urticaire
- Durée et localisation des œdèmes (>24h, 24h- 72h)
- Durée et pigmentation des papules : en faveur d'une vasculite urticarienne
- Médicaments : en faveur d'une urticaire médicamenteuse ou AO bradykinine
- Signes extra dermatologiques : arthralgies, douleurs osseuses, conjonctivite, douleurs abdominales en faveur d'une urticaire auto-inflammatoire
- Facteurs déclencheurs : en faveur d'une urticaire inducible
- Réponse aux traitements antérieurs
  - Rechercher une urticaire physique associée : test de provocation d'une urticaire physique
  - Recherche d'une allergie IgE médiée est discuté, non systématique :
    - Les prick tests (en faveur d'une sensibilisation) peuvent être positif dans 20% des cas et doivent être orientés par la clinique (poivres, pomme de terre, pomme, flocons d'avoine, porc, bœuf, fruits de mer sont les plus fréquemment positifs)
    - Il existe une allergie IgE médiée associée dans 2% des cas sur certaines études
- En présence de **signe extra-dermatologique**, une recherche plus approfondi devra être engagée, adaptée aux signes cliniques, à l'anamnèse de la maladie.

148

## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### Explorations biologiques en pratique

- En l'absence de **signe extra-dermatologique**,
  - Rechercher une comorbidité fréquente :
    - NFS, VS, CRP
    - Ac-anti TPO
    - TSH
    - Sérologie Toxocarose
  - Rechercher une urticaire physique associée : test de provocation d'une urticaire physique
  - Recherche d'une allergie IgE médiée est discuté, non systématique :
    - Les prick tests (en faveur d'une sensibilisation) peuvent être positif dans 20% des cas et doivent être orientés par la clinique (poivres, pomme de terre, pomme, flocons d'avoine, porc, bœuf, fruits de mer sont les plus fréquemment positifs)
    - Il existe une allergie IgE médiée associée dans 2% des cas sur certaines études
- En présence de **signe extra-dermatologique**, une recherche plus approfondi devra être engagée, adaptée aux signes cliniques, à l'anamnèse de la maladie.

149

## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### Urticaire chronique spontanée

#### Nombreux scores cliniques utiles en pratique :

- Evaluation de la qualité de vie :
  - CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire)
  - AE-QoL
- Evaluation de la qualité de vie : DLQI
- Evaluation de l'activité de la maladie :
  - UAS 7 : Prospectif sur 7 jours, il documente les papules et le prurit présenté par le patient
  - UCT (urticaria control test), en 4 questions simple. Un malade bien contrôlé montre un score >12/16
  - AAS : Score d'activité de l'angio-œdème
- Intérêts :
  - Suivi des malades +++
  - Considérer l'impact de la maladie par le médecin ++
  - Peuvent être compléter à domicile, par le patient.
  - Recherche clinique

150



## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### Scores cliniques : UCT - Urticaria Control Test

- Dans quelle mesure avez-vous été g n  physiquement par votre urticaire (démangeaisons, plaques rouges et/ou oedèmes) durant les 4 dernières semaines ?  
très fortement    fortement    moyennement    peu    pas du tout  
0/4    1/4    2/4    3/4    4/4
- 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  
0/4    1/4    2/4    3/4    4/4
- 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  
0/4    1/4    2/4    3/4    4/4
- Au total, comment estimez-vous que votre urticaire a été contrôlée au cours de ces 4 dernières semaines ?  
pas du tout    peu    moyennement    bien    compl tement  
0/4    1/4    2/4    3/4    4/4

Rétrospectif sur les 4 dernières semaines  
Chaque item est noté sur 4 (total /16).  
Un malade bien contrôlé montre un score >12/16

151

## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### Scores cliniques : UAS7

Score	Papules/plaques	Prurit
0	0	0
1	<20 / 24heures	Léger
2	20-50	Modérée
3	>50	Sévère

Tous les jours, le patient reporte le nombre de plaque le prurit, mais aussi le traitement qu'il utilise.  
Peut s'utiliser pour le diagnostic et le suivi du traitement

152

## Urticaire Intrinsicque Urticaire chronique

### Traitement

- Objectifs consensuel :**
  - traitement jusqu'à rémission spontanée
  - Contrôle complet = pas d'altération de la qualité de vie
- Traitement d'une comorbidité associée**
  - Améliore la rémission, en cas de dysthyroïdie associée
- Proposer un programme d'éducation thérapeutique :** l'objectif est de gérer et d'éviter les facteurs déclenchant de l'urticaire chronique
  -  viction des AINS
  - Eviter les régimes d'éviction stricte aux aliments histaminolibérateurs ou riches en histamine. Niveau de preuve insuffisant ( tude de faible effectifs). Eviter de consommer en excès des aliments histaminolibérateurs (avec les patient coopérants)
  - Gestion du stress émotionnel
- Eviter la corticothérapie et prévenir la prise cachée par le patient. Efficace, mais rebond à l'arrêt et risques liées à la corticothérapie prolongée.

153

## Urticaire Intrinsicque Prise en charge de l'urticaire chronique

### Traitement de l'urticaire chronique spontanée

- En première intention :**
  - Anti-histaminique de 2nd génération parmi : C t rizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, rupatadine
  - Aucune étude comparative entre les antihistaminiques.
- En deuxième intention, après 2 à 4 semaines semaines :**
  - Forte dose de 1 à 4 comprimés par jour (Hors AMM en France)
  - Recherche de la dose minimale efficace
- 3 me ligne de traitement :**
  - Omalizumab
  - Anti leucotriène : montelukast (Singulair ) peut être associée aux anti H1
- Urticaire réfractaire à Omalizumab + anti H1**
  - Ciclosporine 3-5mg/kg associée aux anti-H1 pendant 6 mois

154

## Urticaire Intrinsicque Prise en charge de l'urticaire chronique

### Traitement de l'Urticaire Chronique

- Autres thérapeutiques disponibles avec faible niveau de preuve :
  - Sulphasalazine,
  - Méthotrexate,
  - Interféron,
  - Plasmaphérèse
  - Phototherapie,
  - Immunoglobulines intraveineuses (IVIG / IGIV)
- Chez l'enfant :
  - C t rizine, desloratadine, et loratadine

155

## Urticaire Intrinsicque Urticaire Chronique

### Particularités chez l'enfant de l'urticaire chronique : généralités

- Même facteurs déclenchant chez l'enfant que l'adultes :
  - Infections
  - Aliments
  - Médicaments+++
- L'urticaire idiopathique est plus fréquente que l'urticaire inducible .
- L'urticaire chronique spontanée est moins fréquente : 0,1 à 3% des enfants
- Association fréquente à des troubles psychiatriques (70%)
- Un syndrome périodique associée aux cryopyrines (**Syndrome CAPS**) doit être recherché
  - Cf. Chapitre dédié.

156

## Urticaire Intransigée Urticaire Chronique

### Particularités chez l'enfant de l'urticaire chronique : prise en charge

- Adapter la galénique du médicament :
  - Sirop
  - Comprimés
- Adapter la dose d'antihistaminique
  - Dose poids chez l'enfant
  - Éviter l'association de molécules différentes
  - Augmenter prudemment jusqu'à 4 fois la dose d'anti H1
- En cas d'échec chez l'enfant, l'omalizumab est administrable chez l'enfant :
  - à partir de 12 ans avec AMM (300mg/jour)
  - Hors AMM dans l'urticaire à partir de 6 ans

157

## Urticaire Chronique Bibliographie

1. Son, J. H., Chung, B. Y., Kim, H. O. & Park, C. W. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol* **30**, 164-171 (2018).
2. Sharma, V. K., Singh, S., Raman, M., Kumawat, M. & Kumar, R. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprosy* **48**, 122-126 (2014).
3. Schaefer, P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician* **95**, 717-724 (2017).
4. Antidepressants have Anti-inflammatory Effects that may be Relevant to Dermatology: A Systematic Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418349/>
5. Chen, Y. J., Wu, C.-Y., Shen, J.-L., Chen, T.-T. & Chang, Y.-T. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* **148**, 103-108 (2012).
6. Gupta, M. A. & Gupta, A. K. Chronic idiopathic urticaria associated with panic disorder: a syndrome responsive to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants? *Cutis* **56**, 53-54 (1996).
7. Gonzalez-Ulaz, S. N. et al. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organization Journal* **13**, 100101 (2020).
8. Geary, B., Pappas, R., Avila, F., Milton, L. & Humbert, P. Cutaneous manifestations of human toxocarosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **58**, 1031-1042 (2008).
9. Ledoux, S. et al. Efficacité du méthotrexate en adjonction d'un traitement par anti-histaminiques H1 dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée réfractaire aux anti-H1 seuls : essai de phase III, randomisé, en double aveugle (NCT01902030). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **146**, A58 (2019).
10. Khalaf, A. T., Liu, X.-M., Sheng, W.-X., Tan, J. Q. & Abdalla, A. N. Efficacy and safety of desloratadine combined with dicyclanole in the treatment of chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **22**, 457-462 (2008).
11. Hecimovic, S. et al. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* **164**, 1342-1347 (2011).
12. Payne, A., Woods, A. & Gattan, C. E. H. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *British Journal of Dermatology* **162**, 191-194 (2010).
13. Masoun, E. Omalizumab comme traitement de la pathologie mastocytaire : revue systématique de la littérature. EM-Consulte <https://www.em-consulte.com/fr/article/120453/omalizumab-comme-traitement-de-la-pathologie-mastocytaire>

158

## Urticaire Chronique Bibliographie

14. Cruz, A. A. et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of gastroenteritis infection. *Clin Exp Allergy* **37**, 197-207 (2007).
15. Zuberbier, T. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* **73**, 1393-1414 (2018).
16. Watanabe, J., Sato, M., J. & Kotani, K. The Effects of Antibiotics for Helicobacter pylori Eradication on Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* **10**, 2013 (2021).
17. Kaplan, A. P. Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. **4**, 6 (2012).
18. Wang, S. et al. Up-Dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: Efficacy and Safety: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol* **30**, 1-11 (2020).
19. Yan, E. et al. Urticaire chronique superficielle associée aux cancers solides : un cas et revue de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **146**, 277-281 (2019).
20. Maury, M. et al. Urticaire: Collège International Allergologie (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* **181**, 324-333 (2020).
21. Bauer, A., Dickert, H., Jahn, T., Klumpp, R., Lippert, L., Meyer, M., Schönbauer, S., Spitznagel, P., Vialatte, E., Wenzel, M., Wenzel, M. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergy* **73**, 1415-1424 (2018). doi: 10.1111/all.13625
22. Jem, S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Pract* **2014**, 2014-614703. doi: 10.1155/2014/614703. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25128565. PMID: PMC4120476.

159

## Urticaire

### PARTIE III. Urticaire intransigée

1. Urticaire spontanée idiopathique
2. Angiooedème à bradykinines
3. Urticaire et maladie interne.
4. Particularités de l'urticaire chez l'enfant

160

## Urticaire intransigée AO à bradykinine

### Angiooedème à bradykinines : Généralités

- Il s'agit d'angio-oedème (AO) isolé
- Synonyme : angio cédème-neurotique
- Maladie rare, de mécanisme non allergique
  - En France : 0,4 à 1 cas pour 10 000 habitants (Angio-oedème héréditaire type I et II)
- Il existe un risque vital en situation d'urgence
  - Le principal diagnostic différentiel est représenté par l'urticaire histaminique (allergique ou non allergique) : l'absence de réponse au traitement par noradrénaline / antihistaminique est un argument fort.
  - Si l'adrénaline n'apporte aucun bénéfice dans la prise en charge d'urgence, alors un angio-oedème doit être suspecté.

161

## Urticaire intransigée AO à bradykinine

### AO à bradykinine : Clinique

- Absence d'urticaire superficielle
- Il peut être déclenché par un traumatisme ou s'associe à un facteur de stress psychique, ou une infections des voies respiratoires (50%)
- L'œdème est :
  - Couleur peau ou discrètement érythémateux
  - Dououreux avec une sensation intense de tension sous-cutanée ou de brûlure. Il Souvent asymétrique
  - Localisé sur le visage, organes génitaux externes, paumes et plantes.
  - Installation en 12 à 36 heures et persistance 3-4 jours
- Signes extra-dermatologiques :
  - Atteinte du tractus digestif avec des tableaux chirurgicaux pouvant amener à une laparotomie blanche
- Evolution :
  - Obstruction laryngée avec létalité importante 25%

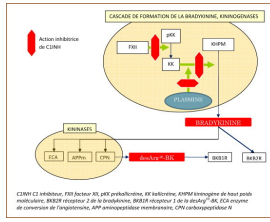


162

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine

### AO à bradykinine : Physiopathologie

- **C1inh est un inhibiteur de protéases** à sérine appartenant à la famille des serpinés.
- Sa concentration plasmatique normale varie entre 210 et 345mg/L.
- Le gène codant le pour C1inh (SERPING1) est situé sur le chromosome 11
- Toute mutation affectant SERPING1 entraîne une **perte de sa fonction inhibitrice** à la fois sur :
  - l'activation de la voie classique du complément (phase contact de la coagulation)
  - celle qui conduit à la formation de la BK à partir de son précurseur, le K1PM
- La BK et son métabolite actif, la des-Arg10-BK, se lient à des récepteurs membranaires spécifiques, respectivement :
  - BK2R (pour bradykinin B2 receptor), constitutif
  - BK1R (pour bradykinin B1 receptor), inducible par l'inflammation.
- La liaison BK/BK2R active une cascade de signaux intracellulaires aboutissant entre autre à la formation de NO, molécule vasodilatatrice. L'extravasation plasmatique dermique entraîne la formation de l'œdème.



163

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine

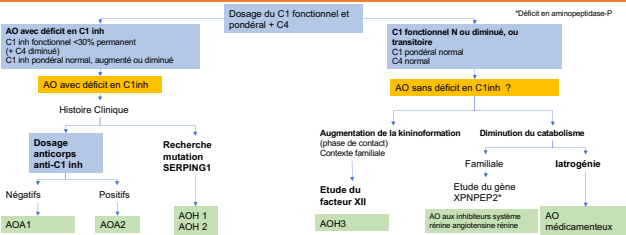
### Première étape diagnostique : le dosage du C1 inhibiteur

- Dès la suspicion clinique d'AO, avec ou
- Le dosage pondéral et fonctionnel de C1inh, associé au dosage de C4, chez un patient de plus d'un an (en crise et hors crise, sans traitement)
- **Norme :**
  - C1 Inhibiteur diminution d'au moins 30%
  - C4 : diminué par hyper-consommation
- **Si seul le C1inh est diminué, la conservation du prélèvement a pu être déficiente. Le dosage doit être fait deux fois.**
- **Ces dosages seront idéalement réalisés en crise et hors crise, hors traitement, et envoyés au centre de référence national des AOB du CHU de Grenoble.**
- En pratique :
  - Chez le sujet jeune : recherche de mutation de novo
  - En contexte héréditaire : recherche d'une mutation + rechercher chez les apparentés (conseil génétique)

164

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine

### Diagnostic biologique : arbre diagnostique



165

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine : classification nosologique

Type	Physiopathologie	Fréquence	Diminué C1 inhibiteur	Diminué C4	Diminué C1q	Caractéristiques
<b>FORMES HÉRÉDITAIRES</b>						
Angioœdème de type I	Forme héréditaire par inactivation de la fonction du C1 inhibiteur, « Déficit Quantitatif »	85%	Diminué	Diminué	Diminué	Persistant (en l'absence de traitement) 1 crise tous les 2 mois
Angioœdème de type II	Forme héréditaire par inactivation de la fonction du C1 inhibiteur, Déficit Qualitatif	15%	Diminué	Diminué	Normal	
Angioœdèmes acquis Type III	Mutation du gène FXIII, augmentation de l'activité kininogénase	ND	Normal	Normal	/	Potentiellement aggravé par COP ou Grossesse Forme familiale
<b>FORMES ACQUISES</b>						
Angioœdème acquis de type I	Déficit acquis par activation du complément, hyperconsommation de C1	ND	Normal	Diminué	/	Contexte de maladie auto-immune, dysglobulinémie, syndrome tumoral Peut précéder le diagnostic
Angioœdème acquis de type II	Auto-immune, anticorps anti C1 inh	ND	Diminué	Diminué	/	Sujet Jeune : rechercher mutation de Novo par séquençage de SERPING Associée au maladie auto-immune (MAI, Néphrose, hépatite)
Angioœdème survenant sous médicaments	Forme médicamenteuse (Inhibiteur DPP4, ARA2, IEC)	ND	Normal	Normal	/	Persistant après l'arrêt du traitement Sous contraception : comparer les test avec et sans COP
AO à bradykinines idiopathique	Causes inconnues	ND	N	N	N	Pas d'argument pour une autres causes Diagnostic d'exclusion

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine

### Diagnostic biologique : Evaluation du métabolisme des kinines.

- Elles permettent de **confirmer** la participation de la formation de kinines ou de l'altération du catabolisme de kinines.
- **Exploration de la kininoformation :**
  - L'activité kininogénase spontanée : augmentée en cas d'AO avec une forte activité kininoformatrice ( en situation de crise)
  - La capacité d'activation des pro-enzyme kininoformatrices (situation chronique)
  - L'immunoblot kininogène
- **En cas de forte kininoformation :** identification de la mutation faux sens sur le gène du facteur XII.
- Exploration du catabolisme des kinines : recherche d'un déficit en kinases
  - L'enzyme de conversion de l'angiotensine I, dont le déficit est induit par la prise d'inhibiteur de l'angiotensine et certains sartans.
  - Aminopeptidase (si confirmé, recherche mutation XPNPEP2)
  - Carboxypeptidase N: son déficit s'associe à une urticaire superficielle par absence de dégradation des anaphylatoxines (C3a, C5a)
  - Dipeptidyl peptidase IV : inhibée par les gliptines.

167

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine

### Médicaments inducteurs d'angio-œdème à bradykinines

- Œstrogènes et modulateurs (tamoxifène)
- IEC, Sartans :
  - 0,1 à 6% des AO à bradykinine
  - Risque létal dans 20% des cas
- Gliptines (inhibiteurs dpp4)
- Inhibiteur de la 5-alpha réductase (dutastéride, finastérides)
- Inhibiteur de m-tor (tacrolimus, sirolimus, everolimus)

168

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine

### Particularités chez la femme

- Crises déclenchées par les œstrogènes endogènes ou exogènes
  - Ménstruations
  - Ovulations
  - Grossesses
  - Contraception hormonale oestroprogestative
- Concernes tous les sous types d'AOH
- Contraceptif progestatif seul réduit les crises d'AOH à C1 inhibiteur normal
- Pendant la grossesse :
  - crises abdominales ↑↑
  - Pas d'augmentation du taux de fausse couche
  - En cas d'amniocentèse / prélèvement villosité chorale, la prophylaxie par concentré de C1 inhibiteur peut être proposée.
  - En cas de césarienne : limiter IOT + C1inh
  - Post partum et allaitement : augmentation du risque de crise

169

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine

### Principes généraux de la prise en charge

#### 3 volets de traitement :

- **Le traitement de fond** : en prévention des crises
  - Si > 5 crises/an, Absence de contrôle de la maladie avec un traitement de crise seul, altération de la qualité de vie
- **Le traitement prophylactique** :
  - dans les 6 heures avant l'intervention
  - En cas d'intervention chirurgicale générale, ou d'intervention visant la sphère oro-pharyngée
  - Le risque est maximal dans les 8 heures suivant l'intervention et se poursuit jusqu'à 48 heures après l'intervention
- **Le traitement prophylactique des gestes dentaires**
- **Le traitement d'urgence** :
  - Le traitement d'urgence est à administrer en cas d'échec du traitement de l'AO histaminique (allergique) par Noradrénaline.
  - Il est indiqué en cas de crise sévère (atteintes des voies aériennes supérieures ou crise abdominale EVA ≥ 5)

170

## Urticaire intrinsèque AO à bradykinine

### Traitement d'urgence d'un AO bradykinique héréditaire : quelles molécules ?

- **Concentré d'inhibiteur C1 inhibiteur (Berinert® et cinryze®)**
  - Indiqué dans les formes graves d'AO (aiguë, digestive) et per opératoire en chirurgie
  - 1000 unités par voie IV sur 5 minutes (500U chez l'enfant)
  - Demi vie longue (36 et 56h respectivement)
  - En prophylaxie d'une chirurgie urgente : 1000U sur 1 heure
  - sous forme auto injectable, conservé au domicile
  - Au long court, dans les formes sévères ou résistantes : Cinryze®
- **Antagoniste du BKB2R (Icatibant, Firazir® 30mg)**
  - Traitement de la crise
  - En urgence : 1 injection SC de 30mg à renouveler 6 heures après.
  - Demie vie courte
- **ROCUNEST (Conestat Alpha)**
  - C1 inhibiteur d'origine recombinante
  - Contient des protéines de lapin (à risque d'hypersensibilité)
  - Absence de supériorité

171

## Urticaire Chronique Traitement angioedème à bradykinine

### Traitement de fond des angio-œdèmes héréditaires à bradykinines

- **Concentré plasmatique inhibiteur**
  - 40 à 60U/kg 2 fois par semaine
- **Acide tranexamique (EXACYL® ou SPOTOF®)**
  - La posologie recommandée est de 2 à 4 g par jour en traitement de fond à diminuer ensuite à la plus petite dose possible et 1 g toutes les quatre heures (10 mg/kg par 4 heures chez l'enfant) pendant 24 à 48 heures en cas de crise. Sa CI majeure principale est représentée par les thromboses.
  - Surveillance : tous les 6 mois pour le bilan hépatique, rénal, les enzymes musculaires et annuel en ophtalmologie.
  - L'utilisation est possible pendant la grossesse.
  - Contre indication : Thrombose
  - Hors AMM
- **Danazol**
  - Androgène (effet virilisant, et potentiellement athérogène)
  - CI : thrombose évolutive ou antécédents de maladie thromboembolique, porphyrie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale ou cardiaque sévère, tumeur androgène-dépendante, grossesse et allaitement.
  - 1 à 2 doses/semaine
  - Surveillance : hépatique, lipidique, et NFS
  - Association possible
- **Chez la femme : efficacité des macroprogestatifs avec macroprogestatif lutéran 10mg/jour + Lutenyl 5mg/j**

172

## Urticaire Chronique Traitement angioedème à bradykinine

### Traitement des angioedèmes à bradykinines selon la situation clinique hors chirurgie majeure

Situation	Traitements	Posologies	CI principales
Traitement de fond	Acide tranexamique	2 à 4g/jour	Thrombose
	Danazole®	200mg à 400mg/semaine	Effet androgénique Maladie thromboembolique Insuffisance rénale, cardiaque, ou hépatique
Crise de l'adulte et de l'adolescent	Concentré de C1 inhibiteur (BERINERT, CINRYZE)	40 à 60U/kg par semaine	En cas de contre indication
	Firazir®		Enfant
Crise de l'Enfant (>2ans)	Concentré C1 inhibiteur (BERINERT, CINRYZE, ROCUNEST)	1000Unités en IVL	Hypersensibilité aux protéines de lapin (Rocunest)
	Concentré C1 inhibiteur (BERINERT, CINRYZE)	<20kg : 500Unités IVL >20kg : 1000unités IVL	Hypersensibilité
Prophylaxie intervention mineur Prophylaxie Des soins dentaires	Danazole	600mg Pendant 5 jours avant	
	Acide Tranexamique	1gx3jours PO J-1 et J0 et 5 jours après J0	

174

## Urticaire Chronique Traitement angioedème à bradykinine

### Mesures générales associées

- 1) **Dépistage des apparentés** au premier degré.
- 2) **Plan de gestion individualisé** : adapté au déplacement, mode de vie, et à l'activité du patient.
- 3) **Prophylaxie individualisée** : Accès au médicament d'urgence, trousse de secours, auto-traitement d'urgence, formation des proches

## Urticaire Chronique Bibliographie

- 1. Depetri, F., Tedeschi, A. & Cugno, M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *European Journal of Internal Medicine* **59**, 8–13 (2019).
- 2. Floucard, B. et al. Diagnosis and treatment of severe angio-oedema caused by acute angio-oedema in the emergency department: a French consensus statement. *Eur J Emerg Med* **24**, 318–325 (2017).
- 3. Bouillet, L. et al. Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). *Presses Med* **44**, 508–532 (2015).
- 4. Du-Thanh, A., Raison-Peyron, N. & Guillot, B. Les angioedèmes à bradykinine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **138**, 328–335 (2011).
- 5. Defendi, F., Charignon, D., Ghannam, A., Penard, D. & Drouet, C. Exploration biologique des angioedèmes à kinines. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **142**, 163–169 (2015).
- 6. Busse, Paula J. et al. U.S. HAAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 9, Issue 1, 132–150.e3.
- 7. Sampa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong Neto HJ, Arruda LK, Campos RA, Motta AA, Toledo E, Grumach AS, Valle SCF. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? *Einslein (Sao Paulo)*. 2021 Apr 9;19:eRW5498. doi: 10.31144/einslein\_journal2021RW5498. PMID: 3385276. PMCID: PMC8202938.
- 8. Aydoğan-Pürsün E, Magerl M, Mautzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 May 4;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5. PMID: 29728119. PMCID: PMC5935842.

175

## Urticaire

### PARTIE III. Urticaire intrinsèque

1. Urticaire spontanée idiopathique
2. Angioedème à bradykinines
3. Urticaire et maladie interne.
4. Syndrome d'activation mastocytaire
5. Particularités de l'urticaire chez l'enfant

176

## Urticaire

### PARTIE III. Urticaire intrinsèque

#### 3. Urticaire et médecine interne

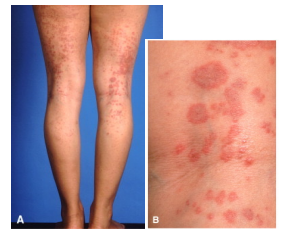
1. Vasculites urticariennes
2. Dermatoses neutrophiliques associées à l'urticaire
3. Urticaire constitutionnelles

177

## Urticaire intrinsèque Vasculites urticariennes

### Vasculites urticariennes : généralités

- **Clinique :**
  - Lésions papuleuses et érythémateuses, symétriques > 24heures évoluant vers la pigmentation post inflammatoire
  - Volontiers purpurique
- **Elle s'associe à des manifestations extra dermatologique : 9 à 53%**
  - Signes généraux : fièvre, amaigrissement
  - Signes rhumatologiques : arthrites / arthralgies
  - Signes neurologiques
  - Signes digestifs



178

## Urticaire intrinsèque Vasculites urticariennes

### Vasculites urticariennes : images



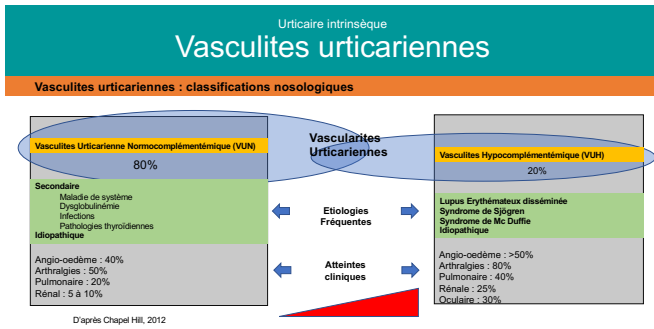
179

## Urticaire intrinsèque Vasculites urticariennes

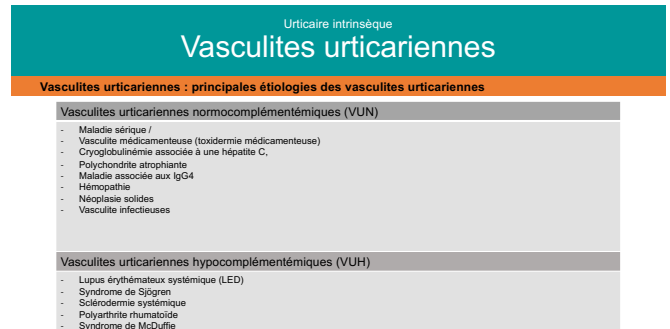
### Vasculites urticariennes : physiopathologie

- La « vasculite urticarienne » relève d'une définition clinique : lésion urticarienne persistante plus de 24 heures.
- < 2% des urticaires chroniques
- Elle marque l'installation d'un œdème dermique mixte, histaminique initialement, et inflammatoire
- Les vasculites impliquent l'hypersensibilité de type 3 implique l'activation du complément par des agrégats de complexe immuns au sein des vaisseaux.
  - Activation du mastocyte (via C3a et C5a)
    - La perméabilité vasculaire des vaisseaux de petit calibre est alors augmentée et provoque un œdème par passage exsudatif et inflammatoire
    - Différents paramètres physiques (pression, température, débit capillaire) impact la qualité des réactions physico-chimiques ce qui implique des variations de la distribution topographique des lésions.
- La réversibilité à court terme dans le cas d'un infiltrat inflammatoire est fondamentalement différente de celle de l'œdème histaminique pure.

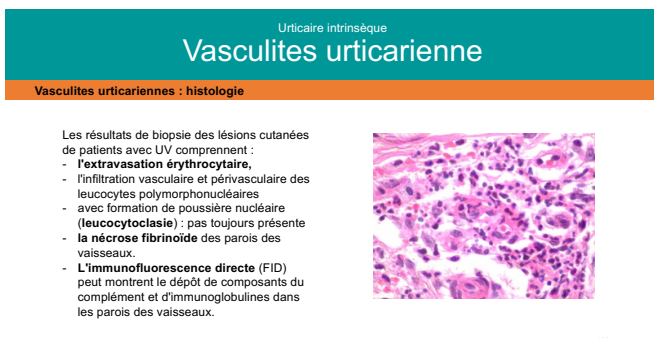
180



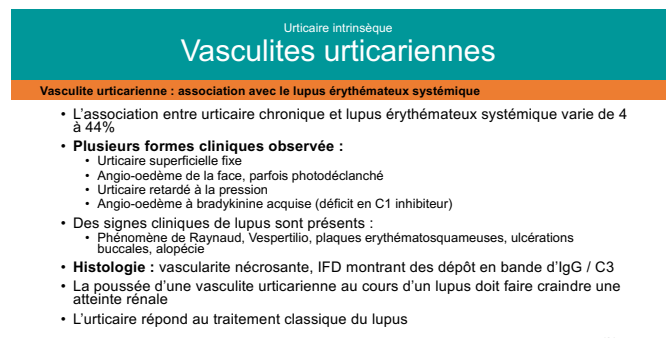
181



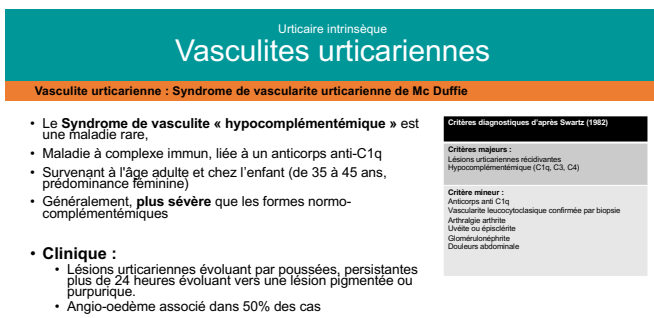
182



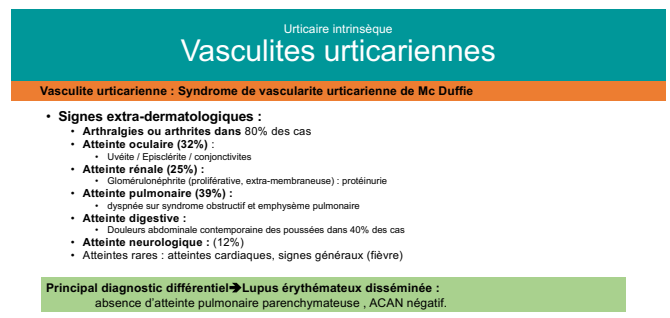
183



184



185



186

Urticaire intrinsèque

## Vasculites urticariennes

Vasculite urticarienne : Syndrome de vascularite urticarienne de Mc Duffie

- Traitements (non codifié):
  - En cas d'atteinte cutanée :
    - Anti histaminique
    - Dapson
    - Colchicine
    - Anti paludéen
    - Anti inflammatoires
  - En cas d'échec ou d'atteinte(s) viscérale(s) :
    - Corticothérapie
    - Azathioprine
    - Cyclophosphamide
    - Rituximab

187

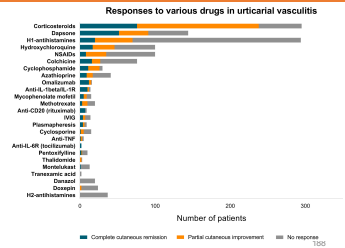
Urticaire intrinsèque

## Vasculites urticariennes

Vasculite urticarienne : prise en charge thérapeutique

Recherche et traitement spécifique de la cause

Traitement général  
Corticothérapie efficace



Urticaire intrinsèque

## Vasculites urticariennes

Cas particuliers : Cryoglobulinémie

- Mécanismes : complexation d'anticorps à froid (<37°C)
- La cryoglobulinémie peut être responsable :
  - D'une vasculite cryoglobulinémique
  - D'une urticaire inducible au froid (dans 3%-4% des cas)
- Elle s'associe à d'autres manifestation cutanée :
  - Purpura rétriforme, purpura nécrotique
  - Phénomène de Raynaud
- Elle se manifeste par des signes extra-dermatologiques :
  - Arthralgies
  - Neuropathie périphérique
  - Giomérolonéphrite
- Etiologies :
  - 50% des infections à VHC s'associe à une cryoglobulinémie
  - Etiologies : syndrome myeloprolifératif, maladie auto-immune, néoplasie, infection aigue ou chronique

189

Urticaire intrinsèque

## Bibliographie

- Satapathy, A. et al. Clinicopathological Profile and Outcome of Childhood Urticaria Vasculitis: An Observational Study. *Cureus* **12**.
- Jachiet, M. et al. [Hypocomplementemic urticarial vasculitis]. *Rev Med Interne* **39**, 90-98 (2018).
- Ion, O. et al. Kidney Involvement in Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome-A Case-Based Review. *J Clin Med* **9**, (2020).
- Messon, E. Les urticaires systémiques. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/154375/les-urticaires-systemiques>.
- Jachiet, M., Flageul, B., Bouaziz, J.-D., Bagot, M. & Terrier, B. Les vasculites urticariennes hypocomplémentémiques. *La Revue de Médecine Interne* **39**, 90-98 (2018).
- Kolkhir, P., Grakova, M., Bonekch, H., Krause, K. & Maurer, M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **143**, 458-466 (2019).
- El Maghraoui, A. et al. Vasculite urticarienne hypocomplémentémique de McDuffie. Deux observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne* **22**, 70-74 (2001).
- Holl-Ulich, K. Vasculitis. *Z. Rheumatol.* **73**, 823-835 (2014).

190

## Urticaire

PARTIE III. Urticaire intrinsèque

### 3. Urticaire et médecine interne

- Vasculites urticariennes
- Dermatoses neutrophiliques associées à l'urticaire
- Urticaires constitutionnelles

191

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

Dermatoses neutrophiliques associées à l'urticaire chronique : généralités

- Les dermatoses neutrophiliques associées à l'urticaire constituent un groupe rare de maladie se caractérisant par des éruptions chroniques ou récurrentes faites de macules ou plaques discrètement surélevées avec pigmentations résiduelles.
- Les signes cliniques extra-dermatologiques sont fréquents
  - Fièvre
  - Arthralgie
- Il existe 5 entités :
  - Maladie de Still
  - Syndrome de Schnitzler
  - Syndrome de Gleish
  - Les syndromes périodiques associées aux cryopyrines (CAPS)
  - Dermatoses neutrophiliques associée au lupus érythémateux systémique

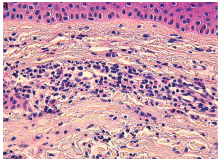
192

Urticairé intrinsèque

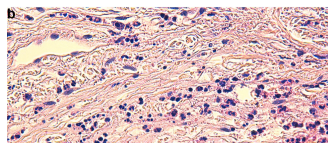
## Dermatoses Neutrophiliques

### Histologie

Elles sont caractérisées par une histologie commune montrant à des **infiltrats inflammatoires neutrophiliques**



Infiltrat dermique dense interstitielle et perivascular  
Absence de vasculites leucocytoclastique



Neutrophile en file indienne le long des fibre de collagène

193

Urticairé intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Maladie de Still (1)

- **Epidémiologie :**
  - 3 à 4 cas par million d'habitant.
  - Il s'agit d'un maladie inflammatoire chronique survenant chez un sujet jeune.
- **Clinique :**
  - Survenue **brutale**
  - lésions urticariennes maculeuses rosées de petite taille fugace évanescence (maximales au moment des pics fébriles), non prurigineuse
  - prédominance racine des membres,
  - associée à une fièvre vespérale, une poly adénopathie et une polyarthrite (synovites, épanchement articulaire) bilatérale et symétrique.
  - L'atteinte articulaire est fréquente, destructrice dans 30 à 50% des cas.
  - une odynophagie / ou pharyngite, des myalgies, une hépatopathies, des adénopathies, une splénomégalie, une péricardite, une pleurésie, des infiltrats pulmonaires, des douleurs abdominales ou d'autres signes plus rares.



Urticairé intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Maladie de Still (2)

- **Complications :**
  - hépatite cytolytique
  - syndrome d'activation macrophagique
  - micro-angiopathie thrombotique
  - coagulation intravasculaire disséminée
- **Biologie :**
  - hyperleucocytose à PNN >15G/L
  - élévation de la ferritinémie (>4000µg/L)
  - diminution de la **fraction glycosylée de la transferrine (<20%, N entre 50 et 80%)**

195

Urticairé intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Maladie de Still (2)

- **Le diagnostic de la maladie de Still est un diagnostic d'exclusion**
  - éliminer une infection, une néoplasie solide ou une hémopathie.
- **Critères de Yamaguchi et al.**  
Spécificité et sensibilité > 97%
- **Amélioré lorsqu'il est associé au taux de ferritinémie glycosylée.**

	Critères selon Yamaguchi et al.
<b>Critère Majeur</b>	Fièvre ≥ 39°C, évoluant depuis 1 semaine ou plus Arthralgies, évoluant depuis 2 semaines ou plus Éruption cutanée typique maculeuse ou maculopapuleuse, non prurigineuse, rose-écarlate survenant pendant les pics fébriles Leucocytose ≥ 10 000/mm <sup>3</sup> et polynucléaires neutrophiles ≥ 80 %
<b>Critères Mineurs</b>	Douleurs pharyngées Adénopathie et/ou splénomégalie clinique ou échographique Augmentation des transaminases en dehors d'une toxicité médicamenteuse Absence de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires
<b>Critères d'exclusion</b>	Infections, notamment sepsis et mononucléose infectieuse Affections malignes notamment lymphomes Pathologies rhumatismales notamment polyarthrite noueuse et autres vasculites avec signes extra-articulaires

196

Urticairé intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Maladie de Still (2) : traitements

- Anti inflammatoire non-stéroïdien
- Corticothérapie systémique 1mg/kg/j est le traitement de référence
- Anti IL 1 Anakinra®.
- Tocilizumab Anti-TNF Alpha
- Ciclosporine A
- Méthotrexate

197

Urticairé intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Maladie de Schnitzler (1)

- **Epidémiologie :** Rare
- Décrit par Schnitzler en 1974
- **Clinique :**
  - Début en moyenne à 51 ans et touche plus fréquemment les hommes.
  - éruption cutanée modérée, constituée de macule rose ou rouge, discrètement papuleuse, parfois circonscrites,
  - Durée < 24heures
  - fièvre intermittente > 40°C, souvent bien tolérée, sans frissons.
  - **douleurs osseuses et/ou articulaires chez 80% des patients**
  - Adénomégalie, hépatosplénomégalie





Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Maladie de Schnitzler (1)

#### Paraclinique :

- 30 à 40% des patients présentent des lésions osseuses
  - Scintigraphie osseuse : anomalie ostéo-médullaire
- **Gammopathie monoclonale IgM, rarement IgG.**
- Syndrome inflammatoire : élévation de la VS, une anémie inflammatoire,
- Complications :
  - Protéinurie de Bence Jones (30%)
  - Maladie de Waldenström (20%) : biopsie ganglionnaire systématique

#### Critères diagnostiques du syndrome de Schnitzler d'après Guedorf et Al.

**Obligatoires :**  
Eruption urticarienne chronique  
Gammopathie IgM ou IgG

**Mineurs :**  
Fièvre récurrente  
Anomalie osseuse confirmée  
Infiltrat neutrophilique sur la biopsie cutanée  
Hyperleucocytose > 10000, ou CRP > 30mg

**Diagnostic confirmé :** 2 critères mineurs si gammopathie IgM ou 3 critères si IgG  
**Diagnostic probable :** 1 critère mineur ou 2 critères mineurs si gammopathie IgG.

199

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Traitement du Syndrome de Schnitzler

**Les anti IL 1 sont les traitements de référence, entraînant la rémission des lésions cutanées dans les 24 heures :**

- Anakinra (voie sous cutanée, 50 à 100mg/jour)
- Rilonacept
- Canakinumab

200

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Cas particulier du Lupus Erythémateux Neutrophilique

- Forme rare
- Le lupus érythémateux systémique peut s'associer à une dermatose neutrophilique urticarienne.
  - La DUN peut être confondu avec une poussée lupique
  - arguments biologiques : Anticorps anti-nucléaires / Hypergammaglobulinémie polyclonale
  - Arguments cliniques
- Traitement des formes d'urticaire neutrophilique associé aux lupus :
  - Antihistaminique
  - Colchicine 0,5 à 1mg/jour
  - Dapsone (50mg à 200mg/jour)

201

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Angio-œdème épisodique avec éosinophilie : Syndrome de Gleish

- Il s'agit d'un syndrome rare, caractérisé par des épisodes récidivants d'angio-œdème.
- **Epidémiologie :**
  - Moyenne d'âge : 34,75 ans
  - F>H
- **Physiopathologie :** Implication des T-Helper, IL 5 et IL6
- **Comorbidités associées :** rhinite, eczéma, dermatite atopique, uvéite, épisclérite, asthme bronchique
- **Clinique :**
  - Episodes récurrents d'angioœdèmes cutanés (40%), plus fréquemment sur les membres, sans épargner la face.
  - Prise de poids (25%)
  - Aucun atteinte respiratoire par l'angio-œdème n'est relevé.
- **Rarement :** arthralgie, fièvre

202

Urticaire Intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Angio-œdème épisodique avec éosinophilie : Syndrome de Gleish

- **Biologie :**
  - Syndrome inflammatoire (Elévation VS, CRP, LDH)
  - Hyperéosinophilie (5000–13 000)
  - Elévation du taux d'IgM sérique (60 %).
  - Hypocomplémentémie
- **Diagnostic différentiels :**
  - Syndrome hyperéosinophilie (associé à un risque de mortalité cardiovasculaire, fièvre constante),
  - Syndrome de Wells
  - Cellulite à Eosinophilie
  - Syndrome des huiles frolatés
  - Syndrome NERDS (Nodules, Eosinophilie, Rhumatismes, Dermatite, Gonflement (=Swelling))
- **Pronostic :** bon

203

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

### Angio-œdème épisodique avec éosinophilie : Syndrome de Gleish

- Traitement :**
- Corticothérapie systémique (5 à 60mg / jour)
  - **Anti-IL 5 (mépilizumab)**
  - Alternative : méthotrexate, ciclosporine

204

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

**Syndromes Périodiques Associés à la Cryopyrine (CAPS)**

- Les **Syndrôme Périodique Associé à la Cryopyrine (CAPS)** : groupe de maladie auto-inflammatoires caractérisées par des épisodes systémiques récurrents
- Il s'agit d'un groupe de maladie inflammatoires autosomiques dominantes, héréditaires, regroupant 3 entités, décrites en continuum :
  - Le **syndrome CINCA** – (Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire) (sévère)
  - Le **syndrome de Muckle-Wells** (MWS) (intermédiaire)
  - L'**urticaire familiale au froid** (modérée)
- Les CAPS sont liées à des mutations du gène *NLRP3* (1q44: codant pour la cryopyrine), entraînant un gain de fonction de la cryopyrine et une **secrétion accrue d'interleukine IL-1 bêta** en conséquence, ainsi qu'une dérégulation inflammatoire.
- Comme toute maladie génétique, l'expression est variable : la mutation n'est pas retrouvée dans 40 à 60% des cas.

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

**Syndromes Périodiques Associés à la Cryopyrine (CAPS) : généralités**

- Les caractéristiques cliniques sont communes
  - Prévalence : 1/360 000 habitant
- Facteurs déclenchant : exposition au froid
- Premiers signes avant l'âge de 1 an
- Il existe une **hérédité clinique**
- **Clinique** :
  - **Atteinte neurosensorielle (60-70%)** (audition, vision)
    - Conjonctivite
  - **Atteinte cutanée (90%)**
    - Urticaire généralisée
    - Œdème
      - Erythème noueux (rare)
  - **Atteintes articulaires (80%)** : arthralgies
  - **Signes généraux (60%)** : asthénie, fièvre, fatigue intense
  - **Neurologique** : migraines
- Le pronostic dépend de la sévérité de la maladie

Urticaire intrinsèque

## Syndrome CAPS - Cryopyrinopathie

Entités cliniques	Urticaire familiale au froid	Syndrôme de Muckle-Wells	Syndrôme chronique infantile neurologique cutané et articulaire (CINCA)
<b>Signes cutanés</b>	Eruption maculeuse ou maculo-papuleuse, fugace, non prurigineuse, parfois vésiculaire et douloureuse. Elle est souvent associée à des œdèmes distaux des membres.	Eruption d'allure urticarienne, notamment par sa chronologie fugace, non prurigineuse, ressentie comme excruciante et douloureuse. Le rash est souvent plus apparent le soir. Il dure en moyenne 1 à 3 jours. Le rash s'accompagne souvent d'œdèmes distaux des membres. d'autres signes cutanés peuvent apparaître dans l'évolution : érythème en bande de la face dorsale des mains, et érythème périunguéal.	Eruption permanente avec renforcement vespéral. Œdème distaux <b>Hippocratismes digitaux</b>
<b>Facteurs déclenchants</b>	En moyenne 2 heures après exposition au froid	Parfois déclenché par le froid ou le stress	Aucun
<b>Explorations</b>	Test au glaçon négatif Histologie : <b>dermatose neutrophilique</b>	Histologie : <b>dermatose neutrophilique</b>	Histologie : <b>dermatose neutrophilique</b>
<b>Signes neurosensoriels</b>	Conjonctivite	Déficit auditif précoce et d'évolution progressive dès l'âge de 5 ans	Déficit sévère auditif et visuel
<b>Signes généraux et autres</b>	Signes généraux Variables	Signes généraux variables Amylose AA rénales Stérilité masculine	Dysmorphie faciale Atteinte sévère du système nerveux centrale Retard de croissance staturale-pondérale Retard pubertaire Stérilité masculine sévère
<b>Pronostic</b>	Bon	Modérée	Risque de décès 20 % en période infantile

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

**Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)**

- Exploration usuelle pouvant guider le diagnostic :**
- **Histologie** : infiltrat neutrophilique du derme, avec des capillaires volontiers gorgés de PNN (dans le cas d'un CAPS par rapport à un Still ou un Shtizel)
  - **Test au glaçon négatif**
  - **Biologies** :
    - Élévation des PNN circulants
    - Anémie microcytaires +/- hyperplaquettes réactionnelle
    - SAA (Sérum Amyloïde A protéine)
    - Protéinurie / créatininémie
    - Analyse du LCR
    - Bilan ORL / auditif
    - Bilan radiologique articulaire
    - Confirmation diagnostique moléculaire au centre de référence par séquençage du gène
  - **Principal diagnostic différentiel de l'urticaire familiale au froid est l'urticaire physique au froid**
    - Absence de signes oculaires (conjonctivite) ou généraux associée
    - Absence de notion d'hérédité
    - Test au glaçon positif (environ 60% des cas)

La prise en charge, multidisciplinaire est réalisé par un centre expert (médecine interne, rhumatologie, maladie immunitaire).  
[http://www.univ-lyon1.fr/medecine/interne/medecine\\_interne/dermatose\\_neutrophilique\\_associee\\_a\\_la\\_cryopyrine\\_caps\\_2017\\_77032.pdf](http://www.univ-lyon1.fr/medecine/interne/medecine_interne/dermatose_neutrophilique_associee_a_la_cryopyrine_caps_2017_77032.pdf)

**Traitement** : Il repose sur l'utilisation des anti-IL 1R (anakira) ou le canakinumab (anti IL1Béta)

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

**Dermatoses neutrophiliques associées à l'urticaire : Diagnostics différentiels**

- **Urticaire chronique spontanée**
  - Cf. supra
- **Vasculite urticarienne**
  - Distinction par la biopsie : vasculite leucocytoclasique
- **Syndrôme de Sweet**
  - Cette dermatose neutrophilique aigue fébrile est cliniquement représenté par des nodules, érythémateux, violacée, en reliefs, regroupés en plaque.
  - Histologie : œdème cutané majeur, infiltrat neutrophilique plus dense
- **Granulomatose palissadique**
  - Histologie différente : granulome interstitiel ou granulome

Urticaire intrinsèque

## Dermatoses Neutrophiliques

**Dermatoses neutrophiliques associées à l'urticaire : Diagnostics différentiels**

1. Haber, R., Chebli, J. A., Gemayel, M. E., & Salloum, A. Gleich syndrome: a systematic review. *International Journal of Dermatology* **59**, 1458–1465 (2020).
2. Gusdorf, L. & Lipsker, D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **145**, 735–740 (2018).
3. M, Y. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* **19**, 424–430 (1992).
4. Jamal, O. et al. Pseudo-maladie de Still paranéoplasique. *La Revue de Médecine Interne* **41**, A194 (2020).
5. Eiling, E. et al. The Schnitzler syndrome: Chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* **6**, 626–631 (2010).
6. Granel, B. Urticaire et maladies systémiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* **44**, 297–303 (2004).
7. L. Gusdorf, D. Bessis, D. Lipsker, Lupus érythémateux cutané et dermatose neutrophilique urticarienne : une étude rétrospective de 7 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 142, Issue 12, Supplement, 2015, Page S458, ISSN 0151-9638, <https://doi.org/10.1016/j.amnder.2015.10.075>.

# Urticaire

PARTIE III. Urticaire intrinsèque

## 3. Urticaire et médecine interne

1. Vasculites urticariennes
2. Dermatoses neutrophiliques associées à l'urticaire
3. Urticaires constitutionnelles

211

## Urticaire intrinsèque Urticaire génétique

### Déficit en Mévalonate Kinase - Syndrome Hyper IgD

Syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D

Maladie rare < 100 patients en France

Maladie autosomique récessive du gène codant pour la mévalonate kinase (MVK), responsable d'une haplo-insuffisance en MVK.

Syndrome auto inflammatoire caractérisé débutant dans l'enfance, **dès la première année de vie.**



212

## Urticaire Chronique Urticaire génétique

### Déficit en Mévalonate Kinase – Syndrome Hyper IgD

#### • Clinique :

- Des poussées inflammatoires de 3 à 7 jours, **favorisées par des traumatismes, un stress** :
  - Fièvre
  - Adénopathies cervicales douloureuses
  - Diarrhée (80%)
  - Vomissement
  - Arthralgies
- **Des éruptions cutanées urticariennes aspécifiques**
- **Aphtes buccaux (50%)**
- **Des périodes de rémission**

213

## Urticaire Chronique Urticaire génétique

### Déficit en Mévalonate Kinase – Syndrome Hyper IgD

#### • Diagnostique :

- Syndromé inflammatoire biologique, contemporain de la poussée
- **Élévation des Immunoglobulines de type D (non spécifique)**
- **Élévation des IgA**

#### • Confirmation diagnostique

- **Dosage urinaire de l'acide mévalonique**
- **Recherche de mutation : Séquençage du gène MVK**

#### • Traitement :

- Inhibiteur de l'IL 1
- Etanercept
- Inhibiteur TNF alpha

214

# Urticaire

PARTIE III. Urticaire intrinsèque

1. Urticaire spontanée idiopathique
2. Angioedème à bradykinines
3. Urticaire et maladie interne.
4. **Syndrome d'activation mastocytaire**
5. Particularités de l'urticaire chez l'enfant

215

## Urticaire Chronique et Médecine Interne Syndrome d'activation mastocytaire

### Maladies liées aux mastocytes

Spectre élargi des maladies liées aux mastocytes

Syndrome du colon irritable

Anaphylaxie

Anaphylaxie Inscrite

Mastocytose

Urticaire Chronique spontanée

Urticaire Physique

Urticaire Auto-immune

Urticaire commune

**Syndrome d'activation mastocytaire**

216

# Urticaire Chronique et Médecine Interne

## Syndrome d'activation mastocytaire

### Syndrome d'activation mastocytaire : généralités (2)

Définition : Groupe hétérogène d'affection, caractérisé par l'activation du mastocyte sur au moins deux systèmes

Traduisant la connexion naturelle inter-épithéliale.



217

# Urticaire Chronique et Médecine Interne

## Syndrome d'activation mastocytaire

### Syndrome d'activation mastocytaire : généralités (1)

#### Une atteinte multi-systémique (2 organes ou plus) :

- Cutanée
- Gastro intestinale
- Cardio-vasculaire
- Naso-oculaire

+

#### Critères tous présents:

1. Symptômes épisodiques multi-systémiques compatibles avec l'activation des mastocytes
2. Réponse appropriée aux médicaments ciblant l'activation des mastocytes
3. Augmentation documentée des marqueurs validés de l'activation des mastocytes par voie systémique (c'est-à-dire dans le sérum ou l'urine) pendant une période symptomatique par rapport aux valeurs de base du patient :
  - \*Tryptase
  - \*Métabolite de l'histamine urinaire
  - \*Prostaglandine urinaire
  - \*Leukotriène urinaire

218

# Urticaire Chronique et Médecine Interne

## Syndrome d'activation mastocytaire

### Syndrome d'activation mastocytaire : Classification (2)

Prévalence : 5 à 10%

Syndrome d'activation mastocytaire = MCAS

#### Syndromes d'activation mastocytaire

MCAS Primaire	Mastocytoses	Mutation C-KIT D816V sur biopsie + Critères OMS satisfaits
Production qualitative ou quantitative anormale de mastocyte	Syndrome d'activation mastocytaire monoclonal = forme limitée	Mutation C-KIT D816V + Critères OMS insatisfait
MCAS Secondaire	IgE médié = Urticaire Anaphylactique IgE non médié = Urticaire commune	Anaphylaxie Médicament Infections Aliments
MCAS Idiopathique	Inconnue	Anaphylaxie inexpliquée

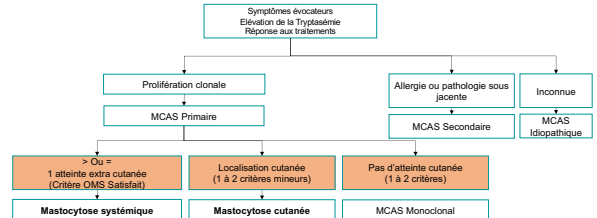
Cette classification englobe l'anaphylaxie (IgE dépendante) et les réactions mastocytaires non IgE dépendantes → Documentées sur le plan biologique → Cf. chapitre dédié

219

# Urticaire Chronique et Médecine Interne

## Syndrome d'activation mastocytaire

### Syndrome d'activation mastocytaire : Classification (2)

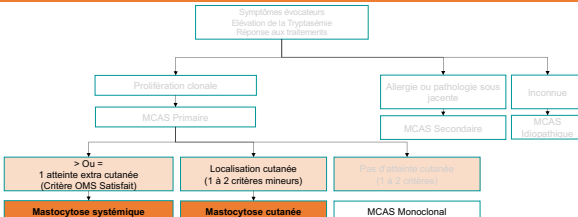


220

# Urticaire Chronique et Médecine Interne

## Syndrome d'activation mastocytaire

### Syndrome d'activation mastocytaire : Classification (2)



221

# Urticaire Chronique

## Syndrome d'activation mastocytaire

### Mastocytoses : généralités (1)

- Groupes hétérogènes de maladie, liée à la prolifération clonale de mastocytes.
- La peau est un organe cible de prédilection des mastocytoses
- Maladie rare 2 cas / 300 000 Patients / an
- Elles s'observent majoritairement dans les populations à peau claire, autant les femmes que les hommes.
- Dans 2/3 des cas, elles intéressent l'enfant
- La prise en charge s'effectue dans des centre de référence (CEREMAST)
- **Physiopathologie** : mutation auto-activatrice de KIT dans 80% des cas (activation tyrosine kinase permanente → prolifération clonale via « stem cell factor »)

222

## Urticaire Chronique

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Mastocytoses : généralités (2)

- Parmi les mastocytoses, on distingue :
  - **Les mastocytoses cutanées**
  - **Les mastocytoses systémiques** (avec >ou = 1 atteinte(s) extra cutanée, documentée)
    - Moelle osseuse
    - Tube digestif
    - Os
    - Foie
    - rate
- L'évolution est en règle :
  - >90% de rémission chez l'enfant, lors de l'adolescence. 10% d'évolution vers une mastocytose systémique
  - Favorable pour les patients jeunes (30 ans), avec dans 60 à 80 % des cas une atteinte systémique et une maladie chronique.
  - Défavorable chez les patients âgés (60 ans) avec des maladies clonales associées

223

## Urticaire Chronique

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Mastocytoses : Clinique des manifestations paroxystiques

- **Manifestations paroxystiques liées à la dégranulation mastocytaire systémiques**
  - **Flush** chez 30% des mastocytoses cutanée et 50% des mastocytoses systémiques
    - Flush prurigineux, réalisant une rubéfaction subite de la partie supérieure du corps, pouvant être généralisée, de 10-30 minutes (30 à 50% des patients)
    - Des signes d'anaphylaxie peuvent être associés : Céphalées, Sensation ébrieuse, Syncope, Nausées, vomissements, diarrhée, prurit / urticaire
    - Hypersudation (Flush Humide)
    - Evolue vers des formes télangiectasiques (phénomène de vasodilatation répétée)
  - **Congestion** des lésions préexistantes, pouvant être bulleuse
  - Prurit généralisé

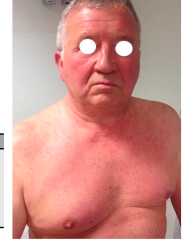


Figure 1. Flush.

#### Les facteurs de dégranulation mastocytaire peuvent déclencher la crise

- Variations thermiques
- Exercice physique intense
- Emotion intense
- Venin d'hyménoptère
- Aliments histaminolibérateurs
- Médicaments : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticholinergiques, myorelaxants, opiacés, cochléine, codéine, procaine, lidocaïne, polymyxine B, ampicilline B, quinolones, isoprénaline, pentoxifylline, thiamine, interféron alpha/interféron bêta (dans certains cas), doxan, mannitol, produits de contraste iodés

## Urticaire Chronique

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Mastocytoses cutanées : Clinique

- **Urticaire pigmentaire :**
  - survient à tout âge, après 6 mois de vie
- **Clinique :**
  - Macules ou maculo-papules à bords flous, de couleur variable (brun violacé à brun beige) de 1mm à >1cm
  - Symétrique, prédominantes sur le tronc
  - Respect des paumes et des plantes
  - **Signe de Darier :** turgescence des lésions 1 à 2min après frottement des lésions
  - Forme bulleuse jusqu'à 60% des cas, sans pronostic défavorable
  - Dermoscopie : réseau pigmentaire par hypermélanogénèse



Signe de Darier et dermographisme associé

225

## Urticaire Chronique

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Mastocytoses cutanées : Clinique

- **Forme Télangiectasique**
  - **(telangiectasia macularis eruptiva perstans=TMEP)**
    - Absence de signe de darier
    - Prédominante sur le tronc



226

## Urticaire Chronique et Médecine Interne

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Mastocytoses cutanées : Clinique – Manifestations Fixes

<b>Mastocytome</b>	Chez l'enfant avant 3 ans, exopionnel chez l'adulte Nodule unique, ferme, jaunâtre. Poussée congestive Risque de signes systémiques ou de signe de Darier Rémission spontanée		
<b>Mastocytose Xanthélasmoïde</b>	Habituellement présente dès la naissance Éléments en placard ovaire xanthélasmaux Flush et poussées bulleuses fréquente		
<b>Mastocytose Multinodulaire globuleuse</b>	Eruption nodulaire, rose ou jaune, parfois blanc nacré (urticaire « depigmentosa »)		
<b>Mastocytose cutanée diffuse</b>	Rare, chez l'enfant de moins de 3 ans, elle réalise une peau jaunâtre, épaissie. Le prurit est intense. Il existe de nombreuses bulles et des érosions post-bulleuses		

## Urticaire Chronique et Médecine Interne

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Mastocytoses systémiques : Clinique

Absence de corrélation entre les signes systémiques et l'infiltration systémique. Seule la documentation de l'infiltration d'un organe confirme le diagnostic de mastocytose systémique.

- Choc anaphylactoidé (en l'absence d'hypersensibilité de type 1)
- **Manifestations osseuses :**
  - Fractures des os longs ou tassements vertébraux
  - En rapport avec une ostéoporose
- **Manifestations digestives**
  - Douleurs abdominales, douleurs dyspeptiques, diarrhée intermittente.
- **Manifestations neuropsychiatriques (intrinsèques)**
  - Dépression
  - Trouble de la mémoire
- **Formes agressives :** elle s'associe aux **manifestations hématologiques.**
  - atteinte ganglionnaire dans les formes associées à une hémopathie,
  - Splénomégalie
  - Anomalie de la NFS : Anémie, Thrombopénie

228

## Urticaire Chronique et Médecine Interne

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Mastocytoses systémique : Clinique

L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic d'une mastocytose cutanée / ou d'une mastocytose systémique par l'infiltration d'organe.

- **Aspect du mastocyte** : Ovale, fusiforme ou étoilé
- **Coloration spéciale et Giemsa** : mise en évidence de la granulations pourpres intra-cytoplasmiques (négative en cas de dégranulations)
- **Les mastocytes exprime CD117 (KIT), CD68, CD45, CD43** utilisé en immunohistochimie

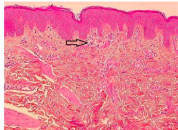


Figure 11. Aspect histologique d'une urticaire pigmentaire (Dermatite-essive) (x 20).

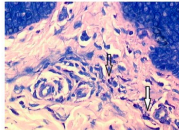


Figure 12. Histologie d'une urticaire pigmentaire (bleu de toluidine) avec mastocytes péri-vasculaires (flèche blanche) et intra-vasculaires (flèche noire) (x 40).

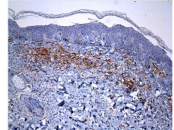


Figure 14. Urticaire pigmentaire (marquage C-KIT ou CD117) (x 20).

229

## Urticaire Chronique et Médecine Interne

# Syndrome d'activation mastocytaire

Forme clinique (classification OMS)	Caractéristique	Critères diagnostiques des mastocytoses systémiques OMS
<b>2.1 Mastocytose systémique indolente (SM)</b>	Satisfait aux critères de mastocytose systémique (SM) Pas de critère C Pas de signe de néoplasme hémato-oncologique associé.	1 critère majeur + 1 mineur Ou 3 critères mineurs D'après Henry et al
<b>2.2 Mastocytose isolée de la moelle osseuse</b>	Atteinte de la moelle osseuse et aucune atteinte cutanée, généralement faible charge de MC.	<b>Critère majeur :</b> Infiltrat > 15 mastocytes par champs
<b>3. Mastocytose systémique smoldering (SSM)</b>	3 critères «B» et aucun critère «C» généralement un taux élevé de MC.	<b>Critères mineurs :</b> >25% de mastocytes atypique ou fusiforme Mutation KIT D816V Expression de CD25 Trypsine basale >20ng/L
<b>4. Mastocytose systémique avec néoplasme hémato-oncologique associé (SM-AHN)</b>	Répond aux critères de SM et aux critères de l'AHN en tant qu'entité distincte selon la classification de l'OMS	<b>Critères B</b> Infiltration >30% de la moelle osseuse et taux de tryptase >200ng/ml Signes dysplasiques ou myélogénomélie Hépatomégalie, splénomégalie, lymphadénopathie
<b>5. Mastocytose systémique agressive (ASM)</b>	Répond aux critères de SM. Un ou plusieurs résultats «C» x 3. Aucun signe de leucémie à mastocytes.	<b>Critères C</b> 1 ou plusieurs cytopénies liée(s) à une infiltration de mastocytes Hépatomégalie avec HTPP ou dysfonction hépatique Lésions ostéolytiques Splénomégalie palpable avec hypersplénisme
<b>6. Leucémie à mastocytes (MCL)</b>	Répond aux critères de SM. La biopsie de la moelle osseuse montre une infiltration diffuse, généralement dense, par des mastocytes atypiques immatures. Les frottis d'aspiration BM montrent ≥ 20% de mastocytes. Dans les cas classiques, les mastocytes représentent ≥ 10% des globules blancs du sang périphérique.	
<b>7. Sarcome à mastocytes (MCS)</b>	Aucune preuve de SM. Modèle de croissance destructif généralement localisé. Cytologie de haut niveau.	

## Urticaire Chronique et Médecine Interne

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Explorations paracliniques

**Bilan d'extension** : recherche d'une atteinte systémique chez l'adulte

- **Ostéodensitométrie** chez l'adulte
- Radiographies du squelette
- NFS
- Bilan hépatique
- Trypsase basale

**Biopsie ostéo-médullaire** en cas de suspicion de forme systémique

- Gold standard de la mastocytose
- L'atteinte est présente dans 90% des formes systémique
- Elle montre des amas de mastocytes para-trabéculaires exprimant CD117

231

## Urticaire Chronique et Médecine Interne

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Traitement général des syndromes d'activation mastocytaire

- **Objectif du traitement :**
  - **Traitement symptomatique des symptômes liés à la dégranulation mastocytaire**
    - **Suppression des facteurs de dégranulation mastocytaires**
      - Aliments
      - Variations thermiques brutales
      - Médicaments
      - Activité physique
    - **Réduction de l'infiltration des organes atteints**
    - **Prévention de l'anaphylaxie chez tout patient avec un antécédent de choc anaphylactoidé :**
      - Kit type ANAPEN®
    - Limiter les produits de contraste iodée, favoriser l'utilisation de l'IRM
    - Précaution anesthésique : limiter les curares et les morphiniques
    - Port d'une carte personnel, associée aux médecins référents

232

## Urticaire Chronique et Médecine Interne

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Traitement général des syndromes d'activation mastocytaires

- **Traitement symptomatiques**
  - **Traitement du flush et du prurit :**
    - Anti-H1
    - Anti-leucotriène efficace sur le flush et le prurit
  - **Traitement des symptômes digestifs :**
    - Associé les anti H2 (traitement des symptômes digestifs / acidité gastrique)
    - **Cromoglylate de Sodium** efficace sur les manifestations digestives (ampoule à boire)
      - 400mg/jour chez l'enfant
      - 800mg/jour chez l'adulte
    - **Entocort®** en cas d'echec

233

## Urticaire Chronique et Médecine Interne

# Syndrome d'activation mastocytaire

### Traitement général des mastocytoses systémiques

- **Prise en charge par biphosphonates**
  - En cas de fracture ostéoporotique
  - En cas d'ostéoporose confirmée (-2,5DS)
- **Supplémentation calcique et vitamine D**
  - En cas d'ostéopénie
- **Supplémentation en vitamine D**
  - En cas de carence en vitamine D documentée
- **Bilan allergologique + Désensibilisation par immunothérapie aux hyménoptères en cas d'allergie**

234

## Syndrome d'activation mastocytaire

### Traitement dermatologique des mastocytoses cutanées

- **Traitement dermatologique de l'urticaire pigmentaire :**
  - PUVAThérapie :
    - diminue l'étendue des lésions, le signes de Darier pendant 5 à 8 mois.
    - Effet cosmétique par bronzage
    - Traitement limité car risques carcinogène
  - Photothérapie UVB
- **Traitement dermatologique de l'EMPS :**
  - Laser vasculaire
- **Traitement du mastocytome :**
  - Corticothérapie topique
  - Chirurgie d'exérèse

236

## Syndrome d'activation mastocytaire

### Traitement immunomodulateurs et spécifique des mastocytoses systémiques

- 1) **En cas d'échec, sur avis spécialisé**
  - Interféron alpha
    - Effet anti prolifératif modéré
    - Diminution du relargage mastocytaire
    - Tolérance médiocre (dépression, trouble neuro psychique)
  - 2-chlorodesoxyadénosine
    - Analogue des bases puriques
    - J1 à J5, 0,13mg/j/kg toutes les 4 à 6 semaines
    - Hématotoxicité dans 30% des cas
  - Glivec (imatinib)
- 2) **Traitement spécialisé d'une hémopathie associée**

236

## Bibliographie

- 1. Ferreira, S. et al. [Cutaneous Manifestations in Mastocytosis: Update]. *Acta Med Port* **33**, 275–281 (2020).
- 2. Hartmann, K. et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* **137**, 35–45 (2016).
- 3. Bergström, A. et al. [Cutaneous mastocytosis - update and clinical guidelines]. *Läkartidningen* **115**, (2018).
- 4. Barete, S. Les mastocytoses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **141**, 698–714 (2014).
- 5. Pardanani, A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* **94**, 363–377 (2019).
- 6. Akin, C. Mast cell activation syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **140**, 349–355 (2017).

237

## Urticaire

PARTIE IV. Prise en charge de l'urticaire

238

## Urticaire

PARTIE IV. Prise en charge de l'urticaire

1. Outils thérapeutiques
2. Examen du malade et classification mécanistique
3. Prise en charge de l'urticaire aiguë – non allergique
4. Prise en charge de l'anaphylaxie médicamenteuse et alimentaire
5. Prise en charge de l'urticaire chronique
6. Diagnostics différentiels

239

## Outils thérapeutiques

### Anti-Histaminiques : généralités

- **Médicaments les plus utilisés** après les traitements antibiotiques
- **Mode d'action** : Effet modulateur négatif du récepteurs H1 et H2
  - A faible concentration, les antihistaminiques sont des antagonistes compétitifs de l'histamine par liaison non activatrice au récepteurs H1.
  - A forte concentration, il existe un effet modulateur, inhibiteur sur les récepteurs.
  - Action anti allergique indépendante des récepteurs anti H1 (effet anti-inflammatoire)
- Traitement quotidien supérieurement efficace à une prise à la demande +++
- Contre-indication de la classe thérapeutique : syndrome congénital du QT long
  - Risque majoré de troubles rythmiques en association aux diurétiques et inhibiteurs du CYP3A4

240

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Anti-Histaminique de première génération

- Deux type d'antihistaminique de première génération (cf. diapo 237/238)
  - Anti-récepteur H1 (exemple : Mébryamine et chlorhydrate de diphenhydramine, hydroxyzine...)
  - Anti-récepteur H2 à visée gastrique (exemple : omeprazole)
- Usages thérapeutiques des anti H1 :
  - Antitussif
  - Sédatif
  - Anti prurigineux
  - Traitement de l'urticaire
  - Démangeaisons local
- Principaux effets secondaires :
  - sédation, lié à leurs passage de la barrière hématoencéphalique
  - effet anticholinergique / atropinique
    - Xérostomie
    - Dysurie
    - Trouble de l'accommodation, glaucome angle
    - Tachycardie, palpitations
- Contre-indications : glaucome et adénome prostatique, conduite automobile, allaitement et grossesse

241

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Anti-Histaminique H1 de seconde générations

- La « Seconde génération » montre un avantage : **non sédatif ou faiblement sédatif**
  - (car non lipophile, et ne pénètre pas la barrière hémato encéphalique)
  - 10 % de somnolence
- Nombreuses spécialités disponibles :
  - Cetirizine, lévocetirizine, desloratadine, bilastine...
- La « Troisième générations » dérive de la 2ème :
  - Fexofenadine (dérivé de la terbinafine)
  - Norastémizole (métabolite de l'astemizole)
  - Decarboxy loratadine (métabolite actif) de la loratadine

242

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Anti-Histaminiques : principaux anti histaminiques disponibles en France

DCI	Médicament générique	Dose usuelle / prise	Age autorisé (selon AMM)	Urticaire	Particularités / Contre-indication
<b>Anti histaminique de 1<sup>ère</sup> génération</b>					
Hydroxyzine	ATARAX®	25-50mg comprimé 100mg/2ml injectable		X	Sédation, anxiolytique
Dex-Chlorpheniramine	POLARAMINE®	2mg à 5mg par jour 6 à 11 ans : 1mg à 3mg/jour Forme injectable : 5mg/1ml	6 ans	X	
Mequitazine	PRIMALAN®	Sirop	2 ans	X	Contre-indication en Association avec les IMAO
Brophéniramine	DIMEGAN®	12mg		X	
<b>Anti histaminique 1<sup>ère</sup> génération (hors dermatologie)</b>					
Alimémazine	THERALENE®	Comprimé 4mg Solution buvable 4%	6 ans / > 20kg		Traitement des insomnies
Prométhazine	PHEREGAN®	25mg	15 ans		Forte sédation, indiqué dans les insomnies occasionnelles
Oprahéladine	PERACTINE®	Comprimé 4mg (1 à 5)	6 ans		
Oxéméthane	TOFLIXL®	Sirop			Anti-tussif
Doxylamine	DONORMYL®	15mg effervescent			Insomnie occasionnelle chez l'adulte
Kétoflène	ZATIDEN®	Collyre oculaire	3 ans		Rhino-conjonctivite allergique

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Anti-Histaminiques : principaux anti histaminiques disponibles en France (2021)

DCI	Médicament princeps	Dose usuelle / prise	Age autorisé (selon AMM)	UCS
<b>2<sup>ème</sup> (et 3<sup>ème</sup> génération)</b>				
Cétirizine	ZYRTEC® VIRLIX®	10mg	12 ans	X
Lévocétirizine	XYZALL®	5mg	6 ans	X
Loratadine	CLARYTINE®	10mg	2ans	X
Desloratadine	AERIS®	Adulte : 5mg/jour 1 à 5 ans : 1,25mg 6 à 11 ans : 2,5mg	1 an	X
Bilastine	INORIAL®, BILASKAB®	20mg	12 ans	X
Ebaséine	KESTIN®	10mg	12 ans	X
Fexofenadine	TELFAST®	10mg	12 ans	X
Mizolastine	MIZOLEN®	10mg	12 ans	X
Rupatadine	WYSTAMM®	10mg	12 ans	X
Azélastine	DYMSTA®	Collyre Pulvérisation nasale		

244

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Antihistaminiques : Prescriptions et conseils au patient


- Débuter le traitement le soir : effet sédatif possible même sur les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération
- Être prudent lors de l'association avec d'autres médicaments ;
- Respecter la posologie
- Eviter les surdosages par des prises trop rapprochées ;
- Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool en raison de la potentialisation de l'effet sédatif ;
- Eviter la conduite automobile ou de machines

245

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Antihistaminiques de première génération et grossesses

DCI	Médicaments princeps	Térogénicité	Nouveau né	Usage ponctuel	Traitement au long court	Allaitement
<b>Anti histaminique de 1<sup>ère</sup> génération</b>						
Hydroxyzine	ATARAX®		Risque d'impregnation du nouveau née à l'accouchement	Possible		 Propriétés sédatives et atropiniques Absence de données disponibles : préférer anti H1 2 <sup>ème</sup> génération
Dex-Chlorpheniramine	POLARAMINE®	Données nombreuses concernant l'absence de malformation au premier trimestre.	ND	Possible	Préférer anti H1 2 <sup>ème</sup> génération	
Mequitazine	PRIMALAN®	Absence de données disponibles : préférer anti H1 2 <sup>ème</sup> génération	ND	Non Applicable		
Brophéniramine	DIMEGAN®	Données peu nombreuses, mais aucune inquiétante	ND			

246



## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Antihistaminiques et grossesses

DCI	Médicament principaux	
2 <sup>ème</sup> (et 3 <sup>ème</sup> génération)		
Cétirizine	ZYRTEC® VIRLIX®	Utilisables
Lévocétirizine	XYZALL®	- au cours de la grossesse quelques soit le terme
Loratadine	CLARYTINE®	- au cours de l'allaitement
Desloratadine	AERUS®	
Fexofenadine	TELFAST®	
Bilastine	INORALB®, BILASKAB®	Anti – H1 plus récent
Ebastine	KESTINE®	
Mizolastine	MIZOLENB®	Moins de recul disponible = opter pour une molécule ci dessus
Rupatadine	WYSTAMB®	

247

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Omalizumab

L'omalizumab (XOLAIR®) est une immunoglobuline humanisée IgG4 anti-IgE.

#### Mécanismes d'action :

- **Blocage du récepteurs FcεR1 couplé aux IgE :** l'omalizumab se lie sélectivement au domaine Cε3 de l'IgE au site de liaison du récepteur IgE de haute affinité (FcεR1), bloquant ainsi la liaison de l'IgE aux cellules effectrices et empêchant l'activation du mastocyte.
- **Réduction des IgE circulantes :** Les taux sériques d'IgE libres sont rapidement réduit de manière dose-dépendante après l'administration intraveineuse ou sous-cutanée d'omalizumab et sont corrélés à l'amélioration des résultats cliniques
- **Réduction du nombre de récepteurs FcεR1 :** le nombre de récepteur est régulé par le taux d'IgE circulante

248

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Omalizumab

- **Bilan pré-thérapeutique :**
  - Pas de bilan biologique recommandé
- **Prescription initiale hospitalière**
  - Renouvellement annuel hospitalier
  - Renouvellement en ville en dehors
- **AMM :** asthme sévère, urticaire chronique spontané résistant aux antihistaminiques
- **Dosages disponibles :**
  - 75mg/injection sous cutanée
  - 150mg/injection sous cutanée
- **Posologie recommandée dans l'urticaire chronique :** 300mg (2 injectionsx150mg) toutes les 4 semaines
- **Age minimum :**
  - À partir de 12 ans

249

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Omalizumab : principaux effets secondaires

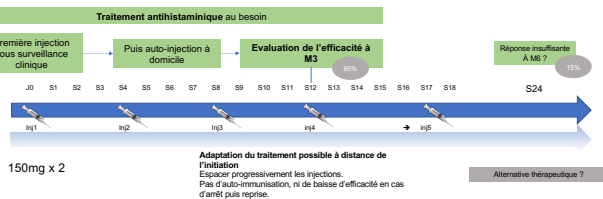
- **Effets secondaires fréquents :**
  - Céphalée
  - Réaction au site d'injection
  - Troubles digestifs
- **Effets secondaires peu fréquents**
  - Photosensibilité
  - Urticaire
  - Syndrome pseudogrippal
- **Effets secondaires rares ou indéterminés :**
  - Arthralgie
  - Thrombopénie
  - Réaction anaphylactique
  - Maladie sérique
  - Vascularite granulomateuse
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Alopecie

250

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Traitement par omalizumab : en pratique



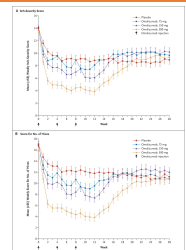
251

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

### Traitement par omalizumab : surveillance et efficacité

- **Efficacité :**
  - Rémission complète dans 53% à 12 semaines, dose=300mg (Maurer et al, 2013)
  - Résultats similaires après interruption du traitement : reprise possible
- **Sécurité :**
  - 1 à 6% d'EI grave à 28 semaines de suivi (Maurer et al, 2013)
  - Pas de surrisque détecté concernant les helminthiases, même en population à haut risque, NFS de surveillance (élévation de l'éosinophilie)
- **Maintien à long terme :**
  - Suivi disponible jusqu'à 24 mois avec maintien de l'efficacité
- **Facteurs prédictif de la réponse thérapeutique par les IgE totales basales :**
  - Taux bas (17,9 UI/ml) : prédictif d'une réponse incomplète au traitement
  - Taux élevés (>70UI/ml) : prédictif d'un contrôle partiel ou complet
  - Ascension des IgE totale basal à semaine 4 : prédictif d'une meilleur réponse clinique



252

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Persantine®

Le Dipyridamol (Persantine®) 75mg est efficace, avec un faible niveau de preuve, en association avec un antihistaminique dans l'urticaire chronique.

- **Évalué à dose de 25mg x 3 par jour** dans l'urticaire chronique
- **Mécanismes** : inhibiteur de l'adhérence plaquettaire et inhibition de la phosphodiésterase qui conduit à la synthèse de COX2.
- La prescription est hors AMM, faible niveau de preuve
- **Effets secondaires** : hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, bronchospasme), troubles digestifs, xérostomie
- **Contre indiqué** chez le patient asthmatique : (risque de bronchospasme)
- **Pré-thérapeutique** : bilan de coagulation

253

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Méthotrexate

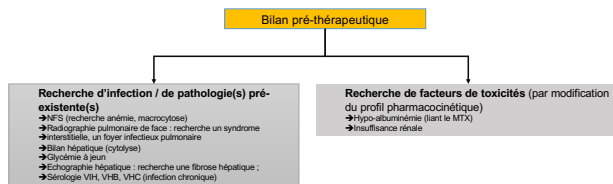
- Le méthotrexate est un immunomodulateur, inhibiteur de la dihydrofolate réductase, de type anti-métabolite.
- Etudes de faible effectif, contradictoire, faible niveau de preuve dans l'urticaire. Non recommandé par les sociétés savantes françaises dans l'urticaire chronique.
- La réponse thérapeutique en cas d'urticaire n'est pas corrélée à l'auto-immunité (urticaire auto-immune versus urticaire chronique idiopathique)

254

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Méthotrexate

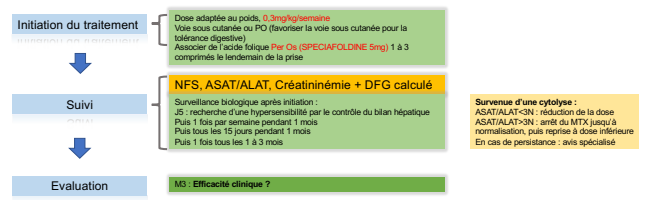


255

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Méthotrexate



256

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Méthotrexate

- **Surveillance de la toxicité cumulée du méthotrexate ?**
  - Risque de fibrose hépatique décrit sous méthotrexate (1970). Faible risque sous MTX
  - Mais la fibrose hépatique est favorisée lorsqu'il existe :
    - Une consommation d'alcool associée
    - Un syndrome métabolique / obésité
    - Diabète
  - Discuté, non systématique en fonction des sociétés savantes et des indications de prescription.
- **Outils de surveillance, avant et après traitement :**
  - Fibroscan® : mesures de la fibrose de l'élasticité hépatique
  - Dosage du Procollagène III
    - Il reflète la fibrogénèse hépatique
    - Performant pour exclure une fibrose hépatique
  - Fibrotest®
    - Calcul à partir de 5 paramètres sanguins

257

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Cyclosporine

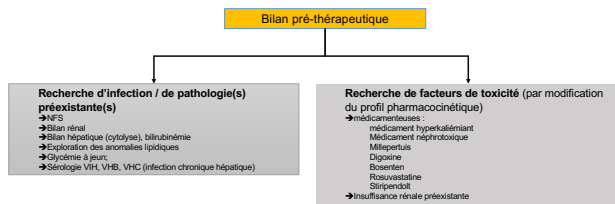
- La ciclosporine est un immunomodulateur
- **Mécanisme d'action :**
  - réduction de l'activité des lymphocytes T, en inhibant le facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF). Elle agit en réduisant la production des IgG auto réactives (Hypersensibilité type IIb)
  - Elle a des effets anti-inflammatoires en inhibant la production et/ou la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, TNF) et la synthèse de novo des prostaglandines.
- **Indications :**
  - Urticaire chronique résistante à l'Omalizumab
  - Vasculite urticarienne
  - Psoriasis
- **Posologie : 3 à 5 mg/ kg/jour en 2 prises.**
- **Effets indésirables :**
  - altération de la fonction rénale, hypertension artérielle, dyslipidémie, diarrhées, nausées, anorexie, tremblement des extrémités et hirsutisme

258

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Cyclosporine

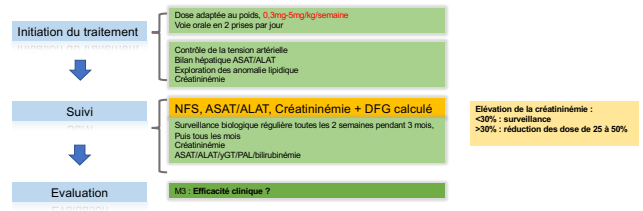


259

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Cyclosporine (NEORAL®)



260

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : anti-leukotriène

- Le **montelukast (Singulair®)** est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes.
- AMM : l'asthme persistant léger à modéré et l'asthme à l'effort de l'adulte et de l'enfant.
- Posologie :
  - Adultes et adolescent >15 ans : 10mg/jour
  - Enfants :
    - 2 à 5 ans : 4mg/jour
    - 6 à 14 ans : 5mg/jour
- Plusieurs études contrôlées en double insu ont montrées une efficacité du montelukast avec parfois une action synergique en association à un antihistaminiques anti-H1 (desloratadine)
- Effets indésirables fréquents : maux de tête et douleurs abdominales
- Surveillance clinique

261

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Perspectives thérapeutiques

- Le **ligenizumab** est un anticorps monoclonal anti-IgE avec une affinité 50 fois supérieure aux IgE à l'omalizumab.
- Autorisé par la FDA (*food and drug administration*, Américaine)
- Supériorité clinique du **ligenizumab vs omalizumab** (44% de réponse complète versus 26% à 12 semaines)
- Temps de rechute plus long : 12 semaines versus 4 semaines

262

## Prise en charge de l'urticaire

# Outils thérapeutiques

Traitement immunomodulateurs et autres : Cibles thérapeutiques

- IL 33, IL25** : sont surexprimés en peau lésionnelle. Potentielle cible thérapeutique ?
- IL 4 et IL 5** :
  - Dupilumab (anti IL4-IL13) en cours d'essai dans l'urticaire chronique réfractaire
  - Benralizumab anti IL5R et mepolizumab (anti-IL-5) efficace sur l'urticaire chronique et inducible
- MGRXPX2** ou ses agonistes
- C5R ou C5** : Eculizumab
- Contrôle et inhibition de la voie C-KIT (facteur de croissance mastocytaire)
- Inhibiteur des Bruton Tyrosine kinase et Spleen Tyrosine kinase** (voie de signalisation du mastocyte) : fenebrutinib et remibrutinib sont actuellement en cours d'évaluation.

263

Urticaire Non – Allergique ou Commune

## Bibliographie

- Sharma, V. K., Singh, S., Ramam, M., Kumawat, M. & Kumar, R. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* **80**, 122–128 (2014).
- Greaves, M. W. ANTIHISTAMINES. *Dermatologic Clinics* **19**, 53–62 (2001).
- Ghazanfar, M. N., Holm, J. G. & Thomsen, S. F. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **32**, 1761–1767 (2018).
- Leducq, S. *et al.* Efficacité du méthotrexate en adjonction d'un traitement par anti-histaminiques H1 dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée sévère réfractaire aux anti-H1 seuls : essai de phase III, randomisé, en double aveugle (NCT01960283). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **146**, A58 (2019).
- Khalaf, A. T., Liu, X.-M., Sheng, W.-X., Tan, J. Q. & Abdalla, A. N. Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyrindamole in the treatment of chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **22**, 487–492 (2008).
- Simons, F. E. R. & Simons, K. J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **128**, 1139–1150.e4 (2011).
- Faure, S. Les antihistaminiques H1. *Actualités Pharmaceutiques* **48**, 49–52 (2009).

264

## Bibliographie

- 8. Perez, A., Woods, A. & Grattan, C. E. H. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *British Journal of Dermatology* **162**, 191–194 (2010).
- 9. Martina, E., Diotallevi, F., Bianchelli, T., Paolletti, M. & Offidani, A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Chronic Urticaria: New Insights and Promising Targets for a Challenging Disease. *Curr Pharm Biotechnol* **22**, 32–45 (2021).
- 10. Easthope, S. & Jarvis, B. Omalizumab. *Drugs* **61**, 253–260 (2001).
- 11. Masson, E. Omalizumab comme traitement de la pathologie mastocytaire : revue systématique de la littérature. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/1269493/omalizumab-comme-traitement-de-la-pathologie-masto>.
- 12. Prise en charge de l'urticaire chronique. *Haute Autorité de Santé* [https://www.has-sante.fr/cms/c\\_272211/fr/prise-en-charge-de-l-urticaire-chronique](https://www.has-sante.fr/cms/c_272211/fr/prise-en-charge-de-l-urticaire-chronique).
- 13. Cruz, A. A. *et al.* Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy* **37**, 197–207 (2007).
- 14. Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* **73**, 1393–1414 (2018).
- 15. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of u.webarchive.
- 16. Kaplan, A. P. Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. **4**, 6 (2012).

265

## Bibliographie

- 16. Kaplan, A. P. Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. **4**, 6 (2012).
- 17. Iriarte Solás, P. *et al.* Up-Dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: Efficacy and Safety. A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol* **0** (2020) doi:10.18176/jiac.0649.
- 18. Erbas, R., Ozyurt, K., Atasoy, M., Hawn, T. & Maurer, M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* **73**, 705–712 (2018).
- 19. Altrichter, S. *et al.* Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **143**, 788–791.e6 (2019).
- 20. Kavali, A., Zhdanova, M., Ortiz, B., LeCocq, J., Schiffman, B., Pilon, D., Ching Cheung, H., Lefebvre, P., Stone, B.D. Long-term omalizumab outcomes in chronic idiopathic urticaria: a real-world study. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Sep 1;40(5):321–328. doi: 10.2500/aap.2019.40.4236. Epub 2019, Jul 25. PMID: 31345290.
- 21. Maurer, M., Kaplan, A., Rosén, K., Holden, M., Iqbal, A., Trzaskomska, B.L., Yang, M., Casale, T.B. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Mar;141(3):1138–1139.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.018. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29132956.
- 22. Maurer, M., Rosén, K., Hsieh, H.J., Saini, S., Grattan, C., Giménez-Arnau, A., Agarwal, S., Doyle, R., Carwin, J., Kaplan, A., Casale, T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):924–35. doi: 10.1056/NEJMoa1215372. Epub 2013 Feb 24. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Jun 13;368(24):2340–1. PMID: 23432142.

266

# Urticaire

## PARTIE IV. Prise en charge de l'urticaire

1. Outils thérapeutiques
2. Examen du malade et classification mécanistique
3. Prise en charge de l'urticaire aiguë
4. Prise en charge de l'anaphylaxie médicamenteuse et alimentaire
5. Prise en charge de l'urticaire chronique
6. Diagnostics différentiels

267

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

### Comprendre le patient

#### Algorithme diagnostique : le motif de consultation



#### Objectifs de la consultation

- Repérer les signes extra-dermatologiques en faveur d'une maladie intrinsèque, inflammatoire, systémique.
- Repérer les arguments en faveur d'une anaphylaxie
- Orienter vers une exploration allergologique
- Prévenir les risques en conditions réelles, adapté au malade
- Prendre en charge le patient : expliquer, rassurer, traiter.

268

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

### Interrogatoire médicale face à une urticaire

#### Algorithme diagnostique : interrogatoire du patient

- 1. Heure d'apparition de la maladie
- 2. Fréquence / durée et facteurs provoquant les papules
- 3. Variation diurne
- 4. Occurrence en relation avec les week-ends, les jours fériés et Voyage à l'étranger
- 5. Forme, taille et répartition des papules
- 6. Angioedème associé
- 7. Symptômes subjectifs associés des lésions, pour exemple prurit et douleur
- 8. Antécédents familiaux et personnels concernant l'urticaire ou l'atopie
- 9. Allergies antérieures ou actuelles, infections, intenses
- maladies ou autres causes possibles
- 10. Maladies psychosomatiques et psychiatriques
- 11. Implantations chirurgicales et événements pendant la chirurgie.
- par exemple après une anesthésie locale
- 12. Problèmes gastriques / intestinaux
- 13. Induction par des agents physiques ou exercice
- 14. Utilisation de médicaments (c.-à-d. Anti-inflammatoires non stéroïdiens, médicaments, immunisateurs, hormones, laxatifs, oreilles et collyre et autres remèdes)
- 15. Corrélation observée avec l'alimentation
- 16. Relation avec le cycle menstruel
- 17. Les habitudes de tabagisme (en particulier utilisation de produits du tabac ou cannabis)
- 18. Type de travail
- 19. Loisirs
- 20. Stress
- 21. Qualité de vie liée à l'urticaire et aux émotions
- impacter
- 22. Thérapie antérieure et réponse à la thérapie

269

## Urticaire Non – Allergique ou Commune

### Différencier les mécanismes de l'œdème

Paramètres	URTICAIRE HISTAMINIQUE		ANGIOEDEME BRADYKINIQUE	URTICAIRE SYSTEMIQUE	ANGIOEDEME INFECTIEUX	URTICAIRE NEUTROPHILIQUE
	URTICAIRE COMMUNE	ANAPHYLAXIE (URTICAIRE ALLERGIQUE)				
Urticaire superficielle	Oui	Oui	Jamais	oui	oui	oui
Durée	<24h	24heures-48heures	24heures-48heures	non	>24heures	24 à 48heures
Symétrie	non	oui	non	oui	non	Oui++
Extrémités	oui	oui	oui	Oui	non	non
Facteurs déclenchants	Stress Médicament Aliment Physique	Xénobiotique (Antibiotique) <1h ou Aliment <4heures	Stress Traumatisme	inconnu	Porte d'entree infectieuse Présence de matériel implanté	Inconnu
Catalseurs (Stress, alcool, effort)	possible	oui	non	non	non	non
Extrémités	possible	Fréquentement (mains, pieds, crâne)	fréquentement	/	/	/
Extra dermatologique	Non	Oui, grade >2	Oui digestif et respiratoire	oui	oui	Fréquent
Signes fonctionnelles	Prurit	Prurit Malaise	Tension douloureuse cutanée Crises abdominales douleuruses	Autrhalgies +++ Altérite d'organe	Fibrose Douleurs	Atrialgie Prurit absent
Efficacité anti-H1	oui	partielle	non	partielle	non	incomplète

# Urticaire

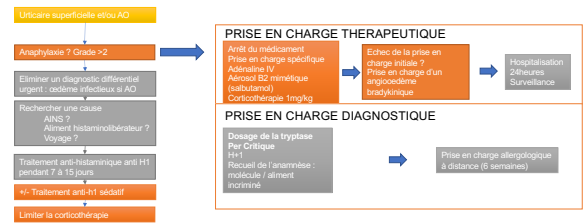
## PARTIE IV. Prise en charge de l'urticaire

1. Outils thérapeutiques
2. Examen du malade et classification mechanistique
3. **Prise en charge de l'urticaire aigue**
4. Prise en charge de l'anaphylaxie médicamenteuse et alimentaire
5. Prise en charge de l'urticaire chronique
6. Diagnostics différentiels

271

## Urticaire Non – Allergique ou Commune Prise en charge de l'urticaire aigue

### Arbre décisionnel : prise en charge de l'urticaire aigue

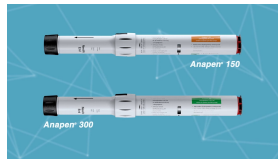


272

## Prise en charge de l'urticaire Prise en charge de l'urticaire allergique

### Adrénaline : forme auto-injectable

- Utilisable en toutes circonstances, en situation d'urgence, dès les premiers signes
- ANAPEN®
  - Dosage disponible :
    - 150µg (sujet entre 15 et 30kg)
    - 300µg (sujet >30kg et <30kg)
    - 300µg à 600 µg chez les sujets > 60kg
- Traverse les parois tissulaires (jean, vêtement léger)
- Aucune contre indication.
- Renouveler à 5 à 15 minutes en cas de persistance de symptômes



273

## Prise en charge de l'urticaire allergique

### Trousse d'urgence

- La trousse d'urgence est composée en fonction de l'allergie du patient :
  - Adrénaline auto injectable 2 stylos
  - Corticoïdes par voie orale (1mg/kg)
  - Antihistaminiques (2 comprimés)

274

## Urticaire Non – Allergique ou Commune Prise en charge de l'urticaire allergique

### Adrénaline : forme intraveineuse

Elle dépend de la sévérité de la réaction anaphylactique

Prise en charge thérapeutique d'une réaction anaphylactique :

- Grade I : pas d'adrénaline
- Grade II : bolus de 10 à 20 µg
- Grade III : bolus de 100 à 200 µg
- Grade IV : traitement d'un arrêt circulatoire –
  - MCE : massage cardiaque externe
  - BOLUS de 1 mg d'ADRENALINE toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3ème injection,
  - Les doses d'adrénaline doivent être augmentées, puis relayées par une perfusion continue de 0,05 à 0,1 µg/kg/min

275

## Prise en charge de l'urticaire commune

### Prise en charge de l'urticaire commune et médicamenteuse

- Le traitement repose sur :
  - l'éviction des facteurs déclencheurs
  - La prise en charge de l'inconfort :
    - Antihistaminique H2
    - Anti-leucotriène
- Urticaire bénigne médicamenteuse (hypersensibilité non allergique)
  - Prévention : antihistaminique 1 à 4 comprimé(s) par jour pendant la durée du traitement
  - Objectif : permettre l'administration d'un médicament utile

276

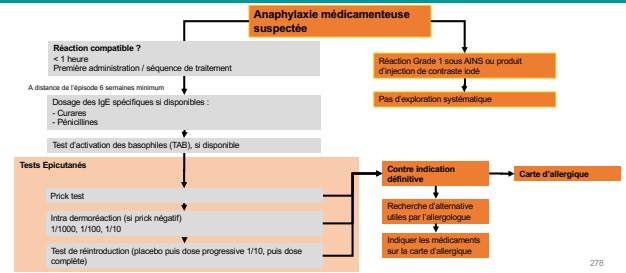
# Urticaire

## PARTIE IV. Prise en charge de l'urticaire

1. Outils thérapeutiques
2. Examen du malade et classification mechanistique
3. Prise en charge de l'urticaire aiguë
4. **Prise en charge de l'anaphylaxie médicamenteuse et alimentaire**
5. Prise en charge de l'urticaire chronique
6. Diagnostics différentiels

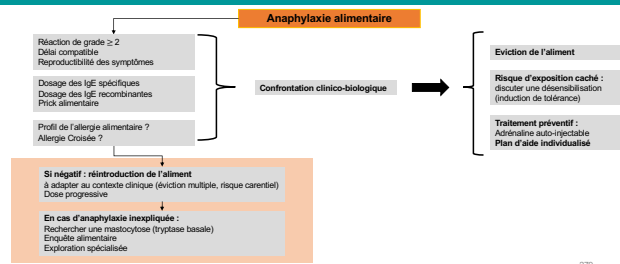
277

# Base de l'exploration de l'anaphylaxie médicamenteuse



278

# Base de l'exploration de l'anaphylaxie alimentaire



279

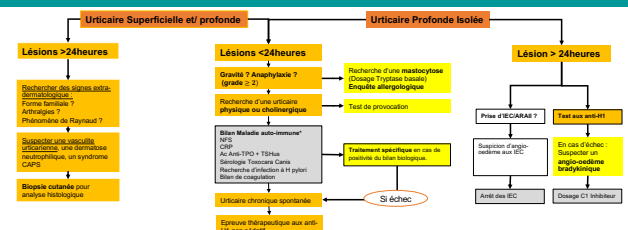
# Urticaire

## PARTIE IV. Prise en charge de l'urticaire

1. Outils thérapeutiques
2. Examen du malade et classification mechanistique
3. Prise en charge de l'urticaire aiguë
4. Prise en charge de l'anaphylaxie médicamenteuse et alimentaire
5. **Prise en charge de l'urticaire chronique**
6. Diagnostics différentiels

280

# Urticaire Chronique : Repérer les signes pertinents



\*D'après HAS, 2011

281

# Urticaire

## PARTIE IV. Prise en charge de l'urticaire

1. Outils thérapeutiques
2. Examen du malade et classification mechanistique
3. Prise en charge de l'urticaire aiguë
4. Prise en charge de l'anaphylaxie médicamenteuse et alimentaire
5. **Prise en charge de l'urticaire chronique**
6. Diagnostics différentiels

282

Lésions cycliques,  
Multiples  
**Dermatophytose cutanée multiples**



Lésions papuleuses,  
fixes, d'évolution  
centrifuge en nappe, à  
bordure émietlée.  
Lésions de grattage  
**Eczéma chronique**



Lésions papuleuses, à bordure  
flou,  
Associée à des excoriations,  
croute du plis du bras chez un  
jeune de 19 ans en faveur d'une  
**Dermatite atopique**

Il existe volontiers des poussées  
urticariennes en zone lésée.  
Une dermatite de contact  
(allergique) peut coexister



- Eruption  
aigue, fixe, et  
prurigineuse
- Médaillon sur  
le tronc
- Evocateur  
d'un pityriasis  
de Rosé  
Gilbert



- Lésion  
érythémateuse, et  
oedémateuse, fixe,  
aggravé par le  
soleil
- Persistante
- Lupus cutané



Lésions  
érythémateuses,  
douloureuses,  
asymétriques de  
la face,  
systématisées  
au territoire V2  
**Zona (VZV) du  
trijumeau**





## Autres diagnostics différentiels :

- Infiltrations granulomateuses
- Tuméfaction néoplasique
- Tuméfaction infectieuses
- Emphysème sous cutanée
- Insuffisance cardiaque (œdème interstitielle)
- Prééclampsie



## ANNEXE II

### INTRODUCTION

#### Question 1

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Parmi les propositions suivantes, laquelle est vraie ?

- a. La DAO est un système enzymatique saturable par compétition avec d'autres amines biogènes.
- b. L'histamine est thermolabile : elle est donc sensible à la chaleur et à la cuisson
- c. L'éthanol (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) est un activateur de la DAO
- d. Le terme d'urticaire provient du grec « urtica »
- e. L'histamine est produite à partir de la L-Histidine par l'action de la diamine oxydase (DAO)

### Réponse A

#### Question 2

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont vraies ?

- a. Les récepteurs H1 sont présents dans la paroi bronchique, les conjonctives, les vaisseaux sanguins.
- b. L'absorption digestive d'histamine est la principale source de l'histamine endogène
- c. La demi-vie de l'histamine est d'environ 1 heure
- d. Les neurones histaminergiques participent à l'alternance sommeil / éveil
- e. Il existe 4 récepteurs connus à l'histamine : H1R, H2R, H3R, H4R

### Réponse A, D, E

#### Question 3

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont vraies ?

- a. L'urticaire superficielle, comme l'urticaire profonde, s'observe plus fréquemment sur les organes génitaux, les extrémités, et les muqueuses
- b. L'angiooedème est souvent déformant, douloureux
- c. Quelque soit la forme d'urticaire, toutes les localisations peuvent s'observer
- d. L'urticaire superficielle correspond à un œdème dermique
- e. Environ 20% de la population a manifesté une urticaire généralisée

### Réponse B, C, D, E

#### Question 4

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont vraies ?

- a. L'urticaire aiguë est un phénomène fugace, pouvant durer moins d'une heure jusqu'à plusieurs jours (maximum 6 semaines)
- b. L'histologie de l'urticaire est généralement informative
- c. Au cours des urticaires chroniques, l'examen histologique peut montrer des infiltrats éosinophiliques, lymphocytaires, et neutrophiliques
- d. L'histamine participe à la perception nociceptive
- e. L'urticaire est chronique lorsque l'intervalle libre entre les crises est d'au moins 6 semaines.

### Réponse A, C

## Partie I : Les bases immunologiques

#### Question 1

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant le mastocyte et le basophile, parmi les propositions suivantes, lesquelles sont vraies ?

- a. Le récepteur Fc<sub>ε</sub> est présent sur le mastocyte comme sur le basophile
- b. Les facteurs d'activation du mastocyte, comme du basophile sont nombreux.
- c. Les mastocytes sont situés au contact des épithéliums bronchiques, vasculaires, et muqueux
- d. Les opiacées, les quinolones et les curares activent le mastocyte via MRGPRX2
- e. Le basophile représente 10% des cellules circulantes

### Réponse A, B, C, D

**Question 2**

Non répondue  
Noté sur 10,00  
🚩 Marquer la question  
⚙️ Modifier la question

Concernant le mastocyte et le basophile, parmi les propositions suivantes, lesquelles sont vraies ?

- a. La réaction d'Arthus est la réaction à complexe immun, impliqué dans l'hypersensibilité de type II
- b. La voie IgE dépendante d'activation du mastocyte et du basophile est la mieux décrite
- c. La phase tardive de l'activation du mastocyte correspond libération de leucotriènes et prostaglandines
- d. Nicolas Maurice Arthus était un physiologiste et médecin marseillais
- e. L'hypersensibilité de type I implique systématiquement une sensibilisation

Réponse B, D, E

**Question 3**

Non répondue  
Noté sur 10,00  
🚩 Marquer la question  
⚙️ Modifier la question

Concernant l'exploration de l'hypersensibilité de type I, laquelle de ces propositions est vraie ?

- a. Le dosage d'une IgE spécifique affirme une allergie
- b. Les IgE totales sont augmentées chez 20% des sujets allergiques
- c. Il existe des risques de réaction anaphylactique lors des test in vitro et in vivo
- d. La réactivité croisée s'explique par les homologies de structures entre les protéines
- e. Les IgE spécifiques identifient une structure moléculaire d'un antigène précis.

Réponse D

**Question 4**

Non répondue  
Noté sur 10,00  
🚩 Marquer la question  
⚙️ Modifier la question

Concernant l'exploration de l'hypersensibilité de type I, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. Le syndrome oral s'exprime par des picotement buccaux, labiaux après consommation d'un aliment cuit.
- b. Le syndrome PR-10 se manifeste lorsque l'aliment est cru.
- c. La manifestation principale d'un syndrome PR-10 est un syndrome oral
- d. Les protéines de stockage ou les LTP sont responsables de réactions anaphylactiques sévères, par exemple pour les arachides.
- e. La réactivité croisée des IgE recombinantes explique les allergies croisées

Réponse B, C, D, E

**Question 5**

Non répondue  
Noté sur 10,00  
🚩 Marquer la question  
⚙️ Modifier la question

Concernant l'exploration de l'hypersensibilité de type I, laquelle de ces propositions est vraie ?

- a. La technique de cytométrie de flux est utilisée lors d'un test d'activation des basophile
- b. Le principe général d'un test cutané est de mettre en contact certaines immunoglobulines circulantes avec une substance exogène dite allergénique
- c. Le test est positif s'il existe une papule de 3mm ou plus, lorsque le témoin (histamine) est négatif.
- d. Les tests cutanés ne présentent aucun risque pour le patient.
- e. On peut sensibiliser un patient à un antigène, par exemple un médicament, lors d'un test cutané

Réponse A, E

**Question 6**

Non répondue  
Noté sur 10,00  
🚩 Marquer la question  
⚙️ Modifier la question

Concernant l'exploration de l'hypersensibilité de type I, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. Un test de réintroduction permet de lever la présomption d'une allergie
- b. La tryptase est augmentée en cas insuffisance rénale ou hépatique
- c. Le dosage de l'histamine per critique lors d'une réaction anaphylactique est indispensable
- d. Lors d'une anaphylaxie, le dosage per-critique de la tryptase sérique, ou tryptasémie se réalise minimum 4 heures après l'évènement.
- e. Les métabolites de l'histamine peuvent être dosé, sur échantillon urinaire

Réponse C, D

**PARTIE URTICAIRE EXTRINSEQUE**

**Question 1**

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire allergique, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. Elle implique fréquemment l'hypersensibilité de type I IgE médiée
- b. L'urticaire est présente dans toutes les réactions anaphylactiques, à partir du grade I
- c. Elle est généralement plus sévère que l'urticaire non allergique
- d. En Europe, les principales causes de l'anaphylaxie sont représentées par les aliments, les venins, les médicaments.
- e. Un œdème labial associé à un œdème des paupières classe la réaction en grade II

**Réponse A, C, D****Question 2**

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire allergique, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. L'alpha-galactose, responsable d'anaphylaxie retardée, est thermosensible. La cuisson suffisante de la viande est une mesure thérapeutique suffisante
- b. Le diagnostic de l'allergie au latex repose sur le prick au latex et sur les IgE spécifiques
- c. Un cofacteur, tel que l'effort peut révéler une anaphylaxie en abaissant le seuil réactogène.
- d. La dermatite atopique est un facteur de risque de l'urticaire de contact
- e. Le latex est un produit de synthèse, obtenue à partir des énergies fossiles

**Réponse B, C, D****Question 4**

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire allergique, laquelle ou lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. L'urticaire commune est une urticaire aiguë
- b. L'intoxication à l'histamine est fréquente, dans plus de 80% des cas, lors de la consommation de viande
- c. Les produits fermentés, comme les produits laitiers, sont riches en histamine
- d. Comme l'urticaire de contact, l'urticaire allergique existe par procuration
- e. L'urticaire commune n'implique pas la voie IgE dépendante

**Réponse B****Question 5**

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire commune, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. L'urticaire médicamenteuse survient dès la première prise du médicament, en règle générale dans l'heure suivant la prise
- b. Un prick test (test cutané) à la codéine est forcément positif
- c. Un délai supérieur à 4heures après la consommation de l'aliment incriminé est habituellement en faveur d'une anaphylaxie
- d. L'urticaire au médicament est souvent dépendante de MRGPRX2. C'est le cas de la codéine.
- e. Le fait d'avoir pu consommer un aliment suspecté d'allergie est en faveur de son rôle au cours d'une réaction d'hypersensibilité.

**Réponse B, D, E****Question 6**

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire commune, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. Le Red Man Syndrome à la vancomycine est lié à une histaminolibération
- b. Dans 10% des cas, l'urticaire précède, ou est contemporain d'une infection à Sars -CoV 2.
- c. Le SARS CoV 2, comme d'autres virus, peut se manifester par de l'urticaire
- d. L'hyperesonophilie est généralement fluctuante au cours de la toxocarose
- e. La toxocarose, ou maladie des bacs à sable, est responsable du syndrome de Larva migrans cutané

## Réponse B, D, E

### Question 7

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire commune, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. L'hyperéosinophilie est généralement constante au cours de la toxocarose
- b. La toxocarose est plus fréquemment responsable d'urticaire aiguë que d'urticaire chronique
- c. Le diagnostic de l'anguillulose est sérologique
- d. L'anguillulose se manifeste par un syndrome de Larva migrans viscéral, en règle pathognomonique
- e. Le diagnostic de la toxocarose repose sur l'examen parasitologique des selles

## Réponse B, C, D, E

### Question 8

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire liée aux piqûres, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. Le diagnostic d'une allergie aux venins repose sur les tests in vitro, et les tests cutanés
- b. La réaction ortho-ergique s'oppose à la réaction hyperergique
- c. La réaction est sévère lors d'une piqure d'hyménoptère dès le grade II (signes respiratoires)
- d. La mastocytose est un facteur de gravité de l'anaphylaxie aux hyménoptères
- e. La réaction est dite allergique si l'œdème dépasse 2 cm

## Réponse B, C, E

### Question 9

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire commune, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. Les topiques parfumés et les couleurs vives ont pour effet d'éloigner les insectes
- b. L'urticaire liée aux chenilles processionnaires, comme pour les piqûres des punaises de lit peuvent apparaître de façon asynchrone
- c. Les furco-cercaires s'installent durablement dans le derme au cours de la dermatite cercaricenne
- d. Aucun traitement de la piqure d'hyménoptère, hormi le retrait du dard, est validé. A chacun sa méthode.
- e. Les punaises de lits piquent en zones découvertes.

## Réponse B, D, E

### Question 10

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire commune, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. En cas d'urticaire aiguë, et a fortiori en période de pandémie, il faut suspecter une infection à SARS-CoV 2
- b. La voie IgE médiée est la seule voie responsable d'anaphylaxie
- c. Un dosage de la tryptase doit être réalisé en cas de suspicion d'anaphylaxie
- d. Après une réaction anaphylactique, il peut exister une période réfractaire
- e. L'urticaire est une manifestation systématique de l'allergie

## Réponse A, C, D

### Question 11

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'urticaire physique, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. L'urticaire à la pression est fréquemment associée à l'urticaire chronique spontanée
- b. L'urticaire au froid et l'urticaire vibratoire sont les plus fréquentes
- c. Un tempTest® peut être utile pour déterminer le seuil de température
- d. Il existe un effet cumulatif entre les différents déclencheurs d'une urticaire physique
- e. L'exploration paraclinique d'une urticaire au froid n'est pas utile, les formes cliniques secondaires étant < 5%

## Réponse A, C, D

**Question 12**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire physique, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. Diminuer la largeur des anses de charges est un bon moyen de réduire l'impact d'une urticaire à la pression
- b. L'omalizumab est une thérapeutique de seconde intention dans l'urticaire au froid, comme pour la plupart des urticaires inducibles.
- c. Les antihistaminiques sont généralement utilisés en première intention
- d. Certaines antibiothérapies comme la doxycycline ou les pénicillines sont recommandées pour l'urticaire au froid
- e. L'urticaire cholinergique n'implique pas la voie IgE médiée

**Réponse A, E****Question 13**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire physique, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. Rechercher un seuil est nécessaire pour guider la prise en charge du malade
- b. Les ceintures abdominales tonifiantes du commerce peuvent déclencher une urticaire
- c. L'urticaire adrénérge est caractérisée par des palpitations concomitantes.
- d. L'urticaire au froid est à risque d'une anaphylaxie sévère de grade IV.
- e. La cryothérapie de contact peut déclencher une urticaire

**Réponse A, B, C, D, E****PARTIE III – URTICAIRE INTRINSEQUE****Question 1**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

L'urticaire chronique spontanée (UCS) se caractérise par :

- a. Une prédominance matinale
- b. Des lésions urticariennes quotidiennes pendant > 6 semaines
- c. Une auto-immunité est retrouvée dans 40% des cas
- d. La mise en jeu d'une hypersensibilité de type I et II (selon Gell et Coombs)
- e. Un angiooedème est associée dans >70% des cas avec l'UCS

**Réponse C, D****Question 2**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire chronique spontanée, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. Une urticaire chronique spontanée est fréquemment déclenchée par un facteur externe
- b. Un thyroidite auto-immune est fréquemment associée
- c. Les stimuli externes n'ont aucun impact
- d. La toxocarose est fréquemment associée à l'urticaire chronique
- e. La recherche d'un syndrome dépressif ou d'un trouble psychiatrique peut s'avérer utile

**Réponse B, C, D, E****Question 3**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire chronique spontanée, laquelle de ces propositions est vraie?

- a. L'UAS 7 offre une évaluation rétrospective de la maladie
- b. L'URTICARIA CONTROL TEST (UCT) est prospectif sur 4 semaines
- c. Un traitement par corticostéroïdes est particulièrement efficace contre l'urticaire
- d. Les corticostéroïdes sont recommandés dans la prise en charge
- e. Un score UCT < 12 montre un bon contrôle de la maladie

**Réponse C**

**Question 4**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire chronique spontanée, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. Les antihistaminiques sont le traitement de première ligne
- b. Une bithérapie antihistaminique est recommandée en seconde intention
- c. C'est soit omalizumab, soit les antihistaminiques. Les deux classes médicamenteuses sont incompatibles
- d. En cas d'urticaire réfractaire, la ciclosporine peut être utilisée.
- e. L'omalizumab est indiqué en cas d'échec des antihistaminiques, à 4 fois la dose autorisée par l'AMM.

**Réponse A, D, E****Question 5**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire à bradykinine, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. Un tableau pseudo-chirurgical peut être le seul signe d'un AO à bradykinine
- b. L'adrénaline comme les anti-histaminiques peuvent être efficaces
- c. L'angiooedème est généralement fugace, à l'instar de l'urticaire commune
- d. La forme la plus fréquente est l'angiooedème (AO) héréditaire de type I
- e. L'urticaire profonde est fréquemment associée à l'urticaire superficielle

**Réponse A, D****Question 6**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire à bradykinine, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. Dans les angiooedème avec déficit en C1inhibiteur, le C1 inhibiteur doit être diminué de 30% au moins.
- b. En présence d'antécédent familial d'angiooedème, la recherche de mutation SERPING1 devra être demandée.
- c. Le dosage pondéral du C1 inhibiteur doit être uniquement per-critique
- d. Pour être valide, le dosage du C1 inhibiteur doit être concomitant au dosage du C4
- e. L'angiooedème à bradykinine est idiopathique lorsqu'il n'existe aucun argument pour une autre cause.

**Réponse A, B, D, E****Question 7**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire à bradykinine, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. L'exploration du métabolisme des kinines est une étape d'exploration des AO avec déficit en C1inhibiteur
- b. Certaines mutations du gène XPNPEP2, codant pour l'aminopeptidase P, peuvent favoriser la susceptibilité aux inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone
- c. L'angiooedème de type 2 Acquis implique des anticorps anti C1 inhibiteur
- d. La létalité d'un AO induit par les IEC et sartans est faible, <2%
- e. Les AINS, la metformine, le finastéride sont connus pour induire des angiooedèmes à bradykinine

**Réponse B, C****Question 8**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire chronique, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. Les étiologies des vasculites urticariennes normocomplémentémiques sont le lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Mc Duffie.
- b. La vasculite urticarienne est défini par l'association d'une leucocytoclasie et d'une urticaire chronique
- c. Les arthralgies sont prépondérantes dans les formes normocomplémentémiques
- d. La forme hypocomplémentémique de la vasculite urticarienne est la plus fréquente
- e. Les vasculites hypocomplémentémiques se distinguent par des atteintes plus sévères

**Réponse A, E**

**Question 9**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire chronique, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. Les dermatoses neutrophiliques ont une histologie commune
- b. La fraction glycosylée est fréquemment diminuée au cours du syndrome de Schnitzler
- c. Les dermatoses neutrophiliques associées à l'urticaire entraînent des pigmentations résiduelles
- d. La corticothérapie générale est un traitement efficace de la vasculite urticarienne
- e. Une lésion urticarienne superficielle persistante >24h doit conduire à réaliser une biopsie cutanée

**Réponse A, D, E****Question 10**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire chronique, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. La maladie de Still est un diagnostic d'exclusion
- b. La recherche d'une cause infectieuse ou néoplasique est indispensable au cours de la maladie de Still
- c. La fraction glycosylée est fréquemment diminuée au cours du syndrome de Schnitzler
- d. Les critères de Yamaguchi et al. ont une bonne spécificité et sensibilité pour le diagnostic de la Maladie de Still
- e. La fièvre est présente au cours de la maladie de Still

**Réponse A, B, D, E****Question 11**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire chronique, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. L'urticaire familiale au froid s'intègre au sein des syndromes CAPS (Syndrome périodique associé à la cryopyrine)
- b. La scintigraphie osseuse fait partie du bilan complémentaire d'une dermatose neutrophilique
- c. Les anti-IL1 (Anakinra®) sont efficace dans la maladie de Still et le syndrome de Schnitzler
- d. Le syndrome de Gleish se caractérise par une hyperleucocytose à PNN et fréquemment une hypergammaglobunémie IgM
- e. Une gammopathie IgM ou IgG est en faveur d'une maladie de Schnitzler

**Réponse B, C, D, E****Question 12**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'urticaire chronique, lesquelles de ces propositions sont vraies?

- a. Une conjonctivite, des arthralgies, et une urticaire généralisée orientent vers un syndrome CAPS
- b. Le diagnostic est généralement porté dans la première décennie de la vie
- c. Au cours d'un syndrome CAPS (Syndrome périodique associé à la cryopyrine), les atteintes neurologiques sont fréquentes.
- d. L'urticaire familiale au froid se déclenche à distance d'une exposition au froid : elle se distingue d'une urticaire au froid par un test au glaçon négatif
- e. La forme CINCA, la plus sévère, associe une dysmorphie faciale et un retard psychomoteur.

**Réponse A, D, E****Question 13**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les syndromes d'activation mastocytaire, laquelle de ces propositions est fautive ?

- a. Une mastocytose cutanée peut s'exprimer par des signes systémiques
- b. Les facteurs de déclenchement de la crise mastocytaire sont sensiblement différents de ceux d'une urticaire commune ou chronique
- c. Au cours d'une mastocytose systémique, l'infiltration d'organe doit être documentée par une biopsie
- d. C-KIT, exprimé par le mastocyte, est fréquemment muté (D816V) Les facteurs de déclenchement de la crise mastocytaire sont sensiblement différents de ceux d'une urticaire commune ou chronique
- e. Le signe de Darier est caractéristique des urticaires pigmentaires

**Réponse B**

**Question 14**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les syndromes d'activation mastocytaire, laquelle de ces propositions est fausse ?

- a. Le sarcome à mastocytes est une forme rare de mastocytose systémique, et très agressive.
- b. L'ostéoporose est une manifestation des mastocytoses systémiques
- c. La biopsie ostéoméduillaire est l'examen de référence du diagnostic des mastocytoses systémiques
- d. Au cours d'une mastocytose systémique, les manifestations hématologiques sont plus fréquentes
- e. Les lésions cutanées peuvent être bulleuses : c'est le cas au cours d'un mastocytome

**Réponse D****PARTIE IV : THERAPEUTIQUE****Question 1**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Au cours d'une urticaire chronique, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. Les anti H1 de première génération sont contre-indiqués en cas de glaucome ou d'adénome prostatique
- b. La prise quotidienne d'antihistaminique est plus efficace qu'une prise à la demande
- c. La résistance aux anti H1 doit faire évoquer une toxocarose
- d. Les anti H1 de première génération ont un effet peu sédatif
- e. La résistance aux anti H1 doit faire évoquer une néoplasie solide

**Réponse A, B, C, E****Question 2**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Au cours d'une urticaire chronique, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- a. Après traitement par omalizumab, les IgE totales sont généralement augmentées par rapport au taux basal
- b. Le montelukast n'a pas d'intérêt démontré dans l'urticaire chronique
- c. L'omalizumab entraîne une réduction du nombre de récepteurs FcεR1 de surface
- d. L'omalizumab se lie spécifiquement aux IgE couplées aux récepteurs FcεR1
- e. La posologie d'omalizumab dans l'urticaire chronique est de 300mg en une seule injection

**Réponse A, B, C****Question 3**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'omalizumab, laquelle de ces propositions est vraie ?

- a. La prescription est autorisée à partir de 12 ans.
- b. Le risque d'helminthiase est élevé : la surveillance de la NFS est recommandée
- c. Le traitement par omalizumab n'a pas sa place dans la prise en charge de l'urticaire physique
- d. L'interruption du traitement par omalizumab est à risque de générer des anticorps dirigés contre l'omalizumab
- e. Le dosage des IgE plasmatique, la recherche d'une hyposinophilie sont indispensables avant l'initiation du traitement par omalizumab

**Réponse A****Question 4**

Non répondue

Noté sur 10,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les traitements de l'urticaire, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. Le méthotrexate n'est pas recommandé en France dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée
- b. Le méthotrexate est à fort risque de fibrose hépatique
- c. La surveillance de la fibrose peut être réalisée par le dosage des transaminases, du procollagène III ou d'un Fibroscan
- d. L'hypoalbuminémie et l'insuffisance rénale peuvent entraîner une surtoxicité du méthotrexate
- e. Le méthotrexate est mieux toléré par voie injectable, à raison d'une injection quotidienne.

**Réponse B, C, E**



Question 5

Non répondue

Noté sur 10,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant la prise en charge de l'urticaire, lesquelles de ces propositions sont fausses ?

- a. En général, un stylo adrénaline est suffisant dans une trousse de secours
- b. En cas d'angio-oedème résistant à l'adrénaline, un traitement par POLARAMINE doit être réalisé en urgence
- c. La principale contre-indication à l'adrénaline est l'allergie au latex
- d. L'adrénaline auto-injectable nécessite d'être employée sur une surface cutanée découverte
- e. L'urticaire cholinergique montre une bonne réponse à l'omalizumab

Réponse A, B, C, D

## EVALUATION Questionnaire

Il est temps de répondre à ce cours questionnaire afin d'évaluer la formation à distance !

Merci pour vos réponses

1 \* En combien de temps avez vous réalisé cette formation ?

Choisir...

2 \* Dans l'ensemble, avez vous réalisé cette formation à distance de votre lieu de travail ?

Choisir...

3 \* Dans quel(s) lieu(x) avez vous réalisé cette formation à distance ?

- Domicile personnel
- Domicile privé
- Hôpital
- Cabinet médical
- Bar et restaurant
- En transport
- Autres

4 Dans quel(s) lieu(x) avez vous réalisé cette formation à distance ?  
Si autres, préciser.

5 \* Pensez-vous avoir acquis des connaissances utiles au cours de cet enseignement ?

Choisir...

6 \* Selon vous, les informations traitées dans le sujet étaient-elle....

Choisir...

7 \* Sur une échelle de 0 à 10, quelle note attribuez vous à la qualité du contenu ?

*Ne pas utiliser de séparateur des milliers.*

8 \* Selon vous, auriez vous souhaité un contenu plus riche en ...

- Textes explicatifs
- Iconographies explicatives
- Photographies médicales
- Cas cliniques
- Aucunes suggestions
- Autre(s)

9 Selon vous, auriez vous souhaité un contenu plus riche en ...  
Si autre(s), préciser.

10 \* Considérez vous être sensible à la présentation et aux visuels proposés ?

Oui  Non

11 \* Sur une échelle de 0 à 10, quelle note attribuez vous aux visuels (couleurs, mise en page, typographie...) du cours ?

*Ne pas utiliser de séparateur des milliers.*

12 \* Sur une échelle de 0 à 10, quelle note attribuez vous à la qualité du support de l'enseignement ?

*Ne pas utiliser de séparateur des milliers.*

13 \* Sur une échelle de 0 à 10, quelle note attribuez vous à l'accessibilité de l'enseignement ?

*Ne pas utiliser de séparateur des milliers.*

14 \* Sur une échelle de 0 à 10, quelle note globale attribuez vous à l'enseignement ?

*Ne pas utiliser de séparateur des milliers.*

15 \* Souhaiteriez vous davantage de formation à distance au cours du 3ème cycle des études médicales ?

16 \* Pensez-vous qu'il existe suffisamment de formations disponibles en ligne à l'attention des étudiants de 3ème cycles ?

17 \* Quels sont vos formats d'apprentissage théorique favoris ?

Cours magistral en présentiel

Télévisuel (cours filmé)

Formation à distance

Littérature médicale

Autres

18 \* Quels sont vos formats d'apprentissage favoris ?

Si autre(s) précisez.

19 \* La pandémie de Covid-19 a-t-elle impactée votre formation de 3ème cycle des études médicales ?

20 \* Pour quel(s) raison(s) auriez vous souhaité davantage de formation à distance ?

Pouvoir étudier quand je le souhaite

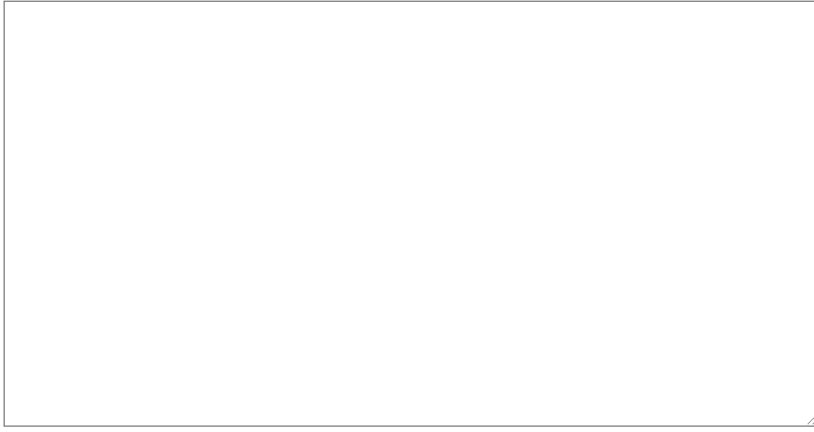
Pouvoir étudier où je veux

Rester à distance en temps de pandémie

Optimiser votre temps

Aucune

21 \* Avez vous des suggestions à apporter concernant le contenu, le format, ou les formations à distance en général ?



Fermer cette fenêtre

## “ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”



## RESUME

**Introduction :** Avec l'accroissement des technologies disponibles, et à l'ère du numérique, les formations à distance (FAD) sont de plus en plus sollicitées. Les FAD répondent aux besoins des professionnels de santé, lesquels sont fortement sollicités dans un contexte de crise sanitaire. L'objectif de notre travail était d'élaborer un e-learning sur les urticaires chroniques à l'attention des étudiants de 3<sup>ème</sup> cycle de DES (Diplôme d'Études Spécialisées) de Dermato-Vénérologie à l'Université Aix-Marseille.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons élaboré un module de e-learning disponible sur la plateforme pédagogique AMeTICE de l'Environnement Numérique de Travail de l'Université Aix-Marseille. Un questionnaire de satisfaction était mis à disposition des étudiant à l'issue de la formation.

**Résultats :** 9/18 internes ont suivi la formation. Les étudiants ont attribué des évaluations subjectives supérieures à 8/10 concernant le visuel, le contenu, le support, l'accessibilité et l'appréciation globale. Tous les étudiants ont signalé que la crise du Covid 19 a impacté leur formation au cours du 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales. La plupart des étudiants (78%) justifient le recours à un E-learning par l'optimisation du temps et par le fait de pouvoir réaliser la formation quand ils le souhaitent. Le temps moyen pour réaliser l'ensemble de l'e-learning était entre 1heure et 3heures. Tous les étudiants estiment qu'ils ont acquis des connaissances utiles au cours de l'enseignement.

**Conclusion :** Notre E-learning complète les formations à distance réalisées en dermatologie. L'enseignement à distance répond au besoin d'autonomie et de formation tout en ayant une efficacité équivalente aux formations en présentiel. En revanche, l'isolement et le manque de motivation peuvent constituer des freins lors des apprentissages à distance. Les formations intégrées ou mixtes pourraient offrir davantage d'efficacité et constituer un remède efficace aux barrières de l'enseignement distanciel.