

## Bibliogus – Juillet/Septembre 2018

### Ismaël Maatouk

**N.B** : UC (Urticaire chronique)

Les papiers traitant l'urticaire entre Juillet-Septembre 2018 ont été recensés.

Seuls les études (cas cliniques ou case-report exclus) ont été retenues.

Elles ont été réparties en 2 grands chapitres :

- A. Facteurs de risque de l'urticaire ;
- B. Nouveautés en thérapeutique.

### A. Facteurs de risque

#### 1. Syndrome de côlon irritable

Une étude rétrospective qui compare 108 participants atopiques à 74 témoins. La principale variable est l'existence de syndrome de côlon irritable (SCI) (symptômes gastro-intestinaux, marqueurs immunologiques).

A été notée une association clinique (OR = 4,846 ; p = 0,077) entre UC et SCI avec des symptômes fréquents et plus sévères de SCI. Les selles molles (OR = 2,406 ; p <0,05) et les selles visqueuses (OR = 2,665; p <0,05) étaient plus fréquentes chez les UC. Les IgE sériques totales (OR = 3,379; p <0,05) et les IgE spécifiques des acariens (OR = 3,640; p <0,05) sont en corrélation positive avec les symptômes gastro-intestinaux chez les patients atopiques.

*Fang ZY et al. Association between Allergic Diseases and Irritable Bowel Syndrome: A Retrospective Study. Int Arch Allergy Immunol. 2018 Aug 21:1-7. doi: 10.1159/000489611.*

#### 2. Régime alimentaire

Cette revue systématique a évalué l'intérêt du régime alimentaire pour la gestion de l'UC spontanée. 278 rapports ont été dépistés dont 20 ont inclus, impliquant 1 734 patients. Les rapports décrivaient trois types de régimes alimentaires : régime sans pseudo-allergène, régime faible en histamine et régime sans produits de poisson, induisant une rémission complète de 4,8%, 11,7% et 10,6% des patients, respectivement.

Huit rapports décrivaient des régimes personnalisés (66 patients) adaptés aux symptômes/résultats des tests allergologiques et conduisaient à une rémission complète (74,6% des patients). Aucune étude comparative randomisée des régimes alimentaires n'était disponible. En conclusion, il existe des preuves du bénéfice des régimes alimentaires dans les UCS chez des patients présentant des symptômes cliniques mais de faible niveau de preuve à cause de l'absence d'essais contrôlés en double aveugle.

*Cornillier H et al. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2018 Aug 7. doi: 10.2340/00015555-3015.*

#### 3. Hyper-lipidémie

Pour élucider l'association possible entre UCS et hyperlipidémie, 40 patients UCS et 40 individus contrôles ont été évalués pour l'hyperlipidémie. Une augmentation statistiquement significative du cholestérol total et LDL, des triglycérides, de l'IL-6, du TNF- $\alpha$  ainsi qu'une diminution statistiquement significative des HDL ont été observées dans le groupe UCS.

Les auteurs concluent que l'inflammation systémique associée à l'IL-6 et au TNF- $\alpha$  pourrait être un mécanisme physiopathologique commun à l'UCS et à l'hyperlipidémie et que les patients atteints d'UCS devraient être évalués pour hyperlipidémie.

Maged Amin M et al. *Hyperlipidemia in association with pro-inflammatory cytokines among chronic spontaneous urticaria: case-control study. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2018 Aug 1. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.68.*

#### **4. Lupus Érythémateux Disséminé en population pédiatrique**

Il s'agit d'une étude nationale taiwanaise cas-témoins, ayant pour objectif d'évaluer le risque de lupus érythémateux disséminé (LED) chez les enfants diagnostiqués antérieurement urticariens. D'après les données nationales de l'assurance maladie, 2105 enfants atteints de LED au cours de la période 2004-2011 ont été identifiés, ainsi que 8 420 patients atteints d'urticaire sans LED servant de témoins.

Les taux de prévalence de l'urticaire aiguë et chroniques cliniquement diagnostiquées chez les patients atteints de LED étaient respectivement de 22,09% et 18,24%. Une association significative a été trouvée entre l'urticaire cliniquement diagnostiqué et le LED chez l'enfant, avec un risque plus élevé associé à plus d'épisodes d'urticaire ( $\geq 3$  visites, OR= 2,33). Le risque était plus élevé avec l'UC (OR= 2,21) qu'avec l'urticaire aiguë (OR= 1,54). Une analyse en sous-groupe stratifiée par sexe ou par âge a montré que le risque associé au LED était significativement plus élevé chez les filles et les adolescents souffrant d'urticaire.

Lin CH et al. *Clinically diagnosed urticaria and risk of systemic lupus erythematosus in children: a nationwide population-based case-control study. Pediatr Allergy Immunol. 2018 Jul 28. doi: 10.1111/pai.12962.*

#### **5. Déficit en vitamine D**

Le but de cette méta-analyse est d'élucider la relation entre le déficit en vitamine D et les différents types d'urticaire. 14 études avec 1655 patients ont été incluses. La prévalence du déficit en vitamine D était significativement plus élevée chez les patients présentant une urticaire que dans le groupe témoin (OR= 4.45). Le taux significativement réduit de 25-hydroxyvitamine D a été observé chez les patients adultes, mais pas chez les enfants. Cependant, l'association de la carence en vitamine D avec l'urticaire n'implique pas de causalité (comorbidités ? Exposition solaire ? ...). D'autres études sont nécessaires pour explorer le rôle de la supplémentation en vitamine D dans l'urticaire solaire chronique.

Tsai TY et al. *Vitamin D deficiency in patients with chronic and acute urticaria: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2018 Sep;79(3):573-575. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.033.*

#### **6. Obésité**

Les 85 patients atteints d'UCS de cette étude ont été divisés en 3 sous-groupes: les patients dont le seul symptôme était l'urticaire, les patients dont le seul symptôme était un angio-œdème et les patients présentant une urticaire et un angio-œdème associés. Le poids moyen, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), la surface corporelle, la durée de la maladie et l'âge d'apparition de la maladie ont été mesurés. Les résultats suggèrent que l'UCS, surtout si de longue durée, peut être associée à un excès de poids et à l'obésité, tandis qu'une augmentation de la masse corporelle peut entraîner l'apparition tardive de l'urticaire.

Zbiciak-Nylec M et al. *Overweight and obesity may play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Dermatol. 2018 Jul;43(5):525-528. doi: 10.1111/ced.13368.*

#### **7. Troubles du sommeil**

Les patients atteints d'UC ont souvent des troubles du sommeil (TS) à cause du prurit. Il s'agit d'une étude cohorte ayant pour objectif d'examiner si les TS augmentent le risque d'UC en utilisant une base de données basée sur une population taiwanaise de 105.892 patients avec TS nouvellement diagnostiqué et 105 892 témoins choisis au hasard. Chaque patient a été surveillé pendant 10 ans pour

identifier ceux qui ont développé une UC. Au cours de la période de suivi, les taux d'incidence d'UC chez les patients atteints de TS et de témoins étaient respectivement de 53,4 et 28,3 pour 10 000 années-personnes. Après ajustement pour l'âge, le sexe et les comorbidités, le ratio de risque ajusté pour UC dans la cohorte TS était de 1,83 ( $p < 0,001$ ). Le risque d'UC était plus élevé chez les patients atteints de TS dans les contrôles.

*He GY et al. Association between sleep disorders and subsequent chronic spontaneous urticaria development: A population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(34):e11992. doi: 10.1097/MD.00000000000011992.*

## 8. Séropositivité Toxocarose

Il s'agit d'une revue systématique et méta-analyse sur les publications observationnelles antérieures ayant pour objectif d'évaluer les associations possibles entre la séropositivité des espèces de *Toxocara* et les troubles cutanés. Quinze études, dont 8 cas-témoin (735 patients et 1342 contrôles) et 7 transversales (4804 participants au total, 1302 atteints de troubles cutanés allergiques et 3502 sains), ont été incluses. Les auteurs ont trouvé un risque accru de troubles cutanés chez les personnes présentant une séropositivité au *Toxocara* (OR 1,75). La sous-analyse a montré que la séropositivité de *Toxocara* était significativement associée à l'urticaire (OR 2,97), mais elle n'était pas significativement associée à l'atopie (OR 1,08). Ces résultats appuient des hypothèses concernant l'existence d'une relation entre l'infection par *Toxocara* et les troubles cutanés, notamment l'urticaire, bien que cette association devrait être vérifiée par des études longitudinales.

*Mohammadzadeh I et al. The relationship between Toxocara species seropositivity and allergic skin disorders: a systematic review and meta-analysis. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, try094, <https://doi.org/10.1093/trstmh/try094>*

## B. Nouveautés en thérapeutique

### 1. Prophylaxie de l'angioedème héréditaire : inhibiteur oral de la kallikreine plasmatique

Les mutations du gène codant pour l'inhibiteur de c1 estérase entraînent une suractivation de la cascade de kallikreine-bradykinine au cours de l'angioedème hereditaire (AH). Cet essai international, contrôlé par placebo avait pour but d'évaluer « bcx7353 », un puissant inhibiteur oral de la kallikreine plasmatique. 4 doses de « bcx7353 » (62,5 mg, 125 mg, 250 mg et 350 mg une fois par jour) ont été testées sur une période de 28 jours chacune. 77 patients présentant un AH de type 1 ou 2 avec des antécédents de  $\geq 2$  crises/mois ont été randomisés dans le groupe « bcx7353 » ou placebo.

Le taux de crises d'œdème confirmées était significativement plus faible chez les patients ayant reçu « bcx7353 » à des doses quotidiennes  $\geq 125$  mg que chez ceux ayant reçu un placebo. Les scores de qualité de vie observés dans les groupes recevant 125 mg et 250 mg étaient significativement supérieurs ( $p < 0,05$ ) aux scores des autres groupes. Des effets indésirables gastro-intestinaux (modérés) ont été relevés particulièrement avec les doses 250 mg et 350 mg.

*Aygören-Pürsün E et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2018 Jul 26;379(4):352-362. doi: 10.1056/NEJMoa1716995.*

## 2. Surdosage de l'Omalizumab dans les urticaires résistantes

L'objectif de cette analyse rétrospective est de vérifier si les patients atteints d'UCS chez qui les doses d'omalizumab recommandées (300mg toutes les 4 semaines) sont insuffisantes au contrôle de la maladie pourraient bénéficier d'un protocole avec doses supérieures. Le score d'activité hebdomadaire de l'urticaire (UAS) et/ou le test de contrôle de l'urticaire (UCT) ont été utilisés pour surveiller la réponse. Les patients ont été recrutés dans 2 centres d'urticaire à Istanbul et à Barcelone.

À Barcelone, un protocole de mise à jour par étapes a été préféré (450 mg puis augmentation à 600 mg), tandis qu'à Istanbul, la mise à jour directe à 600 mg a été choisie.

Les données de base des patients, en particulier BMI et UCT pré-Omalizumab pourraient être utiles pour déterminer si le patient nécessitera des doses plus élevées d'omalizumab. Les auteurs concluent qu'une approche progressive à partir de 450 mg, puis la mise à jour à 600 mg chez les patients UCS qui ne répondent pas ou répondent partiellement à 300 mg d'omalizumab après 3 à 6 mois de traitement serait utile.

*Kocatiürk E et al. Omalizumab Updosing for Better Disease Control in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. Int Arch Allergy Immunol. 2018 Aug 21:1-5. doi: 10.1159/000491530.*

## 3. Rupatadine et urticaire

La rupatadine (antihistaminique H1 de deuxième génération) non sédatif à activité antiplaquettaire, est utilisée depuis 2003 dans le traitement de la rhinite allergique et de l'urticaire. Cependant, son efficacité et son innocuité chez les patients japonais souffrant UC spontanée sont inconnus.

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle chez des patients UCS âgés de 12 à 65 ans.

Le critère d'évaluation principal était le changement du score initial à la deuxième semaine de traitement dans le score total du prurit (TPS).

Les résultats ont systématiquement favorisé les doses de 10 et 20 mg de rupatadine par rapport au placebo. L'incidence des effets indésirables était de 8,5% pour le placebo, de 20,9% pour la rupatadine à 10 mg et de 17,4% pour la rupatadine à 20 mg. La somnolence était la seule réaction indésirable à la rupatadine. Aucun événement indésirable grave ou cliniquement significatif n'a été observé. Les auteurs concluent que la rupatadine est sûre et efficace à une dose de 10 mg une fois par jour et peut être augmentée en toute sécurité à 20 mg une fois par jour, au besoin.

*Hide M et al. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. Allergol Int. 2018 Jul 17. pii: S1323-8930(18)30083-2. doi: 10.1016/j.alit.2018.06.002. [Epub ahead of print]*

## 4. L'effet de l'Omalizumab sur les paramètres inflammatoires

Des études antérieures ont montré que le D-Dimère et l'IL-31 sont diminués chez les patients atteints d'UC traités par Omalizumab. L'objectif ici est d'évaluer les effets de l'omalizumab sur les paramètres hématologiques et inflammatoires chez les patients atteints d'UC.

106 patients UC traités par omalizumab ont été évalués. Les NFS et CRP avant traitement, et au troisième mois (M3) de traitement ont été enregistrés. Les ratios neutrophiles : lymphocytes (NLR) et plaquettes : lymphocytes (PLR) ont été calculés. L'étude montre une diminution significative du nombre de GB, de PQ, de neutrophiles, du taux de CRP, du NLR et PLR ; ainsi qu'une augmentation significative du volume plaquettaire et des éosinophiles ( $p < 0,05$ ).

*Acer E et al. The Effect of Omalizumab on Hematological and Inflammatory Parameters in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. Cutan Ocul Toxicol. 2018 Jul 3:1-13. doi: 10.1080/15569527.2018.1495227. [Epub ahead of print]*

### **En Bonus : Etude épidémiologique vasculite urticarienne hypocomplémentémique**

L'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques et l'épidémiologie de la vascularite urticarienne hypo-complémentaémique (VUH) dans deux régions géographiquement définies de la Suède au cours des années 2000-15 par l'examen des dossiers médicaux des hôpitaux des 2 régions. Les manifestations les plus fréquentes au moment du diagnostic étaient l'urticaire (100%), l'arthrite (88%), suivie d'une glomérulonéphrite confirmée par biopsie (19%), d'une épisclérite/sclérite (19%) et de douleurs abdominales récidivantes (13%). Soixante-trois pour cent souffraient de maladie pulmonaire au dernier follow-up. Les auteurs concluent que VUH constitue une affection rare mais pas toujours bénigne. Les manifestations rénales et pulmonaires étaient sévères dans certains cas, soulignant la nécessité de procéder à un dépistage minutieux et à un suivi de cette maladie potentiellement grave.

*Sjöwall C et al. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). Rheumatology (Oxford). 2018 Aug 1;57(8):1400-1407. doi: 10.1093/rheumatology/key110.*