

BIBLIOGUS

Octobre-Décembre 2018

Catherine Martinage

Epidemiologie

Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America : results of the multi-center real world AWARE study

Maurer M, et al. World Allergy Organization Journal doi.org/10.1186/s40413-018-0216-1

Publication faite à partir des données de l'étude AWARE, étude prospective observationnelle, non-interventionnelle du laboratoire Novartis, ayant pour but le recueil de données cliniques sur l'UCS afin de « mesurer le fardeau de l'UCS dans des conditions de vie réelle ». Cette publication compare les données recueillies en Europe (EU) et en Amérique Centrale/Amerique du Sud (AC/AS).

Ont été inclus 4232 patients ayant une UCS réfractaire au traitement anti-H1 dans 458 centres : 3732 en EU et 492 en AC/AS.

Les patients latino-américains étaient plus jeunes et plus souvent des femmes. Ils avaient plus souvent une Urticaire Inductible associée (30% vs 22 %) et plus souvent des AO (50.8% vs 46.1%) mais les AO classés en « sévères » étaient plus nombreux chez les patients européens.

Les taux de contrôle de l'UCS, mesurés par l'UCT, étaient plus bas en AC/AS qu'en EU. Le taux de patients non traités étaient plus hauts en AC/AS qu'en EU (45.1% vs 31.9%)

La 3eme ligne de traitement n'était prescrite que chez 21% des Européens et 12% des latino-américains. L'OMZ étaient davantage prescrit en Europe (21.0% vs 11.4%). Le montelukast était davantage prescrit en AC/AS (11.8% vs 6.1%). La prescription de ciclosporine était comparable dans les 2 groupes.

Le retentissement sur la QoL était plus important en Europe qu'en AC/AS avec des DLQI plus hauts mais celui sur le travail était plus grand chez les patients latino-américains . Le recours aux soins était différent entre les 2 régions du monde, les patients latino-américains consultant davantage aux urgences et davantage les spécialistes (dermato ou allergo) tandis que les patients européens étaient plus hospitalisés pour leur urticaire et consultaient plus les généralistes.

Les auteurs concluent qu'à la fois en EU et en AC/AS, l'UCS est dans une grande proportion insuffisamment traité avec un recours peu important à la 3eme ligne de traitement, et un gros impact sur la qualité de vie et le travail.

Physiopathologie

Focus on the role of substance P in chronic urticaria

Vena G, et al. Clin Mol Allergy (2018) 16:24 doi : 10.1186/s12948-018-0101-z

Revue de la littérature de tous les articles en anglais recensables sur PubMed jusqu'en juillet 2018

La substance P est capable de déclencher la sensation de prurit, une papule urticarienne, d'induire la dégranulation des mastocytes et des basophiles et d'augmenter la réponse des mastocytes à des facteurs induisant leur dégranulation.

Des études récentes (2014 et 2016) montrent des taux élevés de substance P sérique dans l'UCS (118 UCS, 30 contrôles), et pour l'une d'elles une corrélation avec la sévérité de l'urticaire (évaluée par l'UAS7).

Par ailleurs une étude japonaise semble montrer que la substance P agirait comme un facteur d'histamino-libération dans un sous-groupe d'UCS, via le récepteur MRGPRX2, dont l'expression est augmentée dans l'UCS.

Urticaires inductibles

Fric test revisited : A suggestion for a new scoring system and its correlation with Urticaria Control Test and Dermatology Life Quality Index

Pelin Kuteyla Can, et al. Int Arch Allergy Immunol doi: 10.1159/000492970

Le "Fric test 4.0" est un test diagnostique et de mesure du seuil de déclenchement du dermatographe élaboré par l'équipe de la Charité de Berlin et commercialisé par Moxie GmbH, un outil comportant 4 pointes de 3 mm, 3,5 mm, 4 mm et 4.5 mm de diamètre qui est appliqué sur la face antérieure de l'avant-bras.

L'apparition d'une papule prurigineuse de 3 à 10 mm à 10 minutes est considérée comme une réponse positive mesurée par le Total Fric Score (TFS). S'il y a une papule en réponse à la pression des 4 pointes, le TFS est à 4 et indique un dermatographe sévère. A l'inverse si une seule papule, provoquée par la plus large des pointes, apparaît, le TFS est à 1, indiquant un dermatographe léger.

Il s'agissait d'une étude prospective non contrôlée portant sur 58 patients, 18 hommes et 40 femmes de 17 à 72 ans, consultant en novembre 2016 et juin 2017 dans l'unité certifiée UCARE d'Istanbul. La durée moyenne du Dermatographe était de 18 mois. Le Fric Test était effectué à J0 avec arrêt des anti-H1 72 heures avant, et au bout de 4 semaines de traitement.

Cette étude met en évidence une corrélation entre le TFS et :

- le score de prurit (quantification par le patient du prurit sur une échelle de 1 à 10)
- l'UCT
- le DLQI
- le PhyGA-VAS (physician's global assessment of disease severity) = échelle de 0 à 10 sur laquelle le médecin évalue la sévérité de l'urticaire entre 0 «urticaire pas du tout contrôlé» et 10 «urticaire totalement contrôlé».

Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice.

Stepaniuk P, et al. Allergy Asthma Clin Immunol (2018) 14:85 doi : 10.1186/s13223-018-0310-5

Analyse des caractéristiques d'une cohorte de patients consultant pour une urticaire au froid dans un cabinet d'allergologie de Vancouver entre 2003 et 2016.

Sur 59 patients suspects de présenter une urticaire au froid, 50 présentaient un test au glaçon positif et ont été inclus. La moyenne d'âge était de 31.3 ans, 70% étaient des femmes.

32% présentait une autre forme d'urticaire inductible associée (10% cholinergique, 22% dermographisme) . 2 patients (4%) rapportaient une anaphylaxie au froid et 6 (12%) des AO.

52% étaient atopiques, principalement rhinoconjonctivite (34%) et asthme (14%). 3 patients avaient eu un évènement précédant l'apparition de leur urticaire au froid : l'un une UA déclenché par une piqûre d'hymenoptère, 2 autres une infection (MNI pour l'un, 2 épisodes de pneumonie pour l'autre).

3 patients rapportaient un ATCD familial d'urticaire au froid. Une recherche de cryoglobulines ou d'agglutines froides a été pratiquée chez 16 et 15 patients respectivement et a été négative chez tous.

49 patients (98%) étaient sous traitement (44% régulièrement, 54% de façon intermittente), par anti-H1 de 2ème génération majoritairement (doses non précisées), 1 patient était sous OMZ, 1 sous cromoglycate de Na et 3 sous anti-H2. 32% des patients disposaient d'une seringue d'adrenaline

L'association à une autre forme d'urticaire inductible dans environ 30% des cas avait déjà été retrouvée auparavant par contre pas le taux élevé de maladies atopiques.

Solar urticaria – An Australian case series of 83 patients

Photiou L, et al. Australasian Journal of dermatology (2018) doi : 10.1111/adj.12975

Etude retrospective sur 83 patients suivis dans un centre de référence à Melbourne entre 1992 et 2017. 56 femmes, 27 hommes, âge moyen 32 ans.

60 avaient eu des tests photobiologiques, apportant la confirmation du diagnostic chez 35 (58%) d'entr'eux. Le spectre d'action a pu être déterminé chez 58% et étaient majoritairement dans l'UVA.

Contrairement à l'idée commune que les symptômes ne touchent pas les zones habituellement exposées, elles étaient touchées chez 61.4% d'entr'eux. L'erytheme était le signe le plus fréquent (61.4%) suivi par les plaques (46.9%).

12% rapportaient des signes systémiques, principalement nausées (4.8%), céphalées (2.4%) et asthénie (2.4%).

Le délai de survenue des symptômes était inférieur ou égal à 5 minutes chez 55%, le temps de résolution < 1 h chez 62% mais > 4 h chez 36%.

Sur le plan thérapeutique, les écrans solaires étaient utilisés par seulement 73%, la dose moyenne journalière d'anti-H1 utilisée était de 2.7 cp (les anti-H1 permettent de prolonger les temps d'exposition mais ne réduisent pas les symptômes) ; 18% ont été traités par photothérapie laquelle n'a

apporté que des rémissions de courte durée (< 6 mois). 1 patient a été traité par ciclosporine, 1 par MTX, 4 par montelukast.

A la différence de toutes les séries de la littérature où le spectre d'action est majoritairement dans le visible, celui de cette étude est majoritairement dans l'UVA.

Divers

Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria : a systematic review

Papapit Tuchinda, et al. Transl. Allergy doi : 10.1186/s13601-018-0234-7

Revue de la littérature entre 1966 et 2018 sur les relations entre vitamine D et UCS, sur le taux de vitamine D sérique dans l'urticaire et les effets de la supplémentation.

17 études ont été retenues. 14 études (1321 patients et 6100 contrôles) concernaient le taux sérique de vitamine D chez les patients ayant une UCS. 12 études montraient des taux de vitamine D sérique significativement plus bas que chez les contrôles, une des taux significativement plus élevés, et une ne montrait pas de différence.

7 études (dont 5 contrôlées, 2 essais randomisés et 3 études cas-témoins) concernaient la supplémentation en vitamine D dans l'UCS et rapportaient une amélioration après de fortes doses de vitamine D (140 000UI de D2 / semaine ou 60 000 à 75 000 de D3 par semaine) pendant 4 à 12 semaines.

The overlap syndrome of urticaria and gastroesophageal reflux disease.

Aitella E, et al. <https://doi.org/10.1371/journal.pome.0207602>

Etude transversale retrospective portant sur 1426 patients consultant pour urticaire ou symptômes gastro-intestinaux. Le reflux gastro-oesophagien était le plus fréquent d'entr'eux (15.4%). 13.4% des 1426 patients présentaient une urticaire, dont 8.4% une UCS

La prévalence à la fois d'une urticaire et d'un reflux était de 5.9%

Chez les patients urticariens, la prévalence du RGO était 4 fois plus élevée que chez les non-urticariens et l'UAS7 significativement plus élevé quand co-existaient urticaire et RGO que chez les urticariens sans RGO.

Les IgE totales et le taux d'eosinophiles étaient plus élevés en cas de co-existence urticaire-RGO que dans les groupes RGO seul ou urticaire seul

Après ajustement en fonction de l'âge, du sexe et de la co-infection par Helicobacter Pylori, la prévalence de l'association urticaire-RGO était 3 fois plus élevée dans l'UCS que dans l'urticaire aiguë spontanée et 2 fois plus élevée quand le RGO durait depuis plus d'un an

Les auteurs suggèrent qu'une inflammation neurogène impliquant la substance P laquelle active les mastocytes via le récepteur MRGPRX2 pourrait être impliquée dans les 2 affections, RGO et CSU.

Thérapeutique

Benefits and Harms of Omalizumab treatment in adolescent and adult patients with Chronic Idiopathic (spontaneous) Urticaria – A Meta-Analysis of « Real-World » Evidence

Tharp M, et al. JAMA Dermatology doi:10.1001/jamadermatol.2018.3447

Meta-analyse sur les bénéfices et effets secondaires de l'OMZ dans la prise en charge de l'UCS en situation de vie réelle. Ont été analysées 67 articles correspondant aux études *observationnelles* publiées de janvier 2006 à janvier 2018 sur l'efficacité de l'OMZ, retrouvés par les moteurs de recherche PubMed, Embase, Web of Science et Cochrane.

Principaux résultats (IC 95%) :

Amélioration de l'UAS7 de - 25.6 points en moyenne (15 études, 294 patients)

Amélioration de l'UAS de - 4.7 points en moyenne (10 études, 245 patients)

Baisse du DLQI de -13.9 points (6 études, 84 patients)

Baisse du CU-Q2OL de - 42.3 points (3 études, 70 patients)

% de réponse complète de 72.2% (45 études, 1158 patients)

% de réponse partielle de 15% (37 études, 908 patients)

% d'effets secondaires de 4% (47 études, 1314 patients)

Les auteurs, qui ont tous des liens avec Novartis, concluent que le bénéfice et la sécurité d'emploi de l'OMZ dans la vie réelle sont meilleurs que dans les essais cliniques

Real Life Treatment of Cholinergic Urticaria with Omalizumab

Altrichter S, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018 Oct 9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.050.

Etude retrospective de 16 cas d'Urticaire Cholinergique traités par OMZ.

Il s'agissait de 9 hommes et 7 femmes âgés de 17 à 53 ans, dont la durée moyenne d'évolution de l'urticaire était de 9 ans.

31 % d'entr'eux avaient une urticaire cholinergique associée à une UCS, 12% une urticaire cholinergique associée à une urticaire au froid.

La réponse au traitement a été classée en complète, majeure, mineure, ou absente *sans utilisation d'échelle de mesure de l'activité de l'urticaire*, une réponse majeure étant définie par exemple par « patients tirant un grand bénéfice du traitement, symptômes rares ou très légers »...

11 patients (68%) ont eu une réponse complète (6) ou majeure (5), 2 patients (13%) une réponse mineure, 3 patients (19%) n'ont pas répondu.

4 de 6 patients non répondeurs initialement à 300 mg toutes les 4 semaines ont répondu complètement en augmentant les doses. Les femmes ont été meilleurs répondeurs que les hommes.

Il n'y avait pas de corrélation entre la réponse à l'OMZ et l'âge des patients, l'âge de survenue de la maladie, la durée de la maladie ou le taux d'IgE sériques.

Les auteurs concluent que l'OMZ apporte un bénéfice dans le traitement de l'urticaire cholinergique mais comparé à d'autres formes d'urticaires des doses plus élevées semblent nécessaires notamment chez les hommes.

Therapeutic patient education improves knowledge and skills for patients with chronic spontaneous urticaria

Hacard F, et al. Eur J Dermatol (epub ahead of print) doi:10.1684/ejd.2018.3442

Etude rétrospective non contrôlée de l'équipe lyonnaise du GUS, portant sur 61 patients UCS, 42 femmes, 19 hommes, d'âge moyen 42 ans, ayant suivi un programme d'éducation thérapeutique en 4 étapes, sur une période de 6 mois, entre 2014 et 2016

Les 2 premières étapes étaient des sessions d'une heure avec une infirmière, la première axée sur la compréhension de la maladie, la deuxième évaluant, grâce à un questionnaire, ce que le patient avait compris de sa maladie. La troisième correspondait à l'établissement d'un plan d'action, écrit, individuel en fonction des spécificités du patient et la participation à 4 ateliers de 2 heures en petits groupes utilisant les outils classiques de l'ET. La quatrième consistait en l'évaluation des connaissances et compétences au travers d'un questionnaire.

Parmi les 6 objectifs évalués concernant l'acquisition de connaissances / compétences, la gestion du prurit et l'emploi d'alternatives au grattage étaient les plus améliorés par le programme.

Le fait d'avoir suivi un programme d'ET n'avait pas provoqué de modification thérapeutique chez 29 patients (48.5%), avait permis de réduire la dose du traitement chez 16 (26.7%) et 15 patients (25.0%) avaient augmenté leur dose.

7 patients étaient sans traitement après le programme d'ET, contre 3 avant de le démarrer.

Une baisse d'activité très significative de l'UCS (mesurée par l'UAS7) après le programme était observée chez 60.6% des patients dont un contrôle complet chez 24.5%. Seulement 14.7% ont reçu une intensification du traitement après le programme.

Les auteurs concluent qu'il s'agit de la première étude sur l'ET dans l'UCS, et que même si l'hypothèse d'une amélioration spontanée de l'UCS ne peut être écartée, elle montre une amélioration de l'activité de l'UCS, et espère que l'ET sera ajoutée à la liste des 32 exigences requises pour l'homologation des centres de référence et d'excellence du GA2LEN.

Meilleurs voeux à tous les membres du GUS