

BIBLIO GUS

Décembre 2016- Mars 2017

Prise en charge de l'urticaire chronique spontanée (UCS):

Concordance entre la prise en charge de l'urticaire chronique par des médecins experts et les recommandations européennes. Les experts s'accordent sur la difficulté de contrôle de la maladie et sur son évolution imprévisible, dont le **diagnostic est clinique**, et pour laquelle les explorations complémentaires doivent être limitées. **Biopsie cutanée qu'en cas de plaques urticariennes > 24h** afin d'éliminer une vascularite urticarienne¹.

En cas de résistance au traitement de 1^{ère} ligne par **antiH1 de 2^{nde} génération**, traitement de 2^{ème} ligne en augmentant progressivement jusqu'à **4 fois la dose standard**, avant d'envisager un traitement de 3^{ème} ligne par **Omalizumab**.²

L'usage **d'échelles spécifiques** de sévérité et de qualité de vie est recommandé.³

L'omalizumab et la ciclosporine sont efficaces en 3^{ème} ligne, avec un profil de sécurité en faveur de l'omalizumab. Le montélukast, parfois proposé en 3^{ème} ligne, semble avoir une moindre efficacité.⁴

L'intérêt d'augmentation de 4X la dose de lévocétirizine dans l'UCS a été montrée par une Etude ouverte prospective sur 113 patients ayant une UCS⁵, en augmentant la lévocétirizine toutes les semaines jusqu'à 4cp/j. L'augmentation progressive de la posologie a permis une amélioration du contrôle de l'urticaire (UAS7) et de la qualité de vie Ci-Q2oL), sans augmentation significative de la somnolence. Ainsi, 18,58% soit 21 patients étaient asymptomatiques sous lévocétirizine 5mg/j (1cp/j), 31.52% soit +29 sous lévocétirizine 2cp/j (44,2% contrôlé avec dose < ou= 2cp/j), 9.52 soit +6 sous lévocétirizine 3cp/j (49,6% avec dose < ou = 3cp/j), 26.31% soit + 15 sous lévocétirizine 4cp/j (62,8%)

Evaluation de la sévérité de la maladie

A partir d'une analyse⁶ incluant 975 patients présentant une UCS, dont 318 dans l'étude ASTERIA I, 322 dans ASTERIA II, 335 dans GLACIAL, une proposition de classement en 5 stades de sévérité a été émise, selon les scores UAS7_{TD}: rémission UAS7_{TD} =0, maladie bien contrôlée (UAS7_{TD} =1-6), activité légère UAS7_{TD} =7-15, activité modérée UAS7_{TD} =16-27, activité sévère UAS7_{TD} = 28-52 .

Cette étude a montré une corrélation entre ce classement de sévérité en 5 paliers selon l'UAS7 DT et les scores CU-O₂oL, l'impact sur les activités quotidiennes et le sommeil, la prise à la demande d'antihistaminiques, la prévalence d'angioedème. Ces résultats n'étaient statistiquement significatifs que lors de l'évaluation à S12, probablement du fait de la faible puissance de l'étude : effectif insuffisant.

Réduire le score d'évaluation d'un score continu UAS7 TD en 42 points à un

classement de la maladie en 5 stades de sévérité pourrait simplifier l'évaluation de la sévérité clinique et de l'efficacité du traitement.

Pronostic de l'US et de l'UCS:

Une étude japonaise prospective⁷ a évalué le taux de rémission de 386 patients ayant consulté pour une urticaire spontanée (US), selon la précocité de prise en charge. Parmi ces patients, 284 soit 73,6% avaient débuté un traitement dans la semaine suivant les symptômes. Les Taux de non rémission d'US à 1 semaine, 4 semaines et 1 an étaient respectivement de 26,8%, 15% et 6,7%. L'âge jeune semblait un Facteur de bon pronostic (≤ 20 ans), avec moins de non rémission à 1 an dans cette population (plus d'urticaire aiguë dans l'enfance ?), la nécessité de prises médicamenteuses additionnelles à la dose standard d'antiH1 était un Facteur de mauvais pronostic, reflet de la sévérité des symptômes initiaux. Absence d'effet démontré du sexe ni de la prise de corticostéroïdes (mais faible effectif, seuls 9 patients ont reçu une corticothérapie) L'interprétation de cette étude est difficile puisqu'il n'est pas fait de distinction entre urticaire spontanée aiguë et chronique, il n'y a pas eu d'évaluation à 6 semaines.

Les manifestations systémiques au cours de l'UCS semblent fréquentes⁸, puisqu'une étude de cohorte rétrospective portant sur 155 patients rapportait la survenue de manifestations systémiques dans 103 cas, avec par ordre de fréquence des Douleurs et/ou gonflements articulaires (55,3%), Mal de tête et fatigue (47.6%), Flush (42.7%), Respiration sifflante (30.1%), troubles digestifs (26.2%) et Palpitations (9.7%)

La présence de **manifestations systémiques** était associée à

Une **Durée plus prolongée: 51,5% évolution > 4 ans**, vs 30,8%,

Plus de Passage aux urgences : 41,7% vs 21,1%,

Plus d'absences professionnelles : 65% absence > 1 jour vs 27,5%,

Plus d'utilisation de corticoïdes : 84,5% vs 59,6%,

Plus d'altération de la qualité de vie : Skin Dex Score 76,1% vs 59,2,

Et à un Taux de tryptase plus élevé : 5,1 ng/ml vs 3,9ng/ml.

Manifestations systémiques → facteur de mauvais pronostic et de sévérité ?

Urticaire chronique et corticoïdes, risques et coût de la santé

Une étude de cohorte rétrospective a évalué la prévalence de survenue d'effets secondaires liés à la prise orale de corticostéroïdes chez l'ensemble des patients présentant une UCS selon la classification internationale des maladies, entre janvier 2008 et décembre 2012⁹. 55,4% des 12647 patients inclus avaient utilisé des corticoïdes.

L'exposition à 1g d'équivalent prednisone était associé à une **augmentation de 7% du risque de développer un effet secondaire**, incluant diabète, hypertension artérielle,

dyslipidémie, cataracte, dépression ou trouble maniaque, ostéoporose ou fracture, et maladies infectieuses.

La prise de corticoïdes était associée à une **augmentation moyenne des coûts liés à la santé de 1833\$**, et l'absence de corticothérapie à une diminution de 2183\$.

Urticaire chronique et comorbidités/ maladies associées

Une étude de cohorte rétrospective danoise menée de 1997 à fin 2012¹⁰ n'a pas montré d'augmentation significative du risque cardio-vasculaire chez les patients présentant une urticaire chronique (infarctus du myocarde, AVC ischémique, mort cardio vasculaire). Une étude Taiwanaise avait cependant montré une association significative de l'UC avec une hyperlipidémie, et une étude italienne avec l'obésité.

Urticaire chronique et thérapeutiques

Une revue de la littérature reprend les différents traitements immunomodulateurs ou biologiques utilisés en cas de résistance aux antihistaminiques¹¹. Parmi ceux-ci, l'omalizumab est le seul Ac monoclonal ayant l'indication dans l'urticaire chronique, dont l'efficacité et la sécurité a été montrée par plusieurs études randomisées et contre placebo ainsi que l'expérience clinique.

Quelques cas rapportent l'efficacité des Ig IV à forte dose

Il existe peu de preuves de l'efficacité du rituximab et des anti-TNF α dans l'UC résistante aux antiH1. Une étude de phase I/II ([NCT00216762](#)) portant sur l'Ac anti CD20 dans l'UC a été interrompue par la FDA pour raisons de sécurité. Une série de cas¹² de patients présentant une UC réfractaire avait rapporté une réponse aux antiTNF α dans 60% des 20 cas décrits en 2013. Un cas de réponse à l'adalimumab d'une UC réfractaire a été rapporté lors d'une communication orale.

Des études sont en cours sur de nouvelles biothérapies¹³,

- Ac monoclonal anti IgE, tel que le Ligelizumab (QGE031), Ac monoclonal se liant au domaine Cepsilon3 des IgE, qui est comparé à l'omalizumab et à un placebo dans une étude de phase 2 [NCT02477332](#) , Ou le Quilizumab, Ac monoclonal se liant au segment M1 des LB et plasmablastes exprimant une IgE membranaire.
- Ac anti IL1, dont le canakinumab, actuellement testé en phase 2 dans l'UCS ([NCT01635127](#)), et le rilonacept, testé en phase 2 dans l'urticaire au froid ([NCT02171416](#))
- Antagonistes des récepteur PGD2 : AZD1981, testé en phase 2 dans l'UCS ([NCT02031679](#))
- Inhibiteur sélectif des Syk GSK 2646264 (inhibiteur sélectif de Syk)
- D'autres cibles thérapeutiques sont envisagées en s'appuyant sur la physiopathologie de la maladie : antagonistes de la substance P, designed ankyrin repeat proteins,

inhibiteurs du complexe C5a/C5aR, anti-IL-4, anti-IL-5 et anti-IL-13, ainsi que des molécules ciblant les récepteurs inhibiteurs des mastocytes.

Photothérapie UVB spectre étroit et PUVAthérapie

Une étude indienne ¹⁴ comparative avec randomisation de 50 patients soit en PUVAthérapie soit en UVB à spectre étroit pendant 45 jours, pour une urticaire chronique durant depuis > 6 mois et n'ayant pas répondu aux antiH1 à 4 fois la dose AMM pendant au moins 3 Mois. La réponse obtenue était similaire sur la réduction du score UAS 7 avec diminution du score de 3 points en moyenne, une légère supériorité des UVB (mais non significative), effet maintenu à 3 mois. Cette diminution du score UAS7 semble faible, l'amélioration de la qualité de vie n'a pas été évaluée, de même que l'évolution au long cours. Enfin la photothérapie n'a pas été comparée aux traitements recommandés en 3^{ème} ligne après les antiH1 à 4/j, en particulier à l'omalizumab.

Doxycycline dans l'urticaire chronique au froid ?

Une étude rétrospective a évalué l'efficacité de la doxycycline sur un petit effectif de patients (N=26) présentant une urticaire chronique au froid confirmée par un test standardisé TempTest¹⁵. Le traitement de ces patients par doxycycline 200mg/j pendant 7 à 28 jours (moyenne 18,5j), en monothérapie dans 2 cas ou en association aux antihistaminiques dans les 24 autres, n'a pas apporté de diminution significative de la valeur seuil du test au froid (12°C vs 14°C p= 0,5). La doxycycline a cependant permis une réponse complète dans 19% des cas (N=5), définie par un test de provocation au froid négatif à 4°C après traitement, et une réponse partielle dans 15% des cas (N=4) avec abaissement de la température seuil de 4°C. L'hypothèse physiopathologique proposée est l'effet inhibiteur de la doxycycline sur la production de cytokines inflammatoires dont le TNF α , l'IL1 β et l'IL6, et sur la dégranulation IgE médiée. Il s'agissait d'une étude sur un faible nombre de cas, la durée du traitement était variable, et l'évolution au long cours n'a pas été évaluée.

Probiotiques ?

Une étude italienne a évalué l'efficacité et la sécurité de l'ingestion d'une association de 2 probiotiques, le Lactobacillus salivarius LS01 et le Bifidobacterium breve BR03, chez 52 patients présentant une UCS résistante aux antiH1¹⁶. Ces probiotiques étaient administrés 2x /jour pendant 8 semaines, la réponse était évaluée selon l'UAS7 et un questionnaire de qualité de vie en 5 questions. Parmi les 38 patients ayant poursuivi le traitement pendant toute la durée de l'étude, 23,7% (N=9) ont rapporté une amélioration modérée, un patient une amélioration franche, et un patient une rémission complète, 71,1% (27) n'ont observé aucune amélioration. Si l'étude conclut à une possible réduction des symptômes par la prise de probiotiques, elle ne met pas en évidence d'amélioration significative, l'amélioration concerne moins de 30% des patients traités, et cette étude n'a porté que sur un faible effectif de patients.

Urticaire chronique et marqueurs biologiques

D dimères

La mesure du taux de D Dimères¹⁷ dans une population de 32 patients présentant une UCS sévère, avant et après la 1^{ère} injection d'omalizumab, retrouvait un taux initial élevé dans 59% des cas (N=19). Une réponse complète était obtenue dans 78% des cas après une administration, avec une diminution significative du taux de D dimères dans la population des répondeurs : passage de $1,024 \pm 248$ à 251 ± 30 ng/mL; $p = 0.003$, alors qu'il n'était pas observé de diminution significative chez les patients non répondeurs : passage de 787 ± 206 à $1,230 \pm 429$ ng/mL; $p = ns$. Ces résultats suggèrent l'effet possible de l'omalizumab sur l'activation de la coagulation et la dégradation de la fibrine dans une sous population de patients atteints d'UCS.

Autres marqueurs dont vitamine D, un marqueur d'activité de l'UCS ?

La revue de la littérature réalisée en 2017 par Kolkhir et al¹⁸, reprenant les 151 publications sur le sujet jusqu'en janvier 2016, a retenu de forts arguments pour une différence significative entre patients avec UCS et contrôles sains concernant les taux sanguins de **D dimères, CRP, matrix métalloprotéinase 9 (MMP9), volume plaquettaire moyen (VPM) , facteur VIIa, fragments 1 et 2 de la prothrombine (F1+2), TNF, sulfate de déhydroépiandrostérosne (S-DHEA) et vitamine D.**

Cette revue de la littérature a également retenu une association significative entre l'activité de l'UCS et les taux sériques de **D dimères, F1+2, CRP, IL6 et VPM**. Ces biomarqueurs n'apportent pas d'arguments diagnostiques ni pronostiques.

Marqueurs biologiques prédictifs de réponse à l'omalizumab

Une étude barcelonaise prospective¹⁹ a été menée de janvier 2014 à décembre 2015 sur l'ensemble des patients adultes présentant une UCS modérée à sévère résistante aux antihistaminiques, avec prélèvements sanguins avant l'instauration du traitement puis avant les 2^{ème}, 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} injections d'omalizumab 300mg pour analyse en cytométrie de flux de l'expression par les basophiles du récepteur FcεRI . Dez et al ont étudié l'effet de la prise d'omalizumab sur l'expression des récepteurs de haute affinité des IgE FcεRI à la surface des polynucléaires basophiles, chez 47 patients avec une UCS résistante et 44 contrôles sains. Cette étude a montré des taux sériques FcεRI significativement plus élevés chez les patients avec UCS vs contrôle. L'expression de FcεRI préthérapeutique était significativement plus faible chez les patients non répondeurs que chez les répondeurs, ainsi qu'une diminution significative de leur expression chez les patients répondeurs à 4 semaines de traitement, perdurant toute la durée du traitement, à la différence des patients non répondeurs. Le taux sérique de FcεRI des basophiles semble être un facteur prédictif de réponse au traitement. Ce biomarqueur n'est actuellement pas validé en pratique clinique

Urticaire chronique inductible : spécificités

Urticaire solaire et omalizumab

Un cas rapporté d'urticaire solaire induite par la lumière visible, avec une excellente réponse à l'omalizumab, chez une patiente de 53 ans, avec un suivi de 16 mois²⁰.

L'efficacité de l'omalizumab dans l'urticaire solaire a été évaluée par l'étude XOLUS, dont les résultats ont été rapportés lors d'une communication orale aux JDP 2016²¹ : lors de cet essai ouvert de phase 2 multicentrique mené sur 10 patients présentant une urticaire solaire sévère, 50% d'entre eux avaient été jugés répondeurs après 3 séries d'injections de 300mg toutes les 4 semaines, avec perte d'efficacité rapide dans les 12 semaines suivant l'arrêt, et seulement 40% de réponse en cas de retraitement. Les modalités thérapeutiques optimales pour cette forme inductible restent à déterminer.

Urticaire au froid :

Une étude rétrospective sur 20 ans²² menée sur 99 patients présentant une urticaire au froid (UCF) a retrouvé une prédominance féminine (63%), avec un âge médian de début précoce (22 ans) et l'obtention d'une résolution à 5 et 10 ans respectivement de 17,9 et 24,5%. 2 facteurs de risque significatifs de maladie persistante : atopie ($p= 0,025$) et longue durée des symptômes au moment du diagnostic ($p < 0,001$)

Une autre étude de cohorte rétrospective menée sur 74 patients avec UCF, vus entre 2005 et 2015 a précisé les caractéristiques cliniques, les phénotypes et l'évolution de la maladie²³ :

18,9% (N=14) présentaient des réactions à risque vital après exposition au froid,

28,4% (N=21) présentaient un test de stimulation au froid négatif,

et 25,7% (N= 19) une résolution complète des symptômes à la fin de la période de surveillance soit après 10 ans d'évolution, sans récurrence. Ce résultat est cohérent avec l'étude précédente.

Les Facteurs de risque significatifs d'UCF de durée prolongée sont le début dans l'enfance ($p < 0,05$), l'âge de début précoce, la Sévérité des symptômes, ainsi qu'une Valeur seuil d'urticaire au froid faible.

UCS et facteurs physiques

Sur une étude de cohorte rétrospective sur 245 patients présentant une UCS²⁴, la survenue d'une urticaire inductible était fréquente puisque 75.9% soit 186 patients rapportaient un facteur déclenchant physique, et 36.3% soit 89 avaient un test d'Urticaire physique positif. Les U inductibles les + fréquemment associée à l'UCS sont le dermatisme (24,8%), suivie de l' U au froid (13,4%).

Urticaire cholinergique

La prévalence de l'**atopie** chez les patients présentant une urticaire cholinergique semble supérieure à celle de la population générale : celle-ci a été évaluée à 57% dans l'étude d'Altrichter et al²⁵, avec une prévalence plus forte chez les femmes, et une **association entre présence d'atopie et sévérité de la maladie**, à la fois sur les critères cliniques (CholUAS7) et de qualité de vie (DLQI et CU-Q2OL).

Urticaire chronique et situations particulières :

Enfants

Etude rétrospective sur les enfants suivis entre 1992 et 2015²⁶ :

10.6% de rémission à 1 an, 29.3% à 3 ans, 44.5% à 5 ans

Analyse de régression multivariée mettant en évidence un facteur de risque de persistance de l'UC : la sévérité de la maladie, définie par un score UAS7 > 28

Urticaire chronique et physiopathologie :

Mécanismes d'action potentiels de l'omalizumab dans l'UCS : pistes physiopathologiques²⁷

- Diminution des taux d'IgE et régulation négative des récepteurs des IgE (FcεRI) :
 - diminution des récepteurs par dégradation des récepteurs non liés aux IgE, plus instables permettant un retour à un taux d'IgE comparable à celui de personnes contrôle.
 - Diminution des taux d'IgE (50% supérieurs aux taux circulants chez population contrôle)
 - ➔ Ce mécanisme ne suffit pas à expliquer l'amélioration, parfois très rapide chez certains patients (amélioration des symptômes en 24h chez 50% des patients)
- Diminution de la capacité de dégranulation des mastocytes
- Correction de la basopénie et amélioration de la fonction récepteurs IgE des basophiles
- Diminution de l'activité des autoAc IgG contre les FcεRI et IgE
- Diminution de l'activité des autoAc IgE contre un autoAg inconnu
 - Taux élevé d'Ac IgE anti TPO chez 54% des patientes présentant une UCI/ICS. Association entre UC et dysthyroïdie auto immune.
- Diminution de l'activité des IgE intrinsèquement anormales
 - Reproduction des symptômes de l'U au froid par l'injection de sérum de patients atteints à des sujets sains

Urticaire chronique spontanée et omalizumab

Sécurité d'administration

Les recommandations actuelles sont l'administration d'omalizumab par un professionnel de santé, en raison du risque d'anaphylaxie. Ce risque est cependant faible, évalué à 0,1% chez les patients asthmatiques traités par omalizumab, et non observé au cours des essais cliniques dans l'UCS. Denman et al²⁸ n'ont observé aucune réaction anaphylactique chez les 123 patients traités par omalizumab pour une UCS entre 2010 à 2016, soit lors de l'administration d'un total de 1880 doses. Ces résultats sont rassurants et pourraient conduire à autoriser l'auto injection par les patients au domicile.

Grossesse et omalizumab

2 cas de grossesse survenue sous omalizumab ont été rapportés²⁹, sans complication
4 autres cas rapportés par un centre tertiaire³⁰: pas de complication maternelle ni fœtale chez 4 patientes traitées par omalizumab au 1^{er} trimestre de grossesse.

VIH et omalizumab

Un cas d'administration d'omalizumab pour une UCS chez un patient de 56 ans séropositif pour le VIH³¹, avec une charge virale indétectable et un taux de CD4 à 310/mm³ avant traitement a été rapporté, avec une efficacité d'un traitement de 2 mois, sans récurrence à 4 mois de la dernière injection, avec maintien de son taux de CD4 et d'une charge virale indétectable.

-
- ¹ Giménez-Arnau A, Ferrer M, Bartra J, Jáuregui I, Labrador-Horrillo M, Ortiz de Frutos J, Silvestre JF, Sastre J, Velasco M, Valero A. Management of chronic spontaneous urticaria in routine clinical practice: A Delphi-method questionnaire among specialists to test agreement with current European guidelines statements. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45:134-44
- ² Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A Review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2017 Feb 8;97(2):149-158.
- ³ Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical Measures of Chronic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Feb;37(1):35-49.
- ⁴ Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, Ferrer M, Knulst A, Giménez-Arnau A. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol.* 2017 Feb 1;27(1):10-19.
- ⁵ Sharma VK, Gupta V, Pathak M, Ramam M. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up-to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose. *J Dermatolog Treat.* 2016 Oct 25:1-17.
- ⁶ Stull D, McBride D, Tian H, Gimenez Arnau A, Maurer M, Marsland A, Balp MM, Khalil S, Grattan C. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2017 Mar 13.
Stull D1, McBride D2, Tian H3, Gimenez Arnau A4, Maurer M5, Marsland A6, Balp MM7, Khalil S7, Grattan C8.
- ⁷ Tanaka T, Hiragun M, Hide M, Hiragun T. Analysis of primary treatment and prognosis of spontaneous urticaria. *Allergol Int.* 2017 Jan 13. pii: S1323-8930(16)30178-2.
- ⁸ Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic Idiopathic Urticaria: systemic complaints and their relationship with disease and immune measures. *J Allergy and Clinical Immunology : in practice.* In press , mars 2017
- ⁹ Ledford D, Broder MS, Antonova E, Omachi TA, Chang E, Luskin A. Corticosteroid-related toxicity in patients with chronic idiopathic urticaria chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Nov;37(6):458-465.
- ¹⁰ Egeberg A, Kofoed K, Gislason GH, Vestergaard C, Thyssen JP. Cardiovascular risk is not increased in patients with chronic urticaria: a retrospective population-based cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2017 Feb 8;97(2):261-262.
- ¹¹ Bulkhi A, Cooke AJ, Casale TB. Biologics in chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Feb;37(1):95-112.
- ¹² Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of refractory chronic spontaneous urticaria with adalimumab. *Acta Derm Venereol.* 2017 Jan 6.
- ¹³ Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2017 Jan 10;7:1. doi: 10.1186/s13601-016-0139-2.
- ¹⁴ Bishnoi A, Parsad D, Vinay K, Kumaran MS. Phototherapy using narrowband ultraviolet B and psoralen plus ultraviolet A is beneficial in steroid-dependent antihistamine-refractory chronic urticaria: a randomized, prospective observer-blinded comparative study. *Br J Dermatol.* 2017 Jan;176(1):62-70.
- ¹⁵ Gorczyza M, Schoepke N, Krause K, Hawro T, Maurer M. Patients with chronic cold urticaria may benefit from doxycycline therapy. *Br J Dermatol.* 2017 Jan;176(1):259-261.
- ¹⁶ Nettis E, Di Leo E, Pastore A, Distaso M, Zaza I, Vacca M, Macchia L, Vacca A. Probiotics and refractory chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016 Sep;48(5):182-7.

-
- ¹⁷ Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-Dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(1):40-44.
- ¹⁸ Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jan;47(1):19-36.
- ¹⁹ Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM, Curto-Barredo L, Soto D, García M, Hernández P, Gimeno R, Giménez-Arnau AM. Basophil FcεRI expression in chronic spontaneous urticaria: a potential immunological predictor of response to omalizumab therapy. *Acta Derm Venereol*. 2017 Mar 17. doi: 10.2340/00015555-2654.
- ²⁰ Terrani I, Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Solar urticaria induced by visible light: successful treatment with omalizumab. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Dec;41(8):890-892.
- ²¹ Aubin F, Avenel-Audran M, Jeanmougin M, Adamski H, Peyron JL, Marguery MC, Léonard F, Puyraveau M, Viguier M, et Société française de photodermatologie. Omalizumab et urticaire solaire : résultats finaux de l'essai XOLUS. *Ann Dermatol Vener* 2016 Dec ; 143(12)s :S189-S190.
- ²² Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec;30(12):2066-2071.
- ²³ Deza G, Brasileiro A, Bertolín-Colilla M, Curto-Barredo L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Nov;75(5):918-924.e2.
- ²⁴ Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Nov 9
- ²⁵ Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec;30(12):2060-2065.
- ²⁶ Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Mar 1;38(2):136-142.
- ²⁷ Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2017; 72,(4):519–533.
- ²⁸ Denman S, Ford K, Toolan J, Mistry A, Corps C, Wood P, Savic S. Home self-administration of omalizumab for chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1405-1407.
- ²⁹ González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Nov 5.
- ³⁰ Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(4):145-6.
- ³¹ Lemoli E, Niero F, Borgonovo L, Cossu MV, Piconi S. Successful Omalizumab treatment in HIV positive patient with chronic spontaneous urticaria: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;49(2):88-91.