

Bibliogus 1^{er} trimestre 2024

Weller K, Gimenez-Arnau AM, Baron J, et al. Efficacy and safety of on-demand versus daily rupatadine in chronic spontaneous urticaria: A randomized trial. *Allergy*. 2024;79:93-103. doi:10.1111/all.15854

Comparaison de 2 modalités d'utilisation de la rupatadine, en systématique versus à la demande sur l'activité de l'UCS

Etude randomisée multicentrique chez l'adulte avec UCS

Randomisation : 10 mg rupatadine à la demande (groupe A) versus 10 mg rupatadine quotidiennement (groupe B) pendant 8 semaines puis 6 semaines de suivi, sans traitement.

A la semaine 4 si les patients n'avaient pas de réponse complète la posologie de rupatadine était augmentée à 20 mg dans le groupe B

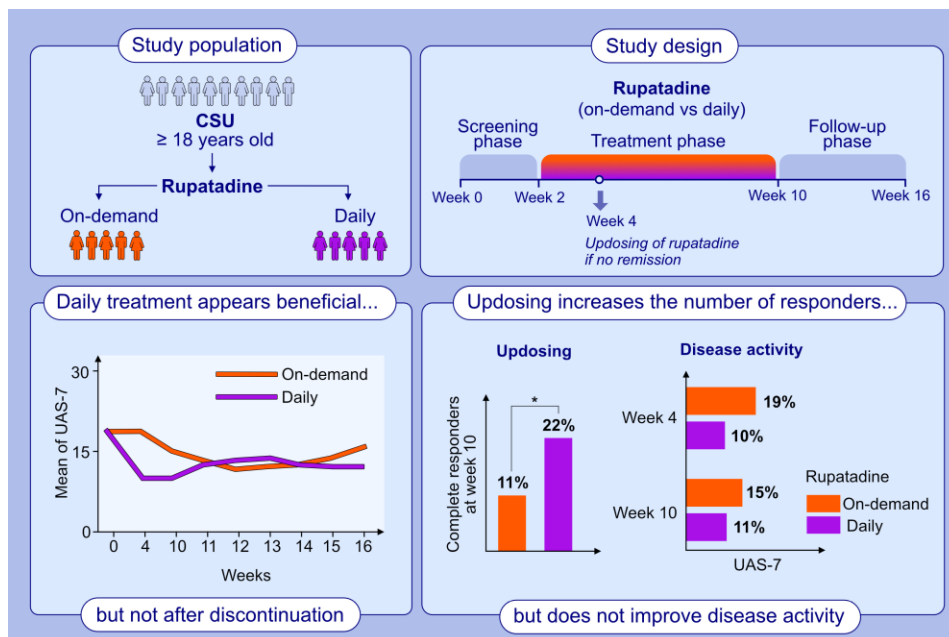
Objectif principal : comparer l'activité de l'UCS dans les 2 groupes à la fin du suivi

Résultats :

63 patients randomisés (21 patients groupe A, 42 patients groupe B). 49 patients ont terminé l'étude (18 patients groupe A, 31 patients groupe B) l'analyse a été faite per-protocole.

A la fin du suivi il n'y avait pas de différence significative entre le groupe avec traitement quotidien ou à la demande (UAS7 15.9 groupe A, vs. UAS7 12.1 groupe B), $p = .122$)

A la semaine 4, l'activité de la maladie et la qualité de vie était significativement améliorée dans le groupe traitement quotidien. L'augmentation de dose n'a pas modifié l'activité moyenne de l'UCS mais a augmenté le nombre de patients en RC.



Conclusion : **Cette étude confirme le bénéfice du traitement quotidien versus à la demande sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie pendant la phase de traitement mais la prise quotidienne de rupatadine par rapport à une prise à la demande ne modifie pas le profil évolutif de la maladie.**

E Grekowitz, M Metz, S Altrichter et al. Targeting histamine receptor 4 in cholinergic urticaria with izuforant (LEO 152020): results from a phase IIa randomized double-blind placebo-controlled multicentre crossover trial. *Br J Dermatol* 2024; **00**:1–11

Evaluation de l'izuforant (antagoniste du récepteur 4 à l'histamine H4R) dans l'urticaire cholinergique

L'urticaire cholinergique (Chou) est médiée par l'histamine mais est souvent mal contrôlée par les anti H1.

Elle est caractérisée par une forte expression du récepteur 4 à l'histamine (H4R) dans la peau.

Objectif : Evaluer l'efficacité de l'izuforant (LEO 152020), un antagoniste sélectif de H4R, chez des adultes avec une urticaire cholinergique

Etude de phase IIa, randomisée, contrôlée versus placebo, multicentrique, pour des patients ayant une ChouU avec réponse inadéquate à au moins 1 anti H1 à dose standard.

Traitement par izuforant 100 mg 2 fois par jour ou placebo en cross over avec 2 périodes de traitement de 7 jours.

Objectif principal : Modification de l'UAS par rapport à baseline.

Objectifs exploratoires : ChouU activity score à 7 jours, UCT, Physician Global Assessment, patient global assessment of severity (PGA-S), provocation tests, Dermatology Life Quality Index and ChouU quality of life (ChouU-QoL). Paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, biomarqueurs sériques, sécurité et tolérance.

Résultats : 19 patients ont été randomisés et inclus dans l'analyse, 18 ont complété l'étude

L'objectif principal n'a pas été atteint.

Le patient global assessment of severity (PGA-S) était significativement amélioré vs placebo (p=0.02) mais les autres paramètres étaient non significatifs.

Tous les EI observés ont été légers. Les plus fréquents étaient les nausées chez 3 patients, les douleurs abdominales hautes (2), plus fréquentes avec Izuforant qu'avec le placebo. Il n'y a eu aucun SAE.

Conclusion : **première étude à étudier le rôle de H4R dans l'urticaire cholinergique.**

Le traitement Izuforant est bien toléré mais son efficacité non démontrée dans l'urticaire cholinergique

A Bréhon, L Bensefa-Colas, C D'Andrea et al, Guidelines for cold urticaria management established by the Centre of Evidence of Dermatology and the Urticaria Group of the French Society of Dermatology Br J Dermatol Mar 2024, Vol 190, Issue 3, 445–447

<https://doi.org/10.1093/bjd/ljad447>

Je ne vous présente pas cet excellent travail du GUS et du centre de preuve en dermatologie sur la prise en charge de l'urticaire au froid. Article à conserver

Le bilan à proposer en première intention repose sur le **test au glaçon, NFS et CRP**

La recherche de cryoprotéines et agglutinines froides est à rechercher uniquement si autres signes associés évocateurs.

Le traitement fait appel comme pour l'UCS aux **antiH1 à dose standard ou augmentée jusqu'à 4 fois la dose**

Dans les formes sévères l'**omalizumab** peut être proposé à la dose initiale de **150 mg toutes les 4 semaines.**

Le stylo d'adrénaline doit être prescrit en cas d'antécédent de choc anaphylactique au froid ou manifestation oropharyngée lors de la consommation d'aliments froids.

Le patient doit avoir sur lui une carte expliquant sa pathologie et les consignes spécifiques.

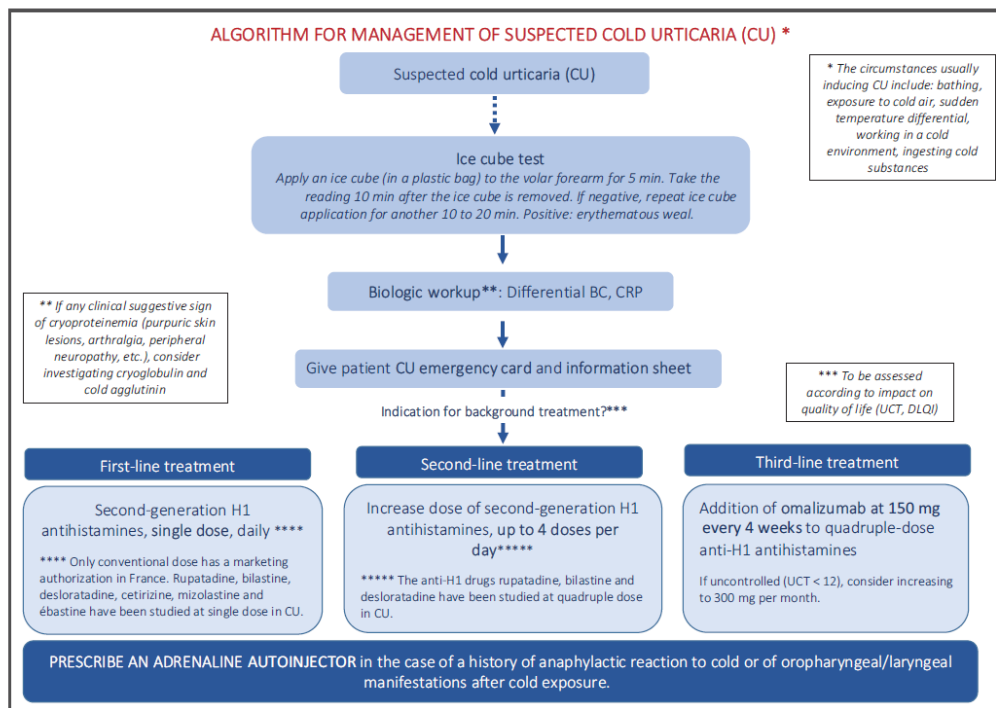


Figure 1 French Society of Dermatology recommendations for the management of cold urticaria (CU) confirmed by examination. Anti-H1, antihistamine; BC, blood count; CRP, C-reactive protein; DLQI, Dermatology Life Quality Index; UCT, Urticaria Control Test.

R Soegiharto, M Westmeijer, N Boekema-Bakker et al Prevalence of chronic urticaria and healthcare usage of patients with the condition in primary care: a population-based study in the Netherlands. *Br J Dermatol* Feb 2024, Vol 190, Issue 2, 287–289 <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad426>

Etude de cohorte rétrospective hollandaise de 2010 à 2019 afin d'évaluer la prévalence de l'UC dans la population générale et la durée de suivi des patients par leur médecin traitant

Méthode : analyse de la base de donnée des médecins traitants du centre des pays bas recouvrant 200 médecins généralistes et 407445 patients, représentatifs de la population néerlandaise.

Résultats : Prévalence estimée à 0.48% en 2010 et 0.30% en 2018

La médiane de suivi des patients était de 19 mois (1 à 370) avec une médiane de nombre de consultations de 4 (2 à 307).

10% des patients contactaient leur médecin plus d'une fois par mois pour leur UC

Pendant le suivi et jusqu'à 1 an après la dernière consultation pour UC 86.8% ($n = 3772$) et 55.9% ($n = 2431$) des patients, respectivement, recevait des anti H1 au moins une fois par jour.

Seuls les pays du nord de l'Europe sont capables de nous fournir de telles cohortes de patients

Données intéressantes sur la prévalence et le suivi en population générale, chez le médecin traitant
Confirme la durée de suivi longue et un nombre de consultations élevées dans cette pathologie

Türk M, Kocatürk E, Ertas R, et al. A global perspective on stepping down chronic spontaneous urticaria treatment: results of the Urticaria Centers of Reference and Excellence SDown-CSU study. *Clin Transl Allergy*. 2024;e12343. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12343>

Eude internationale, multicentrique, observationnelle conduite par UCARE sur les modalités de diminution et d'arrêt des traitements après contrôle de l'UCS (SDown-CSU)

Questionnaire envoyé à tous les membres du réseau UCARE

48 questions réparties en 4 axes : 19 informations générales, 9 sur la gestion de l'omalizumab, 5 sur la gestion de la ciclosporine et 15 sur l'arrêt des traitements.

Résultats : 103 médecins (59% allergologues, 41 % dermatologues), issus de 34 pays et 6 continents ont répondu

Des guidelines spécifiques nationales existaient pour 78% des médecins

72% des guidelines ne précisait pas quand et comment arrêter le traitement quand la maladie était contrôlée

82%, 78%, et 86% des guidelines ne détaillaient pas quand et comment diminuer respectivement les antiH1, l'omalizumab et la ciclosporine.

28,2% des participants ont des guidelines issues du ministère de la santé ou des institutions de sécurité sociale

Responses to questions regarding omalizumab treatment	Responses to questions regarding cyclosporine treatment
81% of the UCAREs responded that the duration of omalizumab is not limited with a predefined maximal duration in their country	82% of the UCAREs responded that the duration of cyclosporine is not limited with a predefined maximal duration in their country
76% assess control status of the patients under omalizumab treatment at least after 3 months and 99% do so within 6 months	92% of the UCAREs assess the control status of patients under cyclosporine treatment within 3 months
For patients with complete control (UCT = 16), 95% of the participants make stepping down decisions within 6 months from the first controlled status	Independent from the control status of the patient, 42% of the participants tend to discontinue cyclosporine within 6 months
For patients with well-controlled ($16 > \text{UCT} \geq 12$) disease, 90% of patients continue to treat and do no step down the treatment	32% of the UCAREs defined that they have no strict criteria about when to discontinue cyclosporine treatment and treat patients as long as needed
For patients with uncontrolled ($\text{UCT} < 12$) disease, 46% and 39% of the UCARE physicians step-up at least after 3 or 6 months from the first uncontrolled time interval, respectively	
Only 70% of the UCARE physicians increase omalizumab higher than the standard dose and they mostly prefer increasing omalizumab dose gradually starting from 450 mg to the maximum dose allowed in their country	
78% of the UCARE physicians that have access to higher than the standard doses of omalizumab, use a maximum dose of 600 mg/4 weeks	

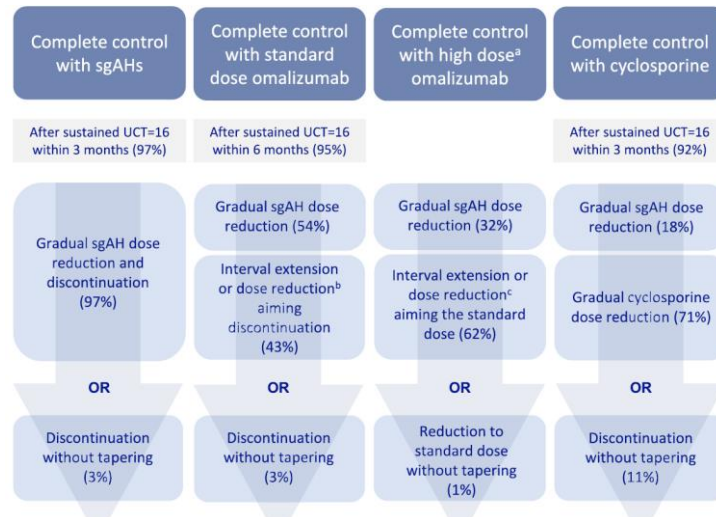
Patients avec UCT=16 sous anti H1 : 97% des répondeurs commencent à diminuer les anti H1 à **3 mois**, et font une décroissance progressive

Patients avec UCT=16 sous omalizumab : 95% des répondeurs envisagent une diminution de traitement à **6 mois**
Les modalités de décroissance sont variables : 54% diminuent d'abord les anti H1 et 43% diminuent la dose d'omalizumab ou espacent les injections

Si le contrôle a été obtenu avec une dose augmentée d'omalizumab 32 % diminuent d'abord les anti H1 et 62% diminuent la dose d'omalizumab ou espacent les injections pour retrouver une dose standard

Patients avec UCT=16 sous ciclosporine : 92% des répondeurs envisagent une diminution de traitement à **3 mois**, **71% diminuent la dose de ciclosporine** alors que 18% diminuent les anti H1

Conclusion : **cette étude souligne l'absence de guidelines et les variabilités de prise en charge d'un centre à l'autre Elle met en lumière la nécessité d'harmoniser les modalités de décroissance et d'arrêt des traitements chez les patients en rémission**



M Maurer, LF Ensina, AM Gimenez-Arnau et al. Efficacy and safety of ligelizumab in adults and adolescents with chronic spontaneous urticaria: results of two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet*. 2024 ; 403(10422):147-159.

Enfin la publication officielle des résultats des 2 études de phase 3 randomisée évaluant le ligelizumab (anticorps anti-IgE de haute affinité) versus omalizumab dans l'UCS de l'adolescent et de l'adulte : PEARL 1 et PEARL 2

Ces 2 études ont évalué le ligelizumab aux doses de 72 et 120 mg toutes les 4 semaines, *versus* omalizumab (posologie de l'AMM 300 mg toutes les 4 semaines) et placebo (randomisation 3:3:3:1) chez des patients de plus de 12 ans avec une urticaire chronique spontanée active (UAS 7 ≥7 et score HSS7 (score de sévérité des lésions) ≥8) malgré les antihistaminiques.

A la semaine 24, les patients du bras placebo recevaient tous du ligelizumab à 120 mg/4 semaines jusqu'à la fin de l'étude à la semaine 52.

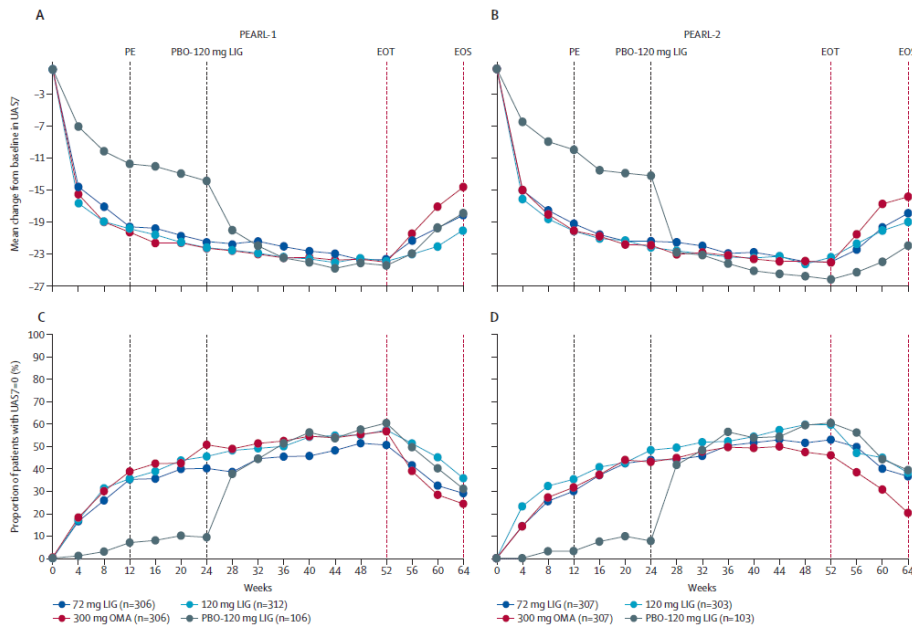
Tous les patients recevaient des antihistaminiques à dose fixe durant la période de l'étude.

Critère d'évaluation principal à la semaine 12 : variation du score UAS 7 par rapport à la *baseline*.

Critères d'évaluation secondaires à la semaine 12 : UAS 7=0, DLQI 0/1, nombre de semaines sans angioedème.

1072 patients étaient inclus dans PEARL 1 (dont 38 adolescents) et 1078 dans PEARL 2 (dont 55 adolescents), dont 72% de femmes, le score UAS7 moyen à la *baseline* allait de 29,37 à 31,10 selon les groupes.

A la semaine 12, le ligelizumab était supérieur au placebo pour le critère principal et les critères secondaires, mais pas supérieur à l'omalizumab .



Variation du score UAS 7/ baseline et score UAS=0

Les effets secondaires les plus fréquents étaient les infections pour tous les groupes de traitement, suivies par les réactions au site d'injection. Durant l'ensemble de l'étude, 1 cas d'anaphylaxie imputable au ligelizumab était rapporté, nécessitant l'interruption définitive du traitement.

Conclusion : Le ligelizumab est efficace et bien toléré pour l'UCS de l'adulte et l'adolescent , mais n'a pas montré de supériorité versus omalizumab

Son développement est arrêté dans l'UCS

Zubiaga-Fernandez, L, Testera-Montes, A, Rondon C, et al. Biomarkers predicting the controller dose of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2024;00:1-10. doi:10.1111/cea.14462

Etude prospective sur la dose et la durée du traitement par omalizumab en vie réelle et recherche sur d'éventuels biomarqueurs de réponse

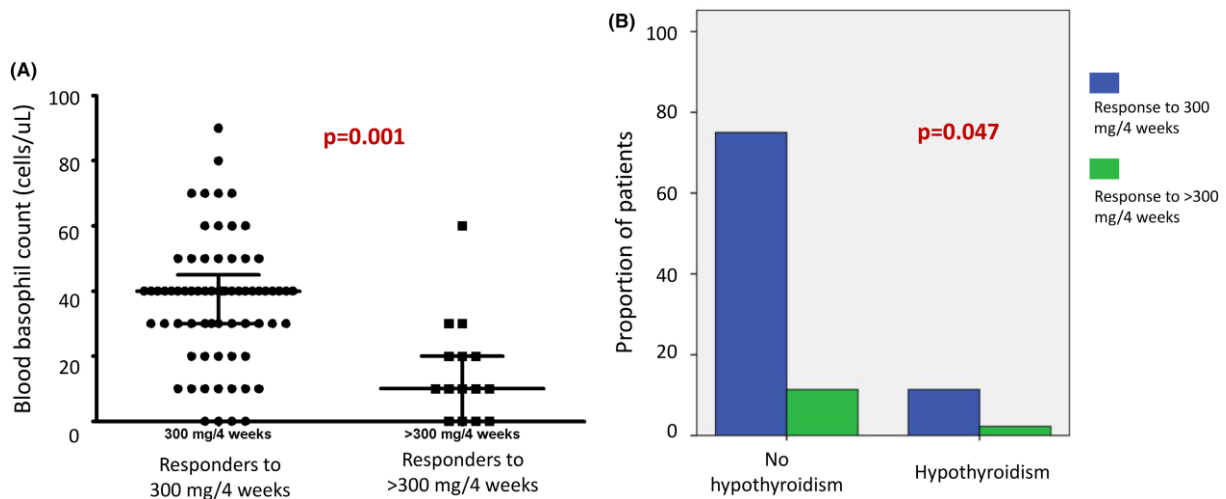
89 adultes étaient inclus. Les patients étaient évalués tous les 3 mois

Si les patients étaient contrôlés à M6 l'omalizumab était diminué à 150mg/mois pendant 3 mois puis 150 mg / 6 semaines puis arrêté.

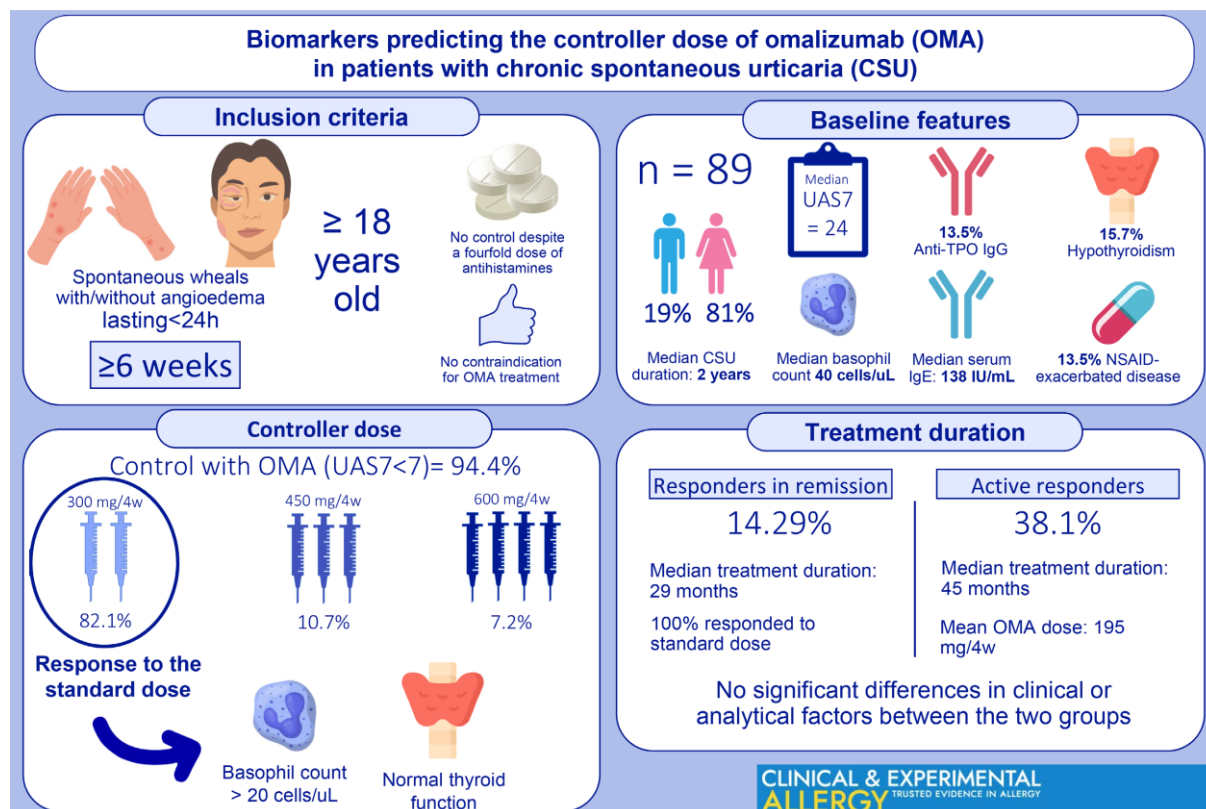
A l'inverse si absence de contrôle avec UAS7 >7 l'OMA était augmenté à 450 mg/mois à M6 puis 600 mg/mois à M9

94,4% des patients étaient contrôlés par omalizumab mais 17,9% nécessitaient des doses >300 mg/4 semaines

Le **taux de basophiles >20 cells/ μ L** (OR 13.33; 95% CI 3.32–52.63; $p < .001$) et l' **absence d'hypothyroïdie** (OR 3.65; 95% CI 0.78–16.95; $p = .099$) étaient identifiés comme facteurs prédictifs d'un bon contrôle à une dose standard d'omalizumab (300 mg/4 semaines)



12 patients ont pu arrêter l'omalizumab (répondeurs en rémission).
 Ils avaient reçu de l'omalizumab en médiane 29 mois (12-53)
 32 patients étaient toujours sous OMA après >29 mois (répondeurs actifs)
 Ils avaient reçu de l'omalizumab en médiane 45 mois (30-100)
 Il n'y avait pas de différence entre ces 2 groupes



Conclusions: Un taux de basophiles bas et une hypothyroïdie pourrait être des biomarqueurs de moins bonne efficacité de l'omalizumab à dose standard
 Cette étude confirme l'excellente efficacité de l'omalizumab en étude de vraie vie (à posologie standard ou augmentée)

Vipul Jain, Ana Gimenez-Arnau, Koremasa Hayama et al. Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. J Allergy Clin Immunol 2024;153:479-86.

Étude de la tolérance et l'efficacité du remibrutinib sur 52 semaines : Résultats de l'étude d'extension de la phase IIb

Inclusion des patients avec Score (UAS7) >16 au début de la phase d'extension
 Traitement remibrutinib 100 mg 2 fois par jour 52 semaines.
 84.3% (194/230) ont été inclus dans cette phase d'extension et ont reçu >1 dose de remibrutinib.

Profil de tolérance comparable à l'étude principale

Les principaux événements indésirables étaient légers à modérés et considérés comme non liés au traitement
 3 principaux EI : 30,9 % infections, 26,8% atteinte cutanée ou sous cutanée (dont 11,3% UCS, 5,2% eczéma), 16,5% troubles digestifs.

12 patients (6,2%) ont rapporté des saignements légers à modérés (pétéchies, ecchymoses, purpura)

2 cytopénies légères (1 lymphopénie, 1 neutropénie) ont été rapportées
 EI sévères rapportés chez 8 patients (4,1%) : 2 UCS, 1 douleur abdominale, 1 appendicite, 1 pneumonie à Covid 19, 1 ostéonécrose, 1 lithiase rénale, 1 spasme musculaire, 1 fatigue musculaire
 11 patients (5,7%) ont arrêté le traitement en raison d'un EI
 Aucun décès

En terme d'efficacité :

Semaine 4 : amélioration moyenne de l'UAS7 de 17,6 +/- 13,4
 Semaine 52 : amélioration moyenne de l'UAS7 de 21,8 +/- 10,7
 UAS7 = 0 atteint chez 28,2% des patients à S4 et 55,8% à S52
UAS7 <6 atteint chez 52.7% des patients à S4 et 68% à S52

Conclusion : Cette étude d'extension confirme le bon profil de tolérance et l'efficacité rapide et maintenue du Remibrutinib pour le traitement de l'UCS sur une période de 52 semaines