

Les patients ayant une urticaire cholinergique isolée (par rapport à l'urticaire au froid et au dermographisme) étaient statistiquement plus jeunes et de sexe masculin.

Les patients ayant une urticaire au froid isolée avaient statistiquement plus de symptômes généraux pendant les crises et de thyroïdite auto immune.

Sur le plan biologique, l'urticaire cholinergique étaient associés dans 90,9% des cas à des taux élevés d'IgE totales (vs 68,9% pour le dermographisme et 43,8% pour l'urticaire au froid, $p < 0,05$).

Discussion :

Cette étude nous montre les profils d'UCI associés ou non à l'UCS. L'information intéressante est que les UCI ont rarement des angioedèmes. Il faut prendre avec précaution ces résultats car il s'agit d'une étude rétrospective. Je ne retiendrai pas que les taux d'IgE différents peuvent évoquer des mécanismes physiopathologiques différents entre les UCI comme veulent le suggérer les auteurs.

Conclusion/commentaires : Jolie étude descriptive des UCI +/- associée aux UCS mais dont il ne faut pas attendre plus.

Safety of omalizumab for chronic urticaria during pregnancy: a real life study

Auteurs: C.Patrano, F.Guarneri, E.Nettis, L.Bonzano, F.Filippi, S.Ribero et al...

Equipe Italienne

Référence : Clin Exp Dermatol. 2023 Nov 13: llad386.

doi: 10.1093/ced/llad386

Introduction : L'UCS peut s'améliorer, s'aggraver ou rester inchangé durant la grossesse. L'UCS touche souvent les femmes jeunes en âge de procréer. Il est donc important d'avoir des données de sécurité sur l'omalizumab pendant les grossesses.

Méthodes : Etude rétrospective faite entre Janvier 2016 et mars 2023 dans 10 services de dermatologie italiens. Les critères d'inclusion étaient toute femme ayant reçu au moins une injection d'omalizumab pendant :

- Sa grossesse.
- Au moment de la conception
- Durant les 8 semaines précédentes la conception

Résultats : 29 femmes ont été incluses.

Groupe A : 23 femmes ont conçu un enfant pendant le traitement. La conception est survenue après en moyenne 21,35+/-32,38 semaines de traitement. 74% prenaient aussi des anti-

histaminiques. 65% d'entre elles ont arrêté l'omalizumab et les anti-histaminiques. 3 patientes ont continué l'omalizumab durant toute leur grossesse.

23 naissances ont eu lieu (dont des jumeaux) dont une seule prématurée (32 semaines de gestation). Les enfants étaient tous en bonne santé. On relève dans ce groupe une seule fausse couche spontanée (FCS). 11 patientes ont repris l'omalizumab après l'accouchement. 10 étaient en rémission.

Groupe B : 6 femmes ont commencé l'omalizumab pendant leur grossesse. Le traitement a été introduit en moyenne à 10,83+/-3,6 semaines de gestation. Toutes ont continué l'omalizumab jusqu'à la fin de leur grossesse. Il y a eu 7 naissances (dont des jumeaux) à terme. Aucune FCS n'a été rapportée. Tous les enfants sont en bonne santé. Toutes ces femmes ont pu arrêter le traitement après l'accouchement. Trois ont eu besoin d'anti histaminiques seuls.

Discussion : Plusieurs données scientifiques sont en faveur de l'innocuité de l'omalizumab pendant la grossesse :

- Chez le singe, aucun effet sur la fertilité, l'embryogénèse et la teratogenité n'a été rapporté avec des doses 10 fois plus élevées que celles recommandées chez la femme.
- L'étude EXPECT a analysé les grossesses de 250 patientes prenant de l'omalizumab pour un asthme. Elles ont été comparées à 1 153 grossesses de patientes asthmatiques SANS biothérapie. L'utilisation de l'omalizumab n'a augmenté ni le risque de malformation congénitale, ni celui de fausses couches ni celui de prématurité.
- Cette petite série confirme les données d'EXPECT.

Dans cette étude, 4 femmes ont arrêté l'omalizumab pour prendre des corticostéroïdes ; or les corticostéroïdes sont connus pour augmenter le risque de naissance prématurée.

Conclusion/commentaires : Toutes les données actuelles vont dans le même sens : celui de l'innocuité de l'omalizumab pendant la grossesse. Cela permet de rassurer les femmes UCS sous omalizumab en cas de désir de grossesse. On ne doit pas imposer systématiquement l'arrêt de celui-ci lors d'une grossesse en cas d'UCS sévère.

Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticarial over 52 weeks.

Auteurs: V.Jain, A.Gimenez-Arnau, K.Hayama, A.Reich, W.Carr, J.Tillinghast et al.

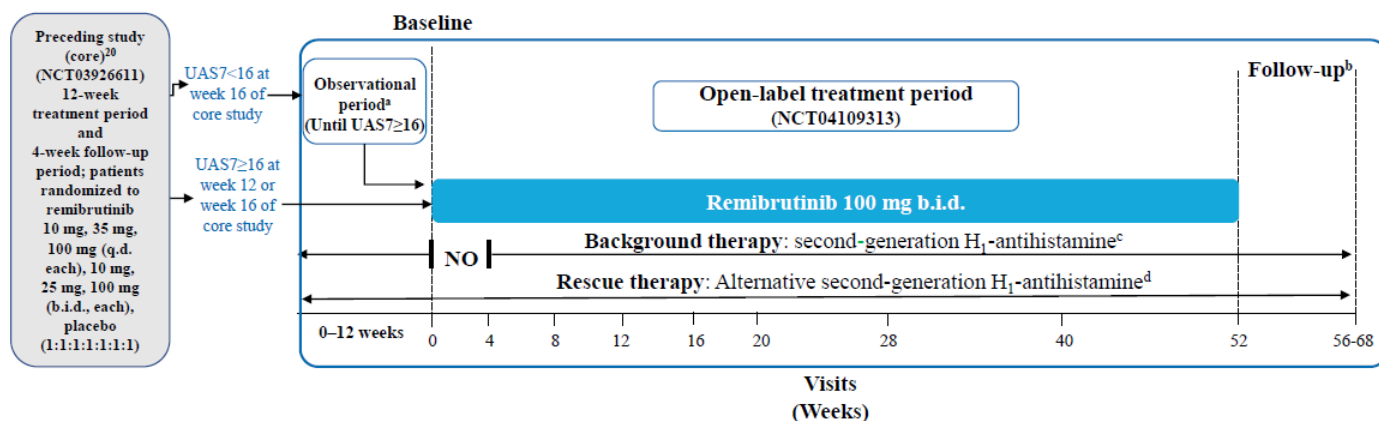
Equipe Internationale

Référence : J Allergy Clin Immunol. 2023 Oct 20:S0091-6749(23)01346-5.

doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.007.

Introduction : La Bruton Tyrosine kinase (BTK) est impliquée dans les signaux intra cellulaires activés par les récepteurs Fc des mastocytes et LB. Le remibrutinib, inhibiteur de la BTK, a montré sa sécurité et son efficacité dans une étude randomisée de phase 2b à la dose de 100 mg x2/J. Cet article présente les résultats de l'étude observationnelle qui a suivi l'étude de phase 2b.

Méthodes : Etude en ouvert multicentrique (15 pays dont la France)



Résultats :

194 patient (84,3% des patients issus de l'étude phase 2b) ont été finalement inclus avec une UAS7 basale de 27,9 en moyenne. 27,8% avaient été en échec de l'omalizumab. Ils ont reçu le traitement pendant 52 semaines en moyenne.

Sécurité : 71,6% ont eu au moins une suspicion d'effet secondaire. 3,1% était considéré comme sévère. 5,7% ont eu un arrêt de traitement devant une suspicion d'effet secondaire induit par le traitement. Aucun décès n'est survenu.

Les suspicions d'effets secondaires étaient principalement : des infections dans 30,9% des cas (covid, nasopharyngite), des pathologies dermatologiques dans 26,8% (UCS et eczéma), des troubles digestifs dans 16,5%. Une lymphopénie et une neutropénie ont été rapportées sans

infection associée. 2 patients ont eu une élévation transitoire des enzymes hépatiques sans nécessité d'arrêt du traitement.

Efficacité : Le traitement confirme son efficacité qui augmente avec le temps (cf schémas ci-dessous).

Conclusion : Le remibrutinib confirme sa sécurité d'emploi et son efficacité à 52 semaines d'utilisation.

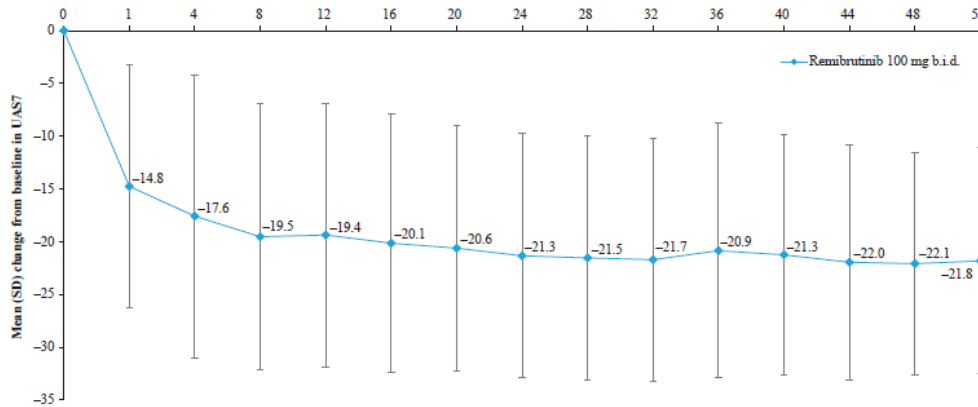
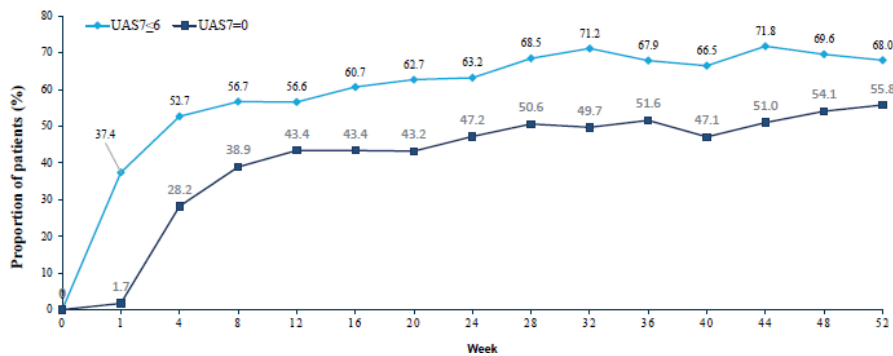


FIG 3. Change from baseline in UAS7 during treatment period (as observed; safety set). n, number of patients with assessment at the specified time point.



Autoimmune diseases and low baseline IgE in CSU: a clinical and therapeutic prospective analysis in real life clinical practice.

Auteurs: D.Pasque, A.March-Rodriguez, L.Curto-Barredo, D.Soto, R.Gimeno, R.Pujol, A.Gimenez-Aranu.

Equipe Espagnole

Référence : J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Dec;11(12):3763-3771.e5.

doi: 10.1016/j.jaip.2023.09.002.

Introduction : L'UCS est classiquement divisé en 2 groupes physiopathologiques : le type I « auto allergie » et le type II auto-immun (avec des Ac anti IgE ou anti récepteur IgE). L'étude PURIST de 2019 a identifié le sous type « UCS auto immun (aiUCS) » sur la base de la positivité de 3 tests : test d'activation basophile, test au sérum autologue (TSA), et présence d'Ac anti IgE/récepteur IgE. Cependant, ces tests sont de pratique rare et donc indisponibles en pratique clinique quotidienne. Kolkhir et al en 2021, et Turk et al en 2022 ont donc proposé qu'un taux bas d'IgE totales et la positivité d'anticorps anti TPO ou anti nucléaires (AAN) suffisaient à classer les patients avec une aiUCS.

Les auteurs se proposent d'étudier une cohorte d'UCS en fonction de leur taux d'IgE totales et de la présence de maladie auto immune (MAI) associée.

Méthodes : Etude observationnelle prospective unicentrique menée de janvier 2008 à janvier 2022. Etaient exclus les patients avec une urticaire chronique inductible isolée, ou avec une vascularite urticarienne.

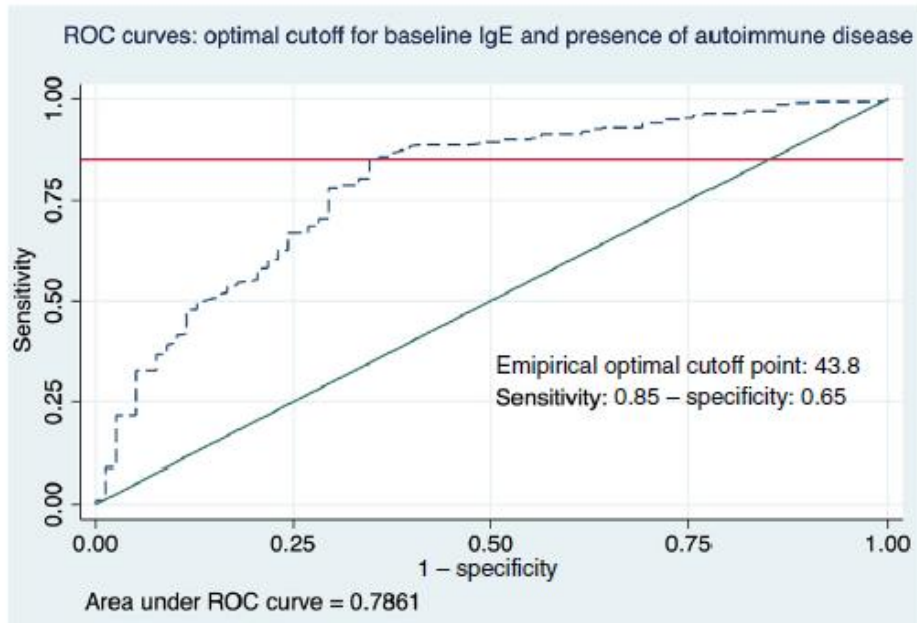
Résultats : 377 patients ont été inclus. 20,7% avaient une MAI associée dont 61,5% une pathologie thyroïdienne auto immune, 11,5% une gastrite auto immune, 6,4% un vitiligo, 6,4% un lupus et 6,4% une polyarthrite rhumatoïde.

Les patients ayant une UCS et une MAI avaient pour caractéristiques :

- Etre des femmes (83,3% vs 68,2%, $p < 0,01$)
- Dosage bas d'IgE (33,8 UI/ml vs 148 ; $p < 0,001$)
- Dosage bas des récepteurs aux IgE sur les basophiles ($p < 0,001$)
- Positivité élevée du TSA (80,5% vs 53,4% ; $p < 0,001$)
- Taux positif d'Ac anti TPO (38,5% vs 11,7%, $p < 0,01$) et d'AAN (26% vs 6% ; $p < 0,01$).

Un taux d'IgE totales \leq à 43,8 était un facteur de risque d'avoir une MAI avec un **OR de 6,0** ($p < 0,001$). Ainsi, Les patients UCS qui avaient un taux d'IgE totales \leq à 43,8 UI/ml avaient statistiquement plus de pathologies thyroïdiennes auto immunes (31,3% vs 6,4%, $p < 0,001$), de gastrite auto –immune (8,3% vs 0,4%, $p < 0,001$), vitiligo (4,2% vs 0,4% ; $p = 0,016$) et de lupus (4,2% vs 0,4% ; $p = 0,016$).

La courbe ROC IgE totales/MAI avait la meilleure performance.



Sur le plan thérapeutique, les patients UCS avec une MAI étaient :

- Plus nombreux à recevoir des anti-histaminiques à 4 x dose AMM (83,3% vs 62,5%, $p = 0,001$).
- Moins nombreux à recevoir de l'omalizumab (31,3% vs 50,9%, $p = 0,001$).
- Plus nombreux à prendre de la cyclosporine (23,9% vs 2,1% ; $p < 0,001$)

Les patients en échec de l'omalizumab avaient :

- Plus souvent une MAI : 40% vs 15%, $p = 0,03$
- Un taux d'IgE plus bas : 29 UI/ml vs 207,5; $p < 0,001$

Discussion : Cette étude retrouve une prévalence de MAI comparable à celles d'autres publications. Les patients UCS/MAI ont un profil paraclinique comparable à celui des patients aiUCS des études de Kolchir et Turk. Les auteurs relèvent que le TSA est peu sensible avec près d'un patient UCS/MAI sur 5 qui avait un test négatif.

Conclusion /commentaire : Les patients UCS/MAI semblent correspondre aux patients aiUCS. Ce groupe semble être un vrai cluster au sein des patients UCS. Un taux d'IgE totales < 44 UI/ml semble être le meilleur marqueur biologique de ces patients avec une sensibilité de 85% et une spécificité à 65%. J'émettrai une réserve sur la réponse à l'omalizumab. Il n'est pas détaillé si les doses avaient été optimisées (augmentées) avant de considérer l'échec de cette biothérapie. De plus, il y a sans doute un biais d'utilisation de ce traitement car l'étude a inclus des patients depuis 2008, et l'omalizumab n'a été disponible en Europe que depuis 2015.

Differential diagnosis between urticarial vasculitis and chronic spontaneous urticarial: an international Delphi survey

Auteurs: K.Kraus, H.Bonnekoh, J.Jelden-Thurm, R.Asero, AM.Gimenez-Arnau, J.Cardoso et al.

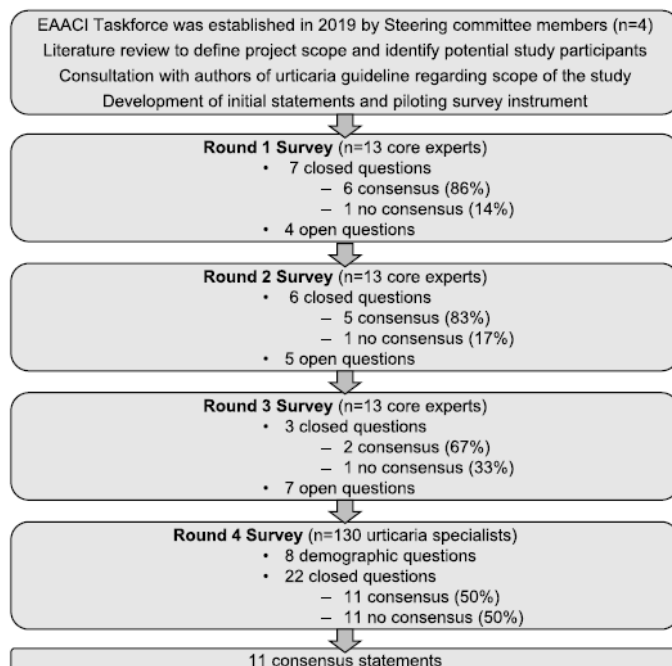
Equipe Internationale

Référence : Clin Transl Allergy 2023 ; e12305

<https://doi.org/10.1002/clt2.12305>

Introduction : la vascularite urticarienne (VU) est définie par des lésions pseudo urticariennes (durant plus de 24h) avec ou sans AE , associés à une vascularite leucocytoclasique sur la biopsie cutanée. La VU peut être hypocomplémentémique (VUH) ou normocomplémentémique (VUN), forme la plus fréquente (80%). L'UCS est le diagnostic différentiel principal de la VUN. Le diagnostic est compliqué par le fait que les biopsies cutanées de l'UCS peuvent montrer des signes de vascularite leucocytoclasique. Et qu'un patient UCS peut devenir VUN et inversement. Sous l'égide de l'EAACI, un groupe de travail a été créée pour définir un consensus sur les définitions de ces entités et les démarches diagnostiques.

Méthodes : La méthode DELPHI a été utilisée. Les enquêtes ont été réalisées entre 2019 et 2022. La France n'était pas représentée dans le groupe central (core experts) mais dans celui des spécialistes de l'UCS (E.Amsler, A.Soria, A.Brehon, JB.Monfort, I.Bocon-Gibod, L.Bouillet).



Résultats :

Participants : Il s'agissait des médecins du réseau UCARE ; parmi les 130 spécialistes, 56% étaient allergologues, et avaient en moyenne 15 ans d'expériences dans l'UCS.

Les affirmations ci-dessous ont été retenues avec un taux de consensus > 85%.

- Il manque des définitions claires permettant de différencier l'UCS des VU.
- La définition actuelle de la VU est : plaques rouges persistantes plus de 24h et présence de vascularite leucocytoclasique sur la biopsie cutanée.
- La problématique principale est de différencier l'UCS de la VUN (pas pour la VUH).
- Il n'est pas possible de savoir si l'UCS et la VUN sont des entités différentes ou appartiennent au même spectre.
- Il faut faire des études pour identifier les caractéristiques et les similitudes entre l'UCS et la VU.
- Il peut coexister chez un même patient une UCS et une VUN en même temps.
- La longue durée des plaques (> 24h), des hématomes et/ou une hyperpigmentation et des signes systémiques (douleur abdominale, fièvre, arthralgies) sont les principaux arguments pour réaliser une biopsie cutanée chez un patient UCS.
- 1 seul des éléments précédents sont suffisants pour justifier une biopsie cutanée.
- La leucocytoclasie et les dépôts de fibrine dans les parois vasculaires sont les éléments indispensables pour établir le diagnostic histologique de vascularite urticarienne.
- Si la biopsie cutanée ne peut être faite, la longue durée des plaques (> 24h), des hématomes et/ou une hyperpigmentation et des signes systémiques (douleur abdominale, fièvre, arthralgies) sont les critères majeurs pour évoquer une VUN.
- Le dosage de la CRP et des anticorps anti nucléaires sont les tests biologiques qui doivent être faits en plus de la biopsie (**et pas le dosage du complément ????**).

L'algorithme retenu est ci-dessous.

Les limites de cette démarche: L'opinion a été recueillie auprès des spécialistes de l'UCS et pas des spécialistes de la VU comme par exemple les immunologistes/ internistes/ rhumatologues. Les experts principaux ne venaient que de l'Europe et 50% venaient du même centre (Berlin).

Perspectives : Afin de répondre aux questions non résolues, les auteurs proposent d'introduire dans le registre CURE des items spécifiques aux VU. Les caractéristiques histologiques des VU doivent être améliorées avec des techniques d'IF entre autre. Enfin, il faut identifier des critères permettant de distinguer les VU des dermatoses neutrophiliques urticariennes.

Conclusion/commentaires : Ce type de démarche a le mérite de poser le débat et de souligner les questions non résolues. Comme tout consensus, les conclusions sont parfois un peu surprenantes. Je suis frappée par le peu de place qui est dévolue aux explorations du complément. En fait, ce consensus est surtout proposé pour différencier l'UCS des VUN. Les experts ne se sont pas intéressés à la VUH. On sait que les VUH peuvent au cours de leur

évolution alterner des phases normocomplémentémiques et hypocomplémentémiques. Rien est dit à ce sujet.

