

BiblioGUS, 1^{er} juillet – 3 décembre 2020, Boutros Soutou.

Management of urticaria in COVID-19 patients: A systematic review.

Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS, Harky A.

Dermatol Ther. 2020 Sep 28:e14328.

L'avantage de cette revue systématique est la synthèse de tous les cas cliniques rapportés d'urticaire et/ou angioœdème chez des patients atteints de Covid-19, à condition que l'article en mentionne l'évolution. Des 169 articles identifiés, 25 ont été retenus avec un total de **26 patients**. 16 de ces patients avaient > 50 ans ; toutefois un des cas était une enfant de 2 mois. L'urticaire disparaît en maximum 2 semaines avec un traitement antihistaminique et/ou corticoïde. Pas de récurrence, pas de résistance aux corticoïdes. L'hypothèse physiopathologique avancée par les auteurs est la suivante : SARS-COV-2 se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) des vaisseaux sanguins et bloque son action [d'habitude, l'ACE2 catalyse l'hydrolyse de l'angiotensine II vasoconstrictrice en angiotensine I vasodilatatrice ; c'est l'effet inverse de l'enzyme de conversion (ACE)]. Par suite, l'activité de l'angiotensine II augmente et aboutit à la formation d'espèces réactives à l'oxygène et par conséquent, activation des facteurs du complément qui vont stimuler les mastocytes.

Peptic Ulcer Disease is Associated with Increased Risk of Chronic Urticaria Independent of Helicobacter pylori Infection: A Population-Based Cohort Study.

Chen CM, Huang WT, Chang LJ, Hsu CC, Hsu YH.

Am J Clin Dermatol. 2020 Sep 11.

La prévalence de l'urticaire chronique est de 0,5-1% et celle de l'ulcère peptique (UP) est de 5-10%. Des UP, 48% sont causés par H pylori et 24% par les AINS. Une 1^{re} méta-analyse avait conclu qu'une infection à H pylori était faiblement associée à une augmentation du risque d'urticaire chronique (OR=1,36, p=0,03). Une 2^e méta-analyse avait montré que l'éradication de H pylori n'était pas associée à une résolution de l'urticaire. Dans une étude populationnelle, le risque d'UP était significativement plus élevé chez les patients qui ont une urticaire chronique.

Cette étude rétrospective est basée sur un échantillon d'un million de personnes, considéré représentatif du registre national de santé de la population taiwanaise. À partir de cet échantillon, le groupe « cas » a inclus les patients ayant eu entre 2000 et 2012 un nouveau diagnostic d'UP (code diagnostique mentionné au moins 3 fois en ces 12 ans) et au moins une gastroscopie, ou une biopsie endoscopique, ou un test uréase rapide ou un breath test à l'urée. Ces patients ont été répartis en 2 sous-groupes selon qu'ils ont reçu un traitement pour H pylori ou non : groupe UP/HP+ et groupe UP/HP-. Les patients du groupe témoin ont été sélectionnés au hasard à partir du même échantillon avec un appariement selon l'âge, le sexe et les comorbidités. Le critère de jugement principal était l'incidence d'urticaire chronique. Le diagnostic d'urticaire chronique était basé sur au moins 2 codages à 6 semaines d'intervalle. Groupe UP/HP+ : **11901 patients**, groupe UP/HP- : **11901 patients**, groupe témoin : **23802 patients**. Age moyen 50 ans, femmes 42%, suivi moyen de 4 ans. L'incidence d'urticaire chronique dans les groupes UP/HP+ et UP/HP- était significativement supérieure au groupe témoin, avec des « hazard ratios » respectifs de 1.34 (95% CI 1.09–1.64) et 1.45 (95% CI 1.19–1.79). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes « cas ». Il y avait une corrélation positive entre d'une part, l'augmentation significative du risque d'urticaire chronique et d'autre part, le sexe féminin et la tranche d'âge 40-64 ans.

Predicting inadequate treatment response in children with chronic spontaneous urticaria.

Park YM, Oh MS, Kwon JW.

Pediatr Allergy Immunol. 2020 Jul 9.

La prévalence de l'urticaire chronique spontanée (UCS) est à peu près 0,7% chez les enfants.

Une étude rétrospective sud-coréenne a inclus en 5 ans, **240 patients** âgés <19ans, ayant une UCS évaluée au moins 2 fois par un UCT (Urticaria Control Test). Etaient exclus les patients avec données manquantes, les UC physiques et les patients sans traitement ou avec traitement « seulement au besoin ». Les étapes de traitement étaient : anti-H1 à dose standard, sinon la dose est multipliée par 2-4, ou sont associés un antileukotriène, un anti-H1 1^{re} génération ou des anti-H2. Dans les cas graves, on donnait une cortico orale de 3 à 7 jours. Des 240 patients, 150 (62,5%) étaient bien contrôlés et 90 étaient partiellement ou non contrôlés. Les facteurs prédictifs de réponse inadéquate (partiellement ou pas contrôlés) étaient un UAS7 initial élevé, une longue durée pour atteindre le contrôle, un passage à une 2^e ligne de traitement et une présence de sensibilisation alimentaire (révélée par MAST ou prick test). Aucune différence n'a été mise en évidence en étudiant l'âge, le sexe, l'histoire personnelle ou familiale d'allergie, la durée des symptômes avant le diagnostic, le taux des éosinophiles, des IgE, des enzymes hépatiques, des hormones thyroïdiennes ou des ANA.

Effectiveness, safety, and tolerability of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A double-blind, parallel group, randomized controlled trial.

Podder I, Das A, Ghosh S, Biswas D, Sengupta S, Chowdhury SN.

Dermatol Ther. 2020 Jul 2:e13946.

Une étude quasi homonyme a été réalisée par le groupe international de Bilastine en 2010 dans 46 centres européens et argentins pour montrer une efficacité et une safety égale, en randomisant 525 patients entre bilastine, levocetirizine et placebo. L'objectif primaire était l'amélioration du score symptomatique total au 28^e jour de traitement.

Dans l'étude indépendante ci-choisie, c'est une équipe indienne qui a voulu comparer à nouveau ces 2 molécules sur des patients indiens atteints d'UCS. Deux groupes de démographies et UAS7 initial comparables : **27 patients** sous lévocétirizine **contre 31** sous bilastine, à dose standard, avec comme objectif primaire l'amélioration du UAS7 à 42 jours. 53 des 58 ont continué l'étude et l'analyse était en intention de traiter. L'UAS7 a été significativement inférieur après bilastine ; 80% dans le groupe bilastine contre 52% dans le groupe lévocétirizine avaient une urticaire bien contrôlée à la fin du traitement (p=0,04). Une somnolence a été rapportée chez 63% du groupe lévocétirizine et 13% du groupe bilastine (p=0,002). Par contre, l'effet sur la qualité de vie était similaire.

Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis.

Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, Chuamanochan M.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Sep 8:S2213-2198(20)30940-5.

C'est une méta-analyse de réseau, technique qui compare plusieurs traitements par analyse simultanée combinant les comparaisons directes des essais cliniques et indirectes via un comparateur commun. L'objectif était de comparer l'efficacité et l'acceptabilité des anti-H1 2G dans l'urticaire chronique spontanée. **22 essais randomisés** contrôlés avec un total de **3943 patients** ont été inclus. L'efficacité a

été mesurée par l'amélioration du score symptomatique total (TSS) en 2 à 4 semaines. Seulement 5 molécules avaient montré une différence significative avec le placebo, lesquelles sont, par ordre d'efficacité : olopatadine, fexofenadine, bilastine et rupatadine, puis levocetirizine. L'acceptabilité des molécules était mesurée par le nombre de « drop out » (sortie de l'étude pour cause d'inefficacité ou de tolérance) ; mizolastine, levocetirizine, bilastine, desloratadine et fexofenadine étaient significativement plus acceptables que le placebo. Les molécules qui ont eu un effet sur le prurit (objectif secondaire) étaient : olopatadine, rupatadine, bilastine, levocetirizine, desloratadine et fexofenadine, sans différence significative entre elles. A noter que la plupart des études étaient de faible qualité. Des essais cliniques mieux construits pour une comparaison directe des anti-H1 2G ont été recommandés.

Up-Dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: Efficacy and Safety. A Systematic Review of the Literature.

Iriarte Sotés P, Armisen M, Usero-Bárcena T, Rodriguez Fernández A, Otero Rivas M, Gonzalez MT, Meijide Calderón A, Veleiro B; Urtigal, the Galician Group of Interest in Urticaria.

J Invest Allergol Clin Immunol. 2020 Oct 8:0.

L'objectif de cette revue systématique était d'analyser les données de la littérature (de 1968 à 2018) sur l'efficacité et la tolérance du surdosage des antihistaminiques dans l'urticaire chronique spontanée. 14 études ont été incluses dont 6 sur la fexofenadine. L'hétérogénéité des publications et leur faible qualité de preuve n'ont pas permis de tirer des conclusions robustes. Il semble que des doses élevées de fexofenadine, cétirizine, lévocétirizine, rupatadine ou bilastine augmentent leur efficacité. Ces études étaient majoritairement de courte durée (2 à 8 semaines). Les effets secondaires n'étaient pas systématiquement rapportés mais on notait parfois des céphalées et une somnolence.

Efficacy and tolerability of the up dosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticaria.

Sarti L, Barni S, Giovannini M, Liccioli G, Novembre E, Mori F.

Pediatr Allergy Immunol. 2020 Aug 3.

L'efficacité et la tolérance du surdosage des antiH1 chez l'enfant sont peu évaluées. Cette étude rétrospective florentine a revu les dossiers électroniques de **68 enfants** (âge moyen 85±53 mois) entre 2015 et 2019. Les 68 patients ont été initialement traités avec une dose standard d'antihistaminique (que cétirizine pour les moins de 12 ans et cétirizine ou rupatadine pour les plus de 12 ans). Deux se sont très rapidement améliorés et ont arrêté le traitement (le 1^{er} avec l'initiation de la lévothyroxine pour une thyroïdite auto-immune, le 2^e après traitement anti-parasitaire). A la dose standard, 25/66 (38%) ont eu une rémission. La durée moyenne de leur traitement était de 8,5±10,3 mois. Quatre étaient encore sous traitement à cause d'une rechute à l'arrêt. 37/66 avaient commencé une double dose ; la durée moyenne du traitement était de 15,5±22 mois ; 16 ont eu une réponse complète ; 6 étaient toujours sous traitement. Pour le reste, 15/66 sont passés à 3x la dose ; 2 seulement ont répondu ; 6 sont passés à 4x la dose dont 1 seulement a répondu ; 7 avaient commencé omalizumab. Pour ce qui est des effets secondaires : à la dose standard, 3/66 ont fait sous cétirizine : céphalée / somnolence+énurésie / vertige avec disparition des symptômes après switch à la rupatadine ; à dose x2, deux de 37 ont fait une somnolence sous cétirizine ; à dose x3, quatre de 15 ont eu cette somnolence. La conclusion était que le surdosage des antiH1 était « safe » chez les enfants mais l'efficacité ne semblait pas augmenter à une dose supérieure au double.

Intravenous Cetirizine Versus Intravenous Diphenhydramine for the Treatment of Acute Urticaria: A Phase III Randomized Controlled Noninferiority Trial.

Abella BS, Berger WE, Blaiss MS, Stiell IG, Herres JP, Moellman JJ, Suner S, Kessler A, Klausner HA, Caterino JM, Du J.

Ann Emerg Med. 2020 Jul 8:S0196-0644(20)30396-6.

Le seul antihistaminique par voie intraveineuse administré aux urgences était la diphenhydramine avec un mauvais profil de tolérance incluant la somnolence, la rétention urinaire, la constipation et la xérostomie. L'hydroxyzine ne pouvait être administrée que par voie intramusculaire et provoquait les mêmes effets secondaires. Cette étude randomisée, en double aveugle, de phase 3 avait pour objectif primaire d'établir la non-infériorité de la cétirizine intraveineuse par rapport à la diphenhydramine intraveineuse dans la réduction du score de prurit 2h après injection des patients admis aux urgences pour urticaire aiguë. A partir de 19 centres américains et canadiens, **262 patients** ont été inclus [bien que cette taille d'échantillon soit plutôt peu puissante pour une étude de phase3]. Un investigateur sur place évaluait la nécessité d'administrer un antihistaminique i.v. au patient qui se présente pour urticaire aiguë, à condition qu'il soit adulte, consentant, avec un score de sévérité du prurit ≥ 1 . Entre mars 2017 et avril 2018, 135 ont reçu diphenhydramine 50 mg i.v. et 127 cétirizine 10mg i.v., l'injection est unique, faite de 1ml donné en un push de 2 minutes. L'amélioration du score de prurit 2h après l'injection de la cétirizine était statistiquement non inférieure à celle après injection de diphenhydramine, et ceci indépendamment de l'âge (<65 ou > 65 ans) ; (-1.6 pour cétirizine vs -1.5 pour diphenhydramine; 95% CI -0.1 to 0.3 ; analyse en intention de traiter). En plus, la cétirizine i.v. a été significativement meilleure dans l'atteinte des objectifs secondaires : - moins de patients retournaient aux urgences durant les 24h ou 48h suivantes, - moins de temps passé aux urgences, - meilleurs scores d'évaluation par le médecin (extension des lésions, disparition du prurit, succès du traitement, nécessité d'un traitement de sauvetage comme les corticoïdes). Le nombre d'évènements indésirables était significativement moindre dans le groupe cétirizine et le score de somnolence était significativement inférieur après 1h, après 2h et à la sortie du patient. P.S. : l'étude a été financée par Tersera Therapeutics qui a obtenu la FDA en octobre 2019 pour Quzyttir.

Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study.

Maurer M, Costa C, Gimenez Arnau A, Guillet G, Labrador-Horrillo M, Lapeere H, Meshkova R, Savic S, Chapman-Rothe N.

Clin Exp Allergy. 2020 Jul 31.

AWARE est une étude européenne prospective, non interventionnelle, de vie réelle, sponsorisée par Novartis, qui examine pendant 2 ans le traitement, le poids de la maladie, et l'usage des ressources de santé des patients qui ont une urticaire chronique non contrôlée par les anti-histaminiques. Total = **2727 patients**. En 2 ans, la proportion d'urticaire chronique non contrôlée est passée de 78% à 28% ; la proportion de patients chez qui l'urticaire n'a pas d'impact sur la qualité de vie, de 18% à 57% ; les visites des services d'urgence, de 24% à 1,7%. A 2 ans de suivi, les patients ayant une urticaire chronique non contrôlée étaient de 23% sous antihistaminiques à dose standard, 42% sous antihistaminiques à dose majorée et 27% sous omalizumab.

Efficacy of omalizumab treatment for pediatric chronic spontaneous urticaria: A multi-center retrospective case series.

Ari A, Levy Y, Segal N, Maoz-Segal R, Benor S, Broides A, Horev A, Epstein-Rigbi N, Agmon-Levin N, Marcus N.

Pediatr Dermatol. 2020 Sep 19.

Chez l'enfant >12ans, l'omalizumab est utilisé en 3^e ligne de traitement comme chez l'adulte, mais sans données solides d'efficacité ou d'innocuité. L'usage est hors indication si l'âge est inférieur à 12ans.

L'expérience multicentrique israélienne a inclus **19 enfants** qui avaient une urticaire chronique spontanée, traitée en 3^e ligne par omalizumab 300mg/mois. L'évaluation de la réponse était basée sur le seul témoignage de l'enfant ou de ses parents, tellement la régularité du suivi était mal observée. Les caractéristiques des patients étaient comme suit : F/M 11/8, âge de survenue de l'urticaire 12 ans (6-16,9), angioœdème concomitant 6/19, atopie 5/19, autoimmunité (ANA, anti-Smith, anti-thyropéroxydase, anti-ribonucléoprotéine, ou anti-transglutaminase tissulaire) 8/19.

Une bonne réponse a été rapportée chez 16/19, la majorité sous 300mg/mois, avec une amélioration significative après quelques jours à 2 mois de traitement. 13 avaient une rémission complète en ajoutant l'omalizumab aux antiH1, dont 6 ont gardé cette rémission après arrêt des antiH1 (monothérapie d'omalizumab). Sept patients avaient moins que 12 ans ; 6 ont bien répondu (4 sous 300mg/mois, 1 sous 150mg/mois et 1 sous 600mg/mois) ; le non répondeur avait une dermatite atopique grave et son urticaire a disparu après traitement avec dupilumab. Les 2 autres non répondeurs de la série : l'un a résisté à 3 doses de 450mg, avant de répondre à la cyclosporine ; l'autre avait eu un diagnostic d'arthrite idiopathique juvénile et son urticaire a finalement cédé après corticothérapie orale pour son rhumatisme. Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines.

Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, Beltran J, Posso M, Akdis C, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, Eiwegger T, Eyerich K, Giménez-Arnau A, Gutermuth J, Guttman-Yassky E, Maurer M, Ogg G, Ong P, O'Mahony L, Schwarze J, Werfel T, Canelo-Aybar C, Palomares O, Jutel M.

Allergy. 2020 Aug 7.

Cette revue systématique a été réalisée pour éclairer l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) dans le développement de ses nouvelles recommandations pour l'omalizumab.

Ont été incluses **11 publications** couvrant 10 essais cliniques randomisés menés entre 2004 et 2017, avec un total de **1620 patients** âgés de 12 à 75 ans, ayant une urticaire chronique spontanée résistant aux antiH1. Le traitement avec omalizumab durait entre 4 et 24 semaines et le suivi sans traitement durait 16 à 40 semaines. Comparés au traitement standard, l'omalizumab 150mg n'améliore pas significativement l'UAS7 (niveau de preuve élevé), alors que l'omalizumab 300mg l'améliore significativement (niveau de preuve moyen). Pareil pour le score du prurit. Mais la qualité de vie (DLQI) est significativement améliorée par oma 300mg avec un niveau de preuve élevé. Il serait possible que l'omalizumab 300 mg puisse réduire le nombre d'effets secondaires graves liés au traitement (par rapport au placebo). A noter que toutes les études incluses étaient financées par 2 compagnies pharmaceutiques avec un rapport constant de résultats positifs, ce qui fait douter d'un biais de sponsoring.

Effective omalizumab interval prolongation in the treatment of chronic urticaria.

Alizadeh Aghdam M, Pieterse RH, Kentie PA, Rijken F, Knulst AC, Röckmann H.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jul 14:S2213-2198(20)30698-X.

C'est l'expérience rétrospective d'un centre hollandais qui a traité 238 patients (âge moyen 41 ans, 71% de femmes) avec omalizumab pour urticaire chronique spontanée entre 2012 et 2019. Ont été exclus 106 patients qui ont pris le traitement pendant moins que 16 mois (période considérée courte pour l'objectif de l'étude). Parmi les **132 inclus**, 38 ont finalement arrêté l'omalizumab pour guérison, 26 ont arrêté, rechuté, puis repris l'omalizumab, 58 étaient sous traitement continu et bien contrôlés, 10 ont arrêté définitivement le traitement à cause d'une mauvaise réponse. De toute la série étudiée, 73% ont pu prolonger l'intervalle d'injections à > 6sem; 57% à > 8 sem ; et 18% ne pouvaient pas dépasser les 4 semaines d'intervalle. Ceux à réponse rapide pouvaient prolonger cet intervalle plus que ceux à réponse tardive (> 6 semaines : 87% vs 70%, P=0,021. Et >8 semaines : 71% vs 51%, P=0,034).

Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients.

Exposito-Serrano V, Curto-Barredo L, Aguilera Peiro P, Gómez Armayones S, Serra-Baldrich E, Spertino J, Bonfill Ortí M, Figueras Nart I, Melé-Ninot G, Baliu-Piqué C, Sala Cunill A, Labrador-Horrillo M, Guilbert Vidal A, Fernández Chico N, Giménez-Arnau AM.

Br J Dermatol. 2020 Jul 30.

Dans cette lettre à la rédaction, des auteurs espagnols partagent une expérience observationnelle multicentrique incluant **80 patients** qui ont une urticaire chronique physique traitée avec omalizumab 300mg/mois (urticaire solaire =27, urticaire au froid =22, dermatographe symptomatique =11, urticaire cholinergique 10, urticaire retardée à la pression=7, urticaire aquagénique =2, urticaire à la chaleur =1). L'évaluation était faite avec le Urticaria Control Test. Il y avait 40% de réponse complète, 33% de réponse satisfaisante et 28% de non réponse. Les meilleurs répondeurs étaient ceux avec urticaire solaire. Les pires répondeurs étaient ceux avec dermatographe. Parmi les 22 non répondeurs, 14 ont eu une majoration de la dose à 450mg avec 7 bonnes réponses (complète ou satisfaisante) ; ensuite 4 ont atteint la dose de 600mg avec un seul qui a bien répondu. Les réponses rapides (\leq 3mois) étaient rapportées dans les urticaires solaires et au froid. Les réponses tardives (> 4mois) étaient observées dans l'urticaire cholinergique et l'urticaire retardée à la pression.

Omalizumab Re-Treatment and Step-Up in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: OPTIMA Trial.

Sussman G, Hébert J, Gulliver W, Lynde C, Yang WH, Papp K, Gooderham M, Chambenoit O, Khalil S, DeTakacsy F, Vieira A, Rihakova L.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jul-Aug;8(7):2372-2378.e5.

L'étude OPTIMA est un essai clinique de phase 3b, randomisé, ouvert, multicentrique, financé et sponsorisé par Novartis. Des patients adultes ayant une urticaire chronique spontanée non contrôlée par les anti-histaminiques ont été randomisés à prendre omalizumab 150 ou 300mg pou 24 semaines. Ceux sous 150mg passent à 300mg si pas de réponse en 8 semaines ou si perte de la réponse à tout moment après. À la 24^e semaine, les suites possibles étaient : (a) arrêt du traitement pendant 8 semaines, en cas de bonne réponse, (b) passage de 150 à 300mg pour 12 semaines si pas de réponse sous 150mg à la 24^e semaine, (c) poursuite du traitement pour 12 semaines si pas de réponse sous

300mg à la 24^e semaine. L'objectif primaire : évaluer la reprise du traitement après rechute à l'arrêt (UAS7>16) chez ceux qui étaient bien contrôlés (UAS7<6) pendant la première phase de l'étude. Un des objectifs secondaires : évaluer l'effet du passage de 150 à 300mg. Résultats : **314 patients** de 8 pays ont été inclus entre 2014 et 2015. 79% des patients sous 150mg sont passés à 300mg avant la fin des 24 premières semaines. 31% des patients sous 300mg n'étaient pas bien contrôlés. Des 314 patients, 115 étaient contrôlés à la 24^e semaine (88 sous 300mg, 27 sous 150mg), et 56 avaient rechuté durant les 8 semaines d'arrêt. La reprise du traitement à la même dose initiale (44 sous 300mg, 12 sous 150mg) a abouti à un regain de contrôle chez 87,8%, après une durée moyenne de 3,1 semaines, semblable à la durée d'atteinte du contrôle à la phase initiale. En conclusion, le passage de 150 à 300mg augmente significativement le nombre de patients répondeurs, et la reprise du traitement est aussi efficace que son initiation.

Concomitant treatment with omalizumab and cyclosporine for chronic spontaneous urticaria.

Rosenblum JD, Nassau S, Fonacier L, Mawhirt SL.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jul;125(1):111-112.

Il s'agit d'une expérience newyorkaise monocentrique sur **6 patients** (24-55 ans ; 4 femmes) qui ont une urticaire chronique spontanée résistant à l'omalizumab après au moins 12 semaines de traitement à 300mg/mois (moyenne : 22 semaines, intervalle : 15-29 semaines). A noter que tous ces patients résistants avaient une durée d'évolution de la maladie relativement courte avant initiation de l'omalizumab (3 à 8 mois). La ciclosporine (CsA) a été ajoutée et l'omalizumab gardée à la même dose, dans le but de réduire autant que possible la dose efficace de la CsA. La dose initiale de CsA était 100mg/12h (1,1-3,7mg/kg/j) avec un premier suivi à la 2^e-4^e semaine, puis chaque 1-3 mois. Tous ont eu une résolution complète (UAS7=0) en 5 semaines en moyenne (intervalle : 1-15 semaines). La dose maximale atteinte de CsA était de 1,5-3,8mg/kg/j. Alors que la dose d'entretien était de 0,2-2,1 mg/kg/j. La surveillance au hasard du taux de ciclosporinémie montrait constamment des chiffres inférieurs au seuil d'immunosuppression. Quatre patients ont pu avoir un sevrage réussi de la CsA. La durée de traitement avec CsA était pour les 6 patients (4, 24, 36, 44, 66 et 70 semaines). L'omalizumab a été continuée chez 3 patients. 2 étaient perdus de vue après arrêt de la CsA et un seul était contrôlé avec la seule fexofenadine. Une seule patiente a développé une HTA et avait beaucoup de facteurs de risque. Dans une méta-analyse récente de 909 patients, la CsA à la dose de 4-5 mg/kg/j a pu contrôler 73% des patients à 12 semaines avec des effets secondaires (HTA et hypercréatininémie) dans 7 à 13 % des cas. La combinaison Oma-CsA semblait efficace et bien tolérée dans cette petite série de patients.

"Omalizumab plus": Combining omalizumab with immunosuppression for treatment of refractory chronic urticaria: A multicenter UK series.

Rutkowski K, Wagner A, Jui-Lin Choo K, Smith H, Savic S, Grattan CE.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Nov 9:S2213-2198(20)31212-5.

Etant donné que, selon une méta-analyse, seulement 36% des patients sous omalizumab atteignent un UAS7 de zéro, et selon l'expérience des auteurs, 10% des patients résistent à l'omalizumab et la ciclosporine, l'objectif est de partager les données de vie réelle de **15 patients** traités dans 3 centres de référence britanniques par une combinaison : omalizumab-immunosuppresseur (OMA-IS).

Age : 25-68ans ; 10 femmes ; durée moyenne d'évolution : 9ans ; angioedème associé chez 11/15; symptômes systémiques (flushing, fatigue, douleur abdominale, dyspnée...) chez 10/15; anticorps antithyroïdes chez 8 de 12 testés; test d'histaminolibération sur basophiles normaux positif chez 3 de 10 testés.

Tous étaient résistants à une association: anti H1x4 + antileukotriène + anti H2, avec nécessité de prednisolone pour contrôler les symptômes (3 ayant développé une insuffisance surrénalienne iatrogène). Tous ont reçu Omalizumab 300mg/4sem pour 6 mois en moyenne (4-42 mois); seulement 6 ont répondu puis perdu la réponse après 13 mois en moyenne. Tous ont reçu une 3e ligne de traitement avant de commencer la combinaison OMA-IS sur décision d'un consensus multidisciplinaire. Voici les séquences de traitement des 15 patients :

- 1/ CIC - MTX - CIC - OMA -OMA+CIC
- 2/ CIC - MTX - MMF - CIC -OMA - OMA+CIC
- 3/ CIC - MMF - OMA -OMA+DAP - OMA+CIC -OMA+MTX
- 4/ CIC - OMA - CIC+OMA -MTX - MTX+OMA
- 5/ CIC - MTX - MMF -CIC+DAP - CIC+SSZ -NB-UVB - OMA -OMA+CIC
- 6/ CIC - MMF - DAP - OMA -ADA - OMA+CIC – MTX
- 7/ MTX - MMF - OMA -OMA+CIC - MTX - DAP -OMA+MTX - OMA -OMA+MTX
- 8/ OMA - CIC+OMA – OMA
- 9/ CIC - OMA+CIC - OMA -OMA+CIC
- 10/ CIC - OMA - OMA+CIC –OMA
- 11/ CIC - OMA - CIC+OMA –CIC
- 12/ CIC - OMA - CIC+OMA
- 13/ DAP - DDS+COL - AZA -HCQ - CIC - OMA -CIC+OMA – COL
- 14/ MMF - MTX - MTX+OMA -OMA - MTX+OMA
- 15/ CIC - OMA - MTX+OMA

Treize ont reçu l'association OMA-Ciclo (1-4mg/kg) pendant une durée moyenne de 6 mois (2-43) : 7 rép. complètes, 4 rép. partielles, 2 pas de réponse. Trois patients ont pu arrêter tous les traitements y compris les antihistaminiques après une période de réponse durable de 6 à 36 mois. Deux ont arrêté la ciclo en 3 mois pour HTA et élévation de la créatininémie.

Des 9 patients traités par MTX seul (une seule réponse complète), 5 ont nécessité une association avec Omalizumab – MTX (15-30mg /semaine pendant une durée moyenne de 19 mois (3-91) : 2 rép. complètes, 3 rép. partielles.

Donc, chez les patients réfractaires à une 3^e ligne, la combinaison OMA-ciclo, et parfois OMA –MTX peut être efficace. Toutefois, une surveillance étroite est nécessaire et le moment convenable de commencer cette combinaison n'est pas clair.

A very low number of circulating basophils is predictive of a poor response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria.

Rijavec M, Košnik M, Koren A, Kopač P, Šelb J, Vantur R, Kogovšek Ž, Bizjak M, Bajrović N, Zidarn M, Korošec P.

Allergy. 2020 Sep 2.

Il s'agit d'une lettre à la rédaction qui décrit une étude prospective menée en Slovénie sur **43 patients** atteints d'urticaire chronique spontanée et traités par omalizumab. Les réponders étaient 36 (84%) ; 23

à réponse rapide et 13 à réponse tardive. Les non répondeurs étaient 6. Aucune différence significative entre répondeurs et non répondeurs concernant l'âge, le sexe, le poids, le UAS7 initial, la durée de la maladie, le taux d'IgE totales, ou le nombre absolu de granulocytes, lymphocytes ou monocytes. Un nombre absolu très bas de basophiles était le marqueur prédictif le plus significatif d'une non-réponse, avec un cut-off de 1,7 basophiles/ μ l (OR= 144, 95%CI 13-20221). Le nombre absolu très bas de basophiles, la densité très faible du Fc ϵ RI par basophile, l'expression génique moyenne basse des basophiles et celle du gène FCER1A avaient tous une sensibilité de 100% et une spécificité de quasi 92% dans la prédiction d'une non-réponse à l'omalizumab.

Acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors - experience of a hospital-based allergy center.

Mihaela Leru P, Florin Anton V, Bocsan C, Muntean A, Boda D.

Exp Ther Med. 2020 Jul;20(1):68-72.

L'incidence de l'angioœdème avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEi) n'est que 0,1-2,2%, mais le nombre absolu est énorme tellement cette classe est prescrite pour traiter l'HTA. Les ACEi bloquent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, mais peuvent également arrêter le métabolisme de la bradykinine, puissant médiateur de vasodilatation et de perméabilité vasculaire. Les facteurs de risque connus de l'angioœdème par ACEi sont : sexe féminin, ethnologie noire, âge>65, allergies, atcd de toxidermie, prise concomitante de AINS ou d'immunosuppresseurs, tabagisme.

Une équipe roumaine a étudié rétrospectivement les patients consultant pour angioœdème dans un hôpital de Bucharest entre janvier 2017 et août 2019. Sur **88 patients** colligés, 50 étaient sous ACEi, âgés entre 45 et 83 ans (moy.63), dont 68% de femmes. Les deux molécules les plus utilisées : perindopril 52% et enalapril 26%. Le délai de survenue de l'angioœdème : le jour même pour un patient, <1 an pour 5 patients, 1-5ans pour 25 patients, 5-10ans pour 7 patients et >10ans pour 13 patients. La localisation était le visage chez tous (paupières et/ou joues, mentons, lèvres) avec 17 atteintes de la langue et une atteinte laryngée. 26 patients avaient eu \geq 3 épisodes avant de consulter. 16 patients avaient une histoire d'urticaire chronique peu grave et jamais concomitante de l'angioœdème. Après arrêt des ACEi et traitement par antihistaminiques et corticothérapie orale (seulement 6 cas ayant nécessité de l'adrénaline), 6 patients ont récidivé dans le mois qui a suivi ; la durée et l'intensité étaient toutefois réduites. Leur message : sensibiliser davantage les généralistes à cet effet secondaire.

Clinical Features and Disease Course of Primary Angioedema Patients in a Tertiary Care Hospital.

Pall AH, Lomholt AF, von Buchwald C, Bygum A, Rasmussen ER.

J Asthma Allergy. 2020 Jul 17;13:225-236.

L'angioœdème, localisation cutanée profonde de l'urticaire pouvant durer 7 jours, peut être héréditaire ou acquis. L'angioœdème héréditaire est causé soit par un déficit de l'inhibiteur du facteur C1 du complément (MAD avec mutation du gène *SERPINC1*), soit par une des mutations suivantes: Facteur XII, angiopoïétine-1, kininogène-1, plasminogène. L'angioœdème acquis est idiopathique histaminergique (souvent avec urticaire), idiopathique non histaminergique (sans urticaire, par libération de bradykinine ou substance P), induit par ACEi, ou causé par un déficit de l'inhibiteur du facteur C1 du complément. L'angioœdème est dit primaire quand il est monosymptomatique.

Une étude rétrospective menée par une équipe danoise dans un centre hospitalier tertiaire a recueilli à partir d'un registre électronique les caractéristiques cliniques des patients admis pour angioedème primaire entre 1996 et 2014. Des 734 patients identifiés, **315 ont été inclus** ; les exclus : 132 pour manque de données, 74 pour manque de codage diagnostique, 4 pour Melkerson Rosenthal ou panniculite et 209 pour diagnostic d'urticaire. Il y avait 97,5% de caucasiens, 59% de femmes, 64% de fumeurs. L'âge moyen de début de l'angioedème était de 48 ans (0-86). Une histoire familiale d'angioedème ou d'urticaire était présente dans 11% des cas. La localisation était céphalique dans 98%, périphérique 19%, multifocale 20% et intraabdominale 3,5%. La distribution des causes : Idiopathique 42,5%, ACEi 31%, allergie 15%, infection 4,1% (infection dentaire, otite, zona, h pylori, Tb, mononucléose), AINS 3,2%, physique 1,3%, héréditaire 1%, maladie autoimmune 0,6%, C1-Inh acquis 0,3%, Sd hyperEosino 0,3%, cancer 0,3%. A noter que l'angioedème était dit « non histaminergique » dans l'étude s'il était idiopathique et ne répondait pas aux fortes doses d'antihistaminiques ; et « non idiopathique » s'il disparaissait après élimination de la cause ; par suite, 59 étaient idiop-histam et 23 étaient idiop-non histaminergiques. Le traitement en aigu était : antihistaminiques dans 91,3% des cas (efficacité 64%), cortico systémiques dans 63% des cas (efficacité 61%), adrénaline dans 16% (efficacité 40%). En seconde ligne (7,4% des cas), il y avait 6 patients traités avec l'icatibant (5 causés par ACEi et 1 idiop), 6 patients traités avec de l'acide tranexamique (2 par stimuli physiques, 2 idiop, 1 par ACEi et 1 héréditaire), 5 patients traités par anti Rc- D4-leukotriène (4 idiop, 1 allerg). 43% des 315 patients ont dû être hospitalisés (séjour moyen de 3,2 jours) et 2,2% ont été pris en charge pour libération des voies respiratoires. Une association significative avec l'hospitalisation a été trouvée pour : l'âge avancé, les comorbidités (HTA, diabète, ischémie ou insuffisance cardiaque, asthme, allergie), les angioedèmes idiopathiques ou par ACEi.

Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review.

Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K, Terhorst-Molawi D, Maurer M.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Sep 19:S2213-2198(20)30955-7.

L'angioedème/ urticaire vibratoire (AV) est une forme rare d'urticaire physique (inductible) survenant quelques minutes à quelques heures après exposition de la peau à une vibration (jogging, course, vélo, moto, tonte de la pelouse). Une revue systématique a permis de rassembler **22 publications** : 22 cas cliniques, 4 séries de cas et 2 cohortes, incluant un total de **83 patients** à analyser. Le diagnostic a été confirmé dans la majorité des cas par un test de provocation avec un vortex mixer ou un vibreur pendant 20 secondes à 10 minutes. De ces 83 patients, 28 avaient une forme héréditaire débutant à la naissance (20 patients provenant de 3 familles, autosomique dominante, mutation faux sens du gène du récepteur E2 couplé à la protéine d'adhésion G) et 55 avaient une forme acquise avec un âge moyen de début de 32±15 ans.

Les caractéristiques de la forme héréditaire : - histoire familiale, début à la naissance, surtout urticaire prurigineuse sans angioedème, signes systémiques constants (érythème facial, céphalée, perte de connaissance, goût métallique), facteurs déclenchants (jogging, course, massage).

Les caractéristiques de la forme acquise : - angioedème fréquent, pas de signes systémiques, facteurs déclenchants (vélo, moto, voiture), histoire personnelle d'atopie.

Les examens de laboratoire sont inutiles. Les traitements arrivent rarement à contrôler la maladie et les antihistaminiques 2G restent les plus recommandés, bien que les données d'efficacité manquent largement.

Interleukin 1 Gene Polymorphisms Presumably Participate in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Autoresponsive Urticaria.

Brzoza Z, Rymarczyk B, Grzeszczak W, Trautsolt W, Pluta-Kubicz M, Moczulski D.
J Interferon Cytokine Res. 2020 Oct;40(10):497-500.

Rationnel : L'interleukine 1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire qui a 2 formes : - α liée aux cellules, - et β sécrétée par les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques. L'IL-1 β favorise la survie des lymphocytes T, la prolifération des lymphocytes B, et la différenciation des lymphocytes TH17. Mis à part ce rôle inflammatoire, l'IL-1 a des fonctions physiologiques (apprentissage, sommeil, appétit, métabolisme, hématopoïèse) et une participation dans les maladies neurovégétatives. Les mastocytes sécrètent l'IL-1 et expriment son récepteur. L'objectif était d'étudier le polymorphisme du gène de l'IL-1 dans l'urticaire chronique spontanée. Les inclus, des patients caucasiens polonais non parents : 153 cas et 104 témoins. Il a été trouvé une prévalence significativement plus élevée chez les patients des polymorphismes suivants : IL-1 rs1800587 génotype GG et allèle G, IL-1 rs1304037 génotype TT et allèle T, haplotypes combinés rs1304037C/rs1800587G. Alors que la combinaison des haplotypes rs1304037C/rs1800587A était significativement moins fréquente dans l'urticaire. Ce qui suggère un rôle significatif des polymorphismes du gène de l'IL-1 dans la prédisposition à développer une urticaire chronique spontanée. Aucun rapport entre les différents génotypes de l'IL-1 d'une part, et la gravité de la maladie et l'âge de début d'autre part.

Canakinumab Lacks Efficacy in Treating Adult Patients with Moderate to Severe Chronic Spontaneous Urticaria in a Phase II Randomized Double-blind Placebo-controlled Single Centre Study.

Maul JT, Distler M, Kolios A, Maul LV, Guillet C, Graf N, Imhof L, Lang C, Navarini AA, Schmid-Grendelmeier P.
J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Aug 19:S2213-2198(20)30826-6.

Le rationnel est le suivant: le canakinumab (Ilaris, Novartis), un anti IL-1 β , approuvé dans le traitement du Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS), bloque la sécrétion de IL-1 β par les mastocytes portant la mutation NLRP3 et par suite la formation de l'inflammasome, ce qui améliore les symptômes du CAPS, y compris l'urticaire et la vasculite urticarienne. Devant la similarité clinicopathologique avec l'urticaire chronique spontanée, Novartis a soutenu une évaluation du canakinumab dans l'UCS à l'hôpital universitaire de Zurich. URTICANA, essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle, à dose unique, a évalué **20 patients** (10 recevant une dose sous cutanée de 150 mg de canakinumab, et 10 autres du placebo suivi d'un switch au canakinumab 4 semaines plus tard). L'objectif primaire était une amélioration de l'UAS7 à la 4^e semaine. Les critères d'inclusion étaient : patients adultes avec UCS de score UAS7 >21 malgré un traitement antihistaminique en cours. Les critères d'exclusion étaient les contre-indications de la molécule. Seulement 2 du groupe traité et 3 du groupe placebo ont atteint l'objectif primaire. Aucune différence significative, aucun effet secondaire modéré ou grave.

Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria.

Sabag DA, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church MK, Toubi E, Maurer M, Vadasz Z.
Clin Exp Allergy. 2020 Jul;50(7):799-804.

Rationnel: Les anti-histaminiques, l'omalizumab et la ciclosporine n'arrivent pas à contrôler toutes les urticaires. Des lymphocytes T CD4+ activés ont été mis en évidence dans les lésions d'urticaire. Récemment, des taux sériques élevés d'IL-17 ont été trouvés dans l'urticaire chronique spontanée et corrélés à la gravité de la maladie. L'IL-17 semble être capturée et stockée dans les mastocytes puis libérée sous forme active.

Ont été biopsiés **30 patients** avec urticaire chronique spontanée résistant aux fortes doses d'antihistaminiques (peau lésionnelle et non lésionnelle) et **10 patients sains**. Le nombre de cellules T CD4+ (39vs9/champ chez les sains) et de mastocytes (260 vs 60 chez les sains) était significativement plus élevé en peaux lésionnelle et non lésionnelle. Ces 2 types de cellules étaient visiblement contigus. L'expression de IL-17A était presque absente chez les sains et très élevée en peaux lésionnelle et non lésionnelle, notamment sur les cellules T CD4+ et les mastocytes.

En outre, **8 patients** résistant aux antiH1 et à l'omalizumab ont reçu du sécukinumab (150mg/sem pour 4 semaines puis 150mg/2 semaines). À J30, l'UAS7 a diminué de 55% avec amélioration significative de l'angioedème s'il existait, et arrêt des traitements en cours s'ils existaient (omalizumab, ciclosporine, corticoïdes). À J90, l'UAS7 a diminué de 82% avec prises occasionnelles d'antiH1 à dose standard en cas de petites poussées. Tous les patients ont été maintenus sous sécukinumab seul (parfois associé à de quelques prises occasionnelles d'antiH1). Pas d'effets secondaires notables rapportés.