



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité et tolérance de l'omalizumab dans la prise en charge des
urticaires chroniques inducibles histamino-résistantes : étude
rétrospective en vraie vie**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2018 à 16h
au Pôle Formation
Par Maud FIALEK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent Mortier

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David Launay

Monsieur le Docteur Benoit Catteau

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Delphine Staumont-Sallé

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AntiH1	Anti-histaminique H1
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
Cu-Q2oL	Chronic Urticaria quality of life
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EAACI	European academy of allergology and clinical immunology
EDF	European dermatology forum
GA ² LEN	Global asthma and allergy European network
ISS	Itch severity score
OMZ	Omalizumab
RC	Réponse complète (=urticaire contrôlée)
RP	Réponse partielle
UAS	Urticaria activity score
UAS7	Urticaria activity score sur 7 jours
UC	Urticaire chronique
UChol	Urticaire cholinergique
UCI	Urticaire chronique inductible
UCS	Urticaire chronique spontanée
UCT	Urticaria control test
UF	Urticaire au froid
URP	Urticaire retardée à la pression
WAO	World Allergy Organization

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
I. Urticaire	2
A. Définitions	2
B. Urticaires chroniques inducibles.....	3
II. Physiopathologie des urticaires chroniques.....	6
III. Urticaires inducibles.....	7
A. Urticaire au froid	7
B. Urticaire retardée à la pression	9
C. Urticaire cholinergique.....	9
IV. Evaluation de la sévérité et du retentissement de l'urticaire	10
V. Traitement des urticaires chroniques	12
A. Mesures d'éviction.....	12
B. Anti-histaminiques.....	13
C. Omalizumab (Xolair®).....	14
VI. Recommandations de prise en charge des urticaires chroniques	19
VII. Rationnel et objectifs de l'étude	22
Matériels et méthodes.....	23
Résultats	27
I. Population.....	27
A. Caractéristiques de la population	27
B. Traitements antérieurs.....	30
C. Caractéristiques du traitement par OMZ	31
II. Efficacité de l'omalizumab	32
A. A la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines.....	32
B. Injections à la demande	33
C. A posologie augmentée (par rapport à l'AMM)	34
D. Espacement de traitement	35
III. Tentative d'arrêt et efficacité en cas de reprise de l'omalizumab	36
IV. Tolérance	38
Discussion	39
I. Données d'efficacité	39
II. Arrêts et reprises	41
III. Adaptation de dose.....	43
IV. Traitement séquentiel dans l'urticaire au froid	46
V. Tolérance	47
VI. Aspects médico-économiques.....	48
VII. Forces et limites de l'étude.....	48
Conclusion.....	50
Références bibliographiques	51
Annexes	57

RESUME

Contexte : L'urticaire chronique est une dermatose inflammatoire fréquente. Dans 15 à 25% des cas, elle est secondaire à une cause physique, on parle d'urticaire inducible (UCI). L'urticaire au froid (UF), l'urticaire cholinergique (UChol) et l'urticaire retardée à la pression (URP) sont les UCI les plus fréquentes après le dermatographisme. L'omalizumab (OMZ) a obtenu l'AMM dans l'indication urticaire chronique spontanée (UCS) histamino-résistante en 2014. Peu de données sont disponibles concernant son efficacité pour le traitement des UCI.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective dans le service de Dermatologie du CHRU de Lille portant sur les malades présentant une UCI associée ou non à une UCS et traités par OMZ. Les patients présentant un dermatographisme symptomatique étaient exclus de l'étude du fait de sa forte association à l'UCS. La réponse au traitement était évaluée subjectivement en l'absence de score validé pour l'UCI : urticaire contrôlée (RC), partiellement contrôlée (RP) ou non contrôlée.

Résultats : De janvier 2011 à mars 2018, 29 patients présentant une UCI étaient traités par OMZ après échec des anti-histaminiques voire d'autres traitements systémiques. L'UCI évoluait depuis 5.8 ans (3.6-8.8) au début de l'OMZ, les patients avaient bénéficié de 4 (3-5) lignes de traitements antérieurs. Vingt-quatre patients étaient traités par OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines (9 UF, 9 URP, 6 UChol). La durée médiane de traitement était de 4.1 mois (3-7). Dix-sept patients présentaient une réponse (12 RC, 5 RP) soit un taux de réponse de 70.8% (77.8% pour l'UF, 88.9% pour l'URP, 33.4% pour l'UChol). Une intensification de traitement (OMZ 300 mg toutes les 2 semaines) était réalisée chez 4 patients, l'OMZ était introduit à cette dose pour 4 autres patients. Tous les patients traités par OMZ 300 mg toutes les 2 semaines présentaient une réponse (6 RC, 2 RP). Un espacement à 300 mg toutes les 6 semaines était réalisé chez 9 patients répondeurs à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines (2 UF, 7 URP). Six patients présentaient une récurrence avec effet de fin de dose (5 URP, 1 UF), 3 patients restaient contrôlés. Lors de l'arrêt de l'OMZ pour réponse satisfaisante, la plupart des patients récidivaient avec une bonne efficacité en cas de reprise de l'OMZ.

Conclusion : Notre étude suggère une efficacité de l'OMZ dans la prise en charge des UCI. Des études d'adaptation de dose sont nécessaires pour permettre un traitement en fonction des différents profils de réponse.

INTRODUCTION

I. Urticaire

A. Définitions

L'urticaire est une dermatose inflammatoire fréquente, elle se caractérise par un oedème dermique responsable de lésions superficielles sous forme de plaques érythémateuses, papuleuses, prurigineuses, fugaces et migratrices (régression en moins de 24 heures). Cette urticaire superficielle est associée ou non à un oedème profond, cutané ou muqueux, appelé angioedème. L'angioedème se présente comme une tuméfaction sous cutanée douloureuse et prurigineuse régressant spontanément en plusieurs jours. Il touche principalement les lèvres et les paupières, mais des atteintes du reste du tégument sont possible.

L'urticaire peut être aiguë ou chronique. Les causes les plus fréquentes d'urticaire aiguë sont les infections virales et les allergies alimentaires ou médicamenteuses (type 1 de la classification de Gell et Coombs).

L'urticaire chronique (UC) est définie par la survenue quotidienne de lésions superficielles et/ou profondes pendant plus de 6 semaines chez un même patient. Elle touche 0,5% à 1% de la population générale. L'urticaire chronique survient la plupart du temps sans facteur physique déclenchant, définissant l'urticaire chronique idiopathique ou urticaire chronique spontanée (UCS). Dans 15 à 25 % des cas (1) l'urticaire chronique est secondaire à une cause physique avec ou sans UCS associée, dans ce cas on parle d'urticaire chroniques inducibles (UCI), dont la plus fréquente est le dermographisme symptomatique. Différentes causes d'urticaire inducible peuvent coexister chez un même malade, de même UCS et UCI peuvent être

associées. Un interrogatoire précis est nécessaire afin de déterminer les circonstances de survenue de l'urticaire et d'éliminer les diagnostics différentiels par la recherche de signes associés, de prise médicamenteuse (inhibiteurs de l'enzyme de conversion...) etc. Les principaux signes devant faire rechercher une urticaire systémique sont l'absence de prurit, des lésions fixes durant plus de 24 heures, la présence d'excoriations, la présence d'une hyperthermie ou d'arthralgies et le début des symptômes aux âges extrêmes de la vie. Les principaux diagnostics différentiels sont détaillés dans l'**annexe 1** (2).

B. Urticaires chroniques inductibles

Les urticaires chroniques inductibles sont secondaires à un facteur déclenchant, exogène ou endogène, responsable de l'apparition des symptômes. Elles représentent 15 à 25% des UC avec ou sans UCS associée.

On distingue :

- Le dermographisme symptomatique, qui est la plus fréquente des UCI avec une prévalence estimée entre 10% et 25% des UC (1). Il est en général associé à l'UCS.
- L'urticaire au froid (UF) dont la prévalence est estimée entre 2 et 5%, jusqu'à 7% selon certaines études (1).
- L'urticaire retardée à la pression (URP) dont la prévalence est estimée à moins de 1% (1).
- L'urticaire cholinergique (UChol), secondaire à une augmentation de la température corporelle représente jusqu'à 7 % des UC (1)
- L'urticaire solaire, l'urticaire vibratoire, l'urticaire aquagénique et l'urticaire de contact sont beaucoup plus rares

Le diagnostic d'urticaire inductible repose sur les données de l'interrogatoire et sur les

résultats de tests de provocation visant à reproduire les symptômes. Ceux-ci sont à réaliser à distance de l'arrêt d'un éventuel traitement par antihistaminiques, anti leucotriènes ou corticothérapie systémique (risque de faux négatif) (3). Les caractéristiques des tests de provocation des principales urticaires chroniques inducibles sont présentées dans le **tableau 1**. Des tests standardisés ont également été validés pour déterminer le seuil de déclenchement des différentes urticaires inducibles et sont notamment utilisés dans les essais cliniques. Ils ne sont pas réalisés en pratique courante, ces tests sont détaillés dans l'**annexe 2** (4).

Nous aborderons dans ce travail les urticaires inducibles les plus souvent rencontrées en pratique courante en dehors du dermatographe. En effet le dermatographe symptomatique étant fortement associé à l'UCS il est difficile de l'évaluer indépendamment.

Tableau 1 : Tests de provocation des principales urticaires inducibles réalisés au CHRU de Lille

Type d'urticaire	Test de provocation	Lecture à
Dermographisme	Friction cutanée ferme tangentielle avec une pointe mousse (abaisse langue), réalisée dans le dos	Immédiate
Urticaire au froid	Test au glaçon : glaçon enveloppé d'un film plastique déposé sur la face antérieure de l'avant-bras pendant 5 à 20 minutes maximum	10 minutes ou plus précocement en cas d'apparition de symptômes
Urticaire retardée à la pression	Poids (sac de sable) de 2.5 à 7 kg mis en bandoulière sur l'avant-bras, la cuisse ou l'épaule du patient pendant 20 minutes	6 heures à 24h (par le patient)
Urticaire cholinergique	Exercice physique adapté à la condition physique du patient, pendant 15 minutes (monter les escaliers)	30 minutes
Urticaire aquagénique	Application sur l'avant-bras d'une compresse trempée dans de l'eau douce chauffée à 37°C pendant 20 minutes	20-30 minutes
Urticaire au chaud	Application sur l'avant-bras d'un tube rempli d'eau chauffée entre 38 et 50°C pendant 10 minutes	10 minutes

II. Physiopathologie des urticaires chroniques

L'urticaire chronique est d ue à une activation inappropriée des mastocytes cutanées. Cette activation aboutit la dégranulation mastocytaire, c'est-à-dire au relargage de nombreux médiateurs (3) :

- Médiateurs préformés : histamine, sérotonine, protéases, tryptases, chymases, protéoglycanes, héparines.
- Médiateurs néoformés : prostaglandines (voie de la cyclo-oxygénase), leucotriènes (voie de la lipo-oxygénase), le PAF-ac ther, kinines, la substance P, les anaphylatoxines C3a et C5a.

La dégranulation mastocytaire conduit à la synthèse de médiateurs de l'inflammation (leucotriènes et prostaglandines), et de nombreuses cytokines et chimiokines à l'origine d'un afflux d'autres cellules de l'immunité. Cette cascade inflammatoire aboutit finalement à une vasodilatation responsable de l'érythème et à une extravasation responsable de l'œdème (papules).

La dégranulation mastocytaire peut être secondaire à un mécanisme IgE médié ou à un mécanisme non immunologique (5). Plusieurs études ont montré la présence chez des patients atteints d'UCS, d'auto anticorps circulants IgG anti IgE ou IgG anti Fc RI (récepteur mastocytaire des IgE) dont le rôle activateur des mastocytes est évoqué (5). L'efficacité de l'omalizumab dans la prise en charge des urticaires inductibles est un argument en faveur d'un mécanisme immunologique dans ces formes d'urticaires (5). Les mécanismes aboutissant à l'activation mastocytaire dans les urticaires chroniques inductibles restent mal compris.

III. Urticaires inductibles

A. Urticaire au froid

L'urticaire au froid touche 1 à 7% des patients atteints d'urticaire chronique (6,7), elle est plus fréquente en cas de climat froid. Elle peut survenir à tout âge, bien qu'un pic de fréquence soit observé chez l'adulte jeune (7). Elle est caractérisée par la survenue d'une urticaire superficielle ou d'un angioedème dans les minutes suivant une exposition au froid. Les régions atteintes sont généralement les zones exposées au froid (visage, mains, avant-bras) mais l'ensemble du tégument peut être touché. L'angioedème peut également survenir isolément lors de la consommation d'aliments ou de boissons glacés (3). Il s'agit de la seule forme d'UCI présentant un risque vital potentiel pour le patient en raison du risque de survenue de manifestations systémiques notamment lors de baignades en eau froide (8).

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire, dont le but est de rechercher les facteurs déclenchants (baignade en eau froide, exposition à un vent froid, symptômes lors de la manipulation de d'objets froids ou lors de la consommation d'aliments ou de boissons glacés) et les signes de gravité éventuellement associés (malaise, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au choc, difficultés respiratoires, douleurs abdominales).

Un test de provocation peut être réalisé pour conforter le diagnostic. Il consiste en l'application sur l'avant-bras du patient d'un glaçon pendant 5 à 20 minutes, déclenchant une urticaire superficielle sur la peau refroidie. Un test positif en moins de 5 minutes est corrélé à une forme sévère d'UF, avec un taux de rémission plus faible (9). En cas de négativité du test au glaçon un test d'immersion peut être réalisé, il consiste en l'immersion de l'avant-bras du patient dans une eau à 10°C pendant 5 à 20 minutes. Ces tests peuvent être négatifs chez 10% des patients (3). L'ensemble de

ces tests doit être réalisé en milieu hospitalier sous surveillance médicale.

L'urticaire au froid est idiopathique dans 96% des cas (6), un bilan étiologique à la recherche d'une cause secondaire doit cependant être réalisé (recherche d'une infection virale, de la présence de cryofibrinogène, de cryoglobulinémie, ou d'agglutinines froides...).

L'UF évolue sur plusieurs années, en moyenne 4.8 à 9.3 ans (10), 50% des patients présentent une régression des symptômes à 5 ans (10).



Figure 1 : Test au glaçon positif

B. Urticaire retardée à la pression

L'urticaire retardée à la pression se manifeste par l'apparition d'un œdème douloureux, peu prurigineux, en regard d'un point de pression ou d'appui, après un délai de 3 à 12 h en moyenne, et durant plus de 24 heures (11). Des manifestations extra cutanées à type d'arthralgies et d'asthénie sont fréquemment associées (3,11,12). Les localisations caractéristiques sont les épaules après le port d'une charge lourde (exemple : sac à dos), les plantes des pieds après une longue marche, les fesses après une station assise prolongée, les paumes après un travail manuel (3).

Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'un test à la pression, qui consiste à appliquer en bandoulière sur l'épaule un poids de 7 kg pendant 20 min (3). Le test est positif si un œdème apparaît dans un délai de 4 à 24 h. L'URP est fréquemment associée à une UCS (11,13).

C. Urticaire cholinergique

L'urticaire cholinergique représente 10 à 20% des urticaires inducibles (11) et survient principalement chez l'adulte jeune (3). Elle se manifeste par la survenue de lésions d'urticaire au cours ou immédiatement après un effort, lors d'émotions intenses, d'activités responsables d'une augmentation de la chaleur corporelle (par exemple douche ou bain chaud) et parfois lors de la consommation d'aliments épicés. Cliniquement il s'agit de papules millimétriques, touchant principalement le tronc, sur fond érythémateux, entourées d'un halo de vasoconstriction. Les lésions disparaissent en général en moins de 30 minutes (11).

Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'un test physique. Celui-ci consiste en la réalisation d'un effort physique adapté à la condition du patient, pendant 15 minutes. Le principal diagnostic différentiel est l'anaphylaxie d'effort qu'il faut savoir

évoquer en cas d'atypies cliniques.

IV. Evaluation de la sévérité et du retentissement de l'urticaire

Les lésions d'urticaire chronique étant par définition fugaces et migratrices, l'évaluation de leur sévérité par l'examineur lors de la consultation est difficile. L'impact sur la qualité de vie peut cependant être important (14,15). L'interrogatoire devra déterminer « le seuil » de déclenchement de l'urticaire inductible et son association ou non à une UCS, la fréquence des symptômes, leur sévérité et leur retentissement sur la qualité de vie.

Différents scores ont été validés pour évaluer l'activité de l'urticaire chronique, son retentissement sur la qualité de vie et sa réponse aux traitements :

- L'UAS (Urticaria Activity Score) a été développé pour évaluer la sévérité de l'UCS. Il permet de coter quotidiennement le nombre de plaques et la sévérité du prurit (2 scores notés de 0 à 3, total compris entre 0 et 6) (**tableau 2**).
- L'UAS 7 correspond au score UAS calculé durant 7 jours consécutifs (total compris entre 0 et 42). Ce score permet une évaluation sur plusieurs jours et donc une meilleure corrélation au retentissement sur la qualité de vie (16) (**tableau 2**).
- L'ISS hebdomadaire (« Weekly Itchy Severity Score ») est un score qui évalue la sévérité du prurit quotidien sur une échelle de 0 (aucun) à 3 (sévère).

Tableau 2 : détail des scores UAS et UAS 7

Score	Nombres de papules /24h	Démangeaisons
0	Aucune	Aucune
1	Légères (< 20 papules/24h)	Faibles (Présentes mais supportables et ne constituant pas une gêne)
2	Modérées (20 à 50 papules/24h)	Modérées (Gênantes mais ne compromettant pas les activités quotidiennes ni le sommeil)
3	Sévères (>50 papules/24h ou papules étendues se rejoignant)	Intenses (Graves démangeaisons, suffisamment gênantes pour compromettre les activités quotidiennes et le sommeil)
	A	B
Score UAS = somme A + B sur une durée de 24h		
Score UAS 7 = somme A + B où A et B sont renseignés une fois par jour pendant 7 jours		

- Seuil de déclenchement des UCI : des tests ont été validés pour déterminer le seuil de déclenchement des UCI de manière standardisée, notamment dans l'urticaire au froid (4, 17). On peut citer le Temptest® utilisé dans l'urticaire au froid, le dermatographomètre dans le dermatographisme et l'urticaire retardée à la pression, ces tests sont peu utilisés en pratique courante (**annexe 2**).
- Le DLQI (Dermatology Life Quality Index) est un score générique en dermatologie. Il évalue le retentissement de la dermatose sur les activités de vie quotidienne du patient (**annexe 3**). Il s'agit d'un auto questionnaire non spécifique à l'urticaire chronique, dont la pertinence est cependant reconnue dans l'UCS (17). Le score total varie de 0 à 30 points : 0-1 = Pas de retentissement de l'urticaire sur la qualité de vie du patient ; entre 2-5

= retentissement léger ; entre 6-10 = retentissement modéré ; entre 11-20 = retentissement très important ; et entre 21-30 = retentissement extrêmement important de l'urticaire sur la qualité de vie du patient.

- L'UCT (Urticaria Control Test) est un auto questionnaire coté de 0 à 16. Il a été validé en 2014 pour évaluer le contrôle de l'urticaire chronique (spontanée ou inducible) sur les 4 dernières semaines. Un score supérieur ou égal à 12 indique une urticaire contrôlée (18) (**annexe 4**).
- Le CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire) est un score validé pour évaluer spécifiquement la qualité de vie des patients présentant une urticaire chronique (19) (**annexe 5**).

Aucun score spécifique n'existe à l'heure actuelle pour évaluer les urticaires chroniques inducibles.

V. Traitement des urticaires chroniques

A. Mesures d'éviction

Des mesures d'éviction du facteur déclenchant sont à préconiser en cas d'urticaire inducible. Dans le cas de l'urticaire au froid il existe un risque de survenue de manifestations graves imposant l'éviction des baignades en eau froide et la consommation d'aliments glacés en cas d'UF sévère. Un kit d'urgence comprenant anti-histaminiques, corticostéroïdes et stylo auto-injectable d'adrénaline doit être remis au patient, après explication des signes cliniques devant mener à son utilisation.

B. Anti-histaminiques

1. Molécules disponibles

Les antihistaminiques sont le traitement de première intention de l'urticaire chronique. Il existe deux grandes familles d'antihistaminiques selon les récepteurs à l'histamine qu'ils bloquent : les anti-H1 et les anti-H2.

Les anti histaminiques anti-H1 bloquent l'histamine sur son récepteur H1 et inhibent la libération d'histamine par le mastocyte. Ils sont eux-mêmes séparés en 2 groupes : première et deuxième génération.

Les anti H1 de première génération, dont les plus utilisés sont l'hydroxizine (Atarax®), la dexchlorphéniramine (Polaramine®) et la méquitazine (Primalan®), ont pour principaux effets secondaires d'être sédatifs et d'avoir une action anticholinergique.

Les anti H1 de deuxième génération sont maintenant privilégiés du fait de leurs moindres effets secondaires (traitements peu sédatifs et présentant moins de contre-indications). Les molécules disponibles sont : la loratadine (Clarityne®), la desloratadine (Aérius®), la cétirizine (Zyrtec®, Virlix®), la lévocétirizine (Xyzall®), la fexofénadine (Telfast®), la mizolastine (Mizollen®, Mistaline®), l'oxatomide (Tinset®) et l'ébastine (Kestin®).

2. Anti-histaminiques dans la prise en charge de l'urticaire chronique

Les recommandations concernant la prise en charge des urticaires chroniques préconisent un traitement de première ligne par antihistaminique, avec augmentation de la dose jusqu'à un facteur 4 en cas de réponse insuffisante.

Dans l'UF, les anti H1 permettent une réduction des symptômes et une augmentation du seuil de déclenchement de ceux-ci. L'augmentation de dose jusqu'à posologie quadruplée permet une augmentation du taux de patients répondant au

traitement, une diminution de la sévérité des symptômes par rapport à la posologie simple, voire une disparition des symptômes chez certains patients (5 patients sur 15 étudiés, traités par desloratadine à posologie progressivement croissante) (21,22).

Dans l'URP, les anti H1 sont peu efficaces même si l'augmentation de posologie peut permettre un contrôle des symptômes chez certains patients (3,23). Dans l'UChol, les anti-histaminiques ont également montré une efficacité chez certains patients (24,25).

Les anti-histaminiques ne permettent cependant pas un contrôle des symptômes chez tous les patients. Avant l'arrivée de l'omalizumab de nombreux autres traitements (anti leucotriènes, kétotifène, ciclosporine, colchicine, méthotrexate, salazopyrine, anti-paludéens de synthèse, corticothérapie générale) étaient utilisés hors AMM pour les patients présentant une urticaire spontanée ou inducible invalidante et histamino-résistante, avec des résultats variables (3).

C. Omalizumab (Xolair ®)

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti IgE, il a obtenu l'AMM en 2005 dans la prise en charge de l'asthme allergique persistant sévère chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Dans l'asthme la posologie du traitement est déterminée par le taux d'IgE initial et le poids du patient. Depuis 2014, ce traitement bénéficie d'une extension d'indication à posologie fixe de 300mg toutes les 4 semaines en traitement additionnel (associé aux anti H1 de seconde génération) dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements anti H1 à posologie quadruplée. Les recommandations actuelles placent l'utilisation de l'OMZ en troisième ligne de traitement en association à de fortes doses d'anti H1 lorsque ces derniers sont en échec après majoration de

dose d'un facteur 4 dans la prise en charge de l'UCS comme des UCI (26). L'omalizumab n'a cependant pas d'AMM dans l'indication UCI histamino-résistantes.

1. Mécanisme d'action

L'OMZ est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les immunoglobulines E (IgE). En se fixant aux IgE circulantes, il entraîne une diminution des taux d'IgE libres et donc une diminution de la quantité d'IgE se fixant aux récepteurs FcεRI. Ceci aboutit à une augmentation du seuil de tolérance des mastocytes et une diminution de leur activation. Par ailleurs, en diminuant le taux d'IgE circulant l'omalizumab permet un rétrocontrôle des récepteurs FcεRI c'est-à-dire à la diminution du nombre de récepteurs présents à la surface des mastocytes et des basophiles (27). D'autres hypothèses ont également été émises (diminution de l'activité d'auto anticorps et de l'activation de la coagulation) (27). Le mode d'action précis de l'OMZ dans l'urticaire est encore mal connu.

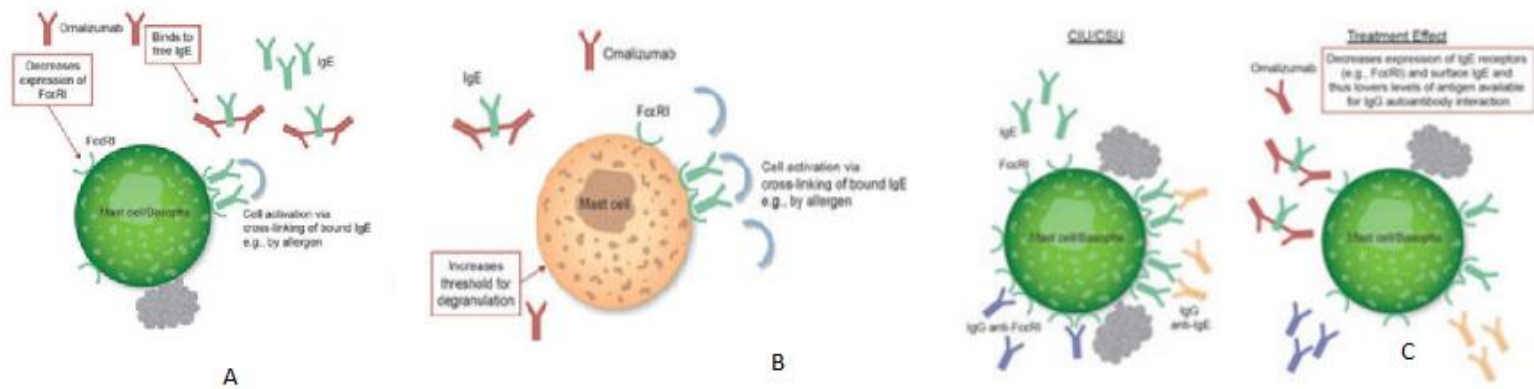


Figure 2. Principaux mécanismes d'action de l'omalizumab d'après Kaplan et collaborateurs (27)

- A. Diminution du taux d'IgE circulant et rétrocontrôle des récepteurs FcεRI
- B. Augmentation du seuil de dégranulation du mastocyte
- C. Diminution de l'activité des auto anticorps circulants anti FcεRI

2. Efficacité dans l'UCS

L'efficacité et la tolérance de l'OMZ dans l'UCS ont été démontrés par trois essais cliniques randomisés en double aveugle versus placebo, dont deux études d'efficacité : ASTERIA I (24 semaines) (28) et ASTERIA II (12 semaines) (29), et une étude de tolérance : GLACIAL (24 semaines) (30). Les patients inclus dans ces 3 études étaient âgés de 12 à 75 ans et souffraient d'UCS réfractaire aux antiH1 à dose de l'AMM pour ASTERIA I et II et jusqu'à quatre fois la dose de l'AMM pour GLACIAL. Les patients avaient une maladie sévère avec retentissement important sur la qualité de vie. Ils ont été randomisés soit dans le groupe OMZ (3 doses étudiées : 75mg, 150 mg, et 300 mg dans ASTERIA II, 300 mg dans ASTERIA I) soit dans le groupe placebo, en injections sous cutanées toutes les 4 semaines pour un total de 6 injections dans ASTERIA I et 3 injections dans ASTERIA II. Les critères de jugement ont été évalués à 12 semaines. Les résultats des trois études sont homogènes et montrent la supériorité de l'OMZ par rapport au placebo. A la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines, le traitement par omalizumab permettait un contrôle satisfaisant de

l'urticaire par rapport au placebo chez 52 % versus 11 % dans ASTERIA I et 66% versus 19 % dans ASTERIA II à 12 semaines. La poursuite du traitement jusqu'à 24 semaines permet une augmentation du nombre de patients répondeurs et montre l'existence de différents profils de réponse : les répondeurs rapides et les répondeurs lents (31,32).

3. Efficacité dans les UCI

Aucun essai clinique de grande envergure n'a été mené pour évaluer l'efficacité de l'omalizumab dans la prise en charge des urticaires inducibles. Les données disponibles reposent sur quelques essais de petites tailles, des études rétrospectives et des cas cliniques.

a. Dans l'urticaire au froid

Dans l'urticaire au froid, les premières données d'efficacité de l'OMZ viennent de cas cliniques et de petites séries de cas. La première observation décrite en 2006 (33) concernait une enfant de 12 ans, aux antécédents d'asthme et de rhinite allergique, présentant une UF histamino-résistante. Le traitement par omalizumab 375 mg toutes les 2 semaines permettait une résolution partielle de l'UF à 1 mois et complète à 5 mois ainsi qu'une amélioration de l'asthme et de la rhinite allergique. L'UF récidivait à l'arrêt du traitement (oubli de 2 injections). Actuellement 51 patients, âgés de 2 à 82 ans ont été rapportés dans la littérature (33–43), la posologie de l'OMZ était variable selon les observations et permettait dans la plupart des cas, une réduction voire une disparition complète des symptômes. Dans notre expérience, l'omalizumab peut permettre des réponses prolongées chez les patients présentant une UF, Le Moing et collaborateurs (35) rapportent 3 patients présentant une UF traités par OMZ 300 mg toutes les 2 semaines pour 4 injections puis interruption de traitement avec une durée

de réponse de 16, 4 et 1 mois. La reprise de l'omalizumab en dose unique de 300 mg en injection unique était efficace pour les 3 patients. Une seule étude randomisée versus placebo a été menée pour évaluer l'efficacité de l'omalizumab dans l'urticaire au froid (34). Il s'agissait d'un essai de phase 2, évaluant 31 patients répartis en 3 groupes : groupe placebo (n=12), omalizumab 150mg (n=10), omalizumab 300mg (n=9). Les patients recevaient une injection sous cutanée toutes les 4 semaines pour un total de 3 injections. A 10 semaines, le seuil critique de température déclenchant les symptômes était significativement plus bas dans les groupes omalizumab 150 et 300 mg, mesuré respectivement à -10.6°C ($\pm 2.4^{\circ}\text{C}$, $p=0.001$) et -10.4°C ($\pm 3.1^{\circ}\text{C}$, $p=0.013$) par rapport au placebo -0.3°C ($\pm 1.1^{\circ}\text{C}$). Quatre patients (40%) dans le groupe omalizumab 150 mg et 4 patients (44%) dans le groupe omalizumab 300 mg présentaient une réponse clinique complète à la semaine 10. La sévérité de l'UF n'était pas un facteur de moins bonne réponse au traitement dans cette étude. Cependant les effets étaient suspensifs et il n'y avait pas de différence entre les 3 groupes 6 semaines après la dernière injection. Aux vues de ces résultats, l'étude était arrêtée lors de l'analyse intermédiaire

b. Dans l'urticaire retardée à la pression

Vingt-six cas d'URP traités par OMZ ont été rapportés dans la littérature (44). La première observation était décrite en 2010 chez un patient de 39 ans traité par omalizumab 150 mg toutes les 2 semaines en raison d'une URP résistante aux traitements conventionnels et à l'azathioprine (45). Depuis d'autres observations ont montré une amélioration voire une régression complète des symptômes, le plus souvent avec une efficacité dans les jours suivant la première injection, seul un patient présentait une réponse tardive après 4 mois de traitement par OMZ (38–40,42,44,46–52). Cependant les récurrences lors des tentatives d'arrêt étaient constantes. Quatre cas

d'échec de l'OMZ dans le traitement de l'urticaire retardée à la pression ont été rapportés (40,42,47). Aucun essai clinique randomisé n'a évalué l'efficacité de l'omalizumab dans la prise en charge de ce type d'urticaire inducible.

c. Dans l'urticaire cholinergique

Vingt et une observations d'urticaires cholinergiques traitées par OMZ ont été rapportées dans la littérature (39,40,42,44,53–57). La première en 2008 concernait un patient de 25 ans traité efficacement par OMZ 300 mg toutes les 2 semaines (55). En tout, 17 observations rapportaient une efficacité de l'omalizumab à des posologies variables (allant de 150 mg/mois à 300 mg/2 semaines). Quatre observations rapportaient un échec de l'omalizumab (40,42,57). Un seul essai clinique a été mené pour évaluer l'OMZ dans l'Uchol. Il s'agissait d'un essai de phase 2 évaluant 24 malades traités par omalizumab 300 mg ou placebo toutes les 4 semaines pendant 16 semaines (NCT02012387). Les résultats de cette étude ne sont pas disponibles.

VI. Recommandations de prise en charge des urticaires chroniques

Les sociétés savantes européennes ont élaboré en 2000 des recommandations pour la prise en charge des urticaires chroniques (58). Ces recommandations sont enrichies et actualisées régulièrement et font maintenant l'objet d'un consensus mondial. Nous développerons les recommandations couvrant la période de notre étude.

A. Recommandations EAACI/GA²LEN/EDF/WAO de 2009

concernant la prise en charges des urticaires chroniques

En 2009 le traitement de première intention était les anti-histaminiques, avec majoration jusqu'à un facteur 4 puis adjonction d'un anti-leucotriène (montelukast) en cas d'échec ou d'efficacité insuffisante. Si ces traitements ne permettaient pas un contrôle satisfaisant de l'urticaire, la ciclosporine ou la dapsons pouvaient être proposées hors AMM, cependant le niveau de preuve concernant ces molécules étaient faibles (59). Les premières observations suggérant l'efficacité de l'OMZ dans l'UC ayant été rapportées, ce traitement pouvait également être proposé hors AMM après échec des traitements validés.

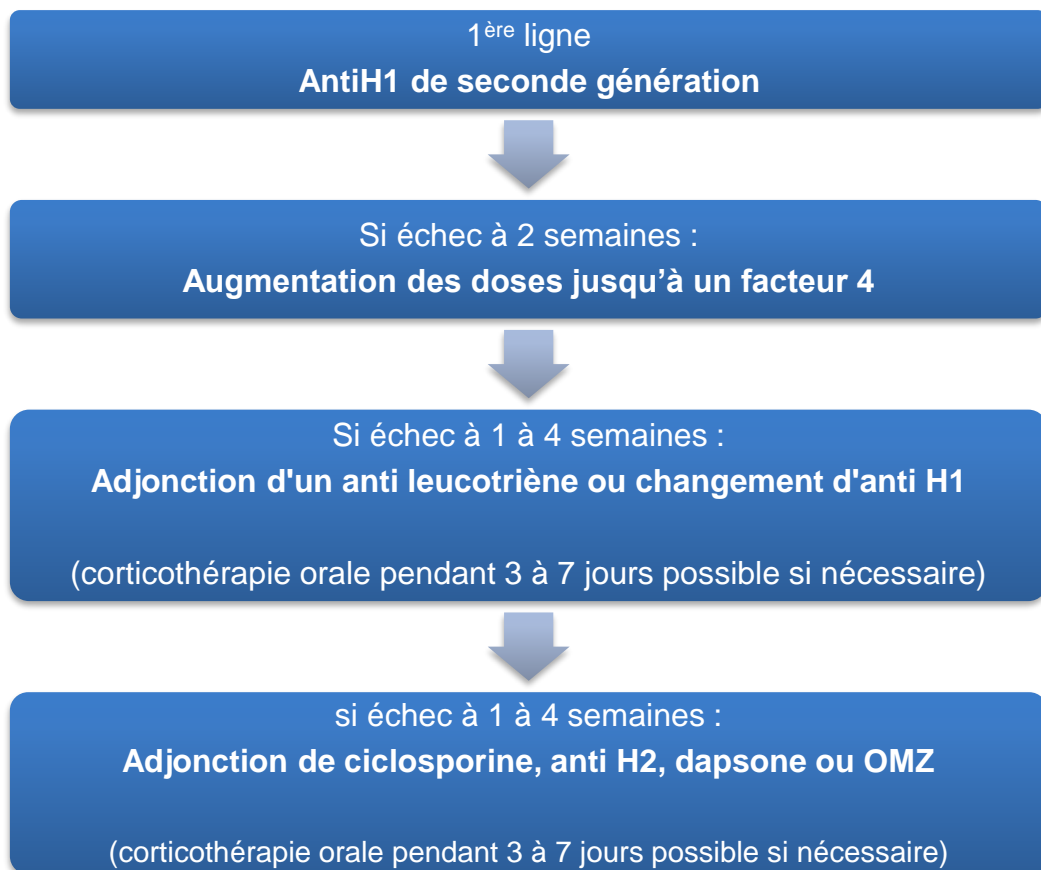


Figure 2. Recommandations EAACI/GA²LEN/EDF/WAO de 2009 concernant la prise en charges des urticaires chroniques (59)

B. Recommandations EAACI/GA²LEN/EDF/WAO de 2017 concernant la prise en charge des urticaires chroniques

L'omalizumab a obtenu l'AMM en 2014 dans la prise en charge de l'UCS et est maintenant recommandé en troisième ligne de traitement en cas d'échec des anti-histaminiques à posologie simple puis augmentée dans les UC spontanées et inducibles, bien que son utilisation dans les urticaires inducibles ne repose que sur des observations isolées ou des études rétrospectives (26).

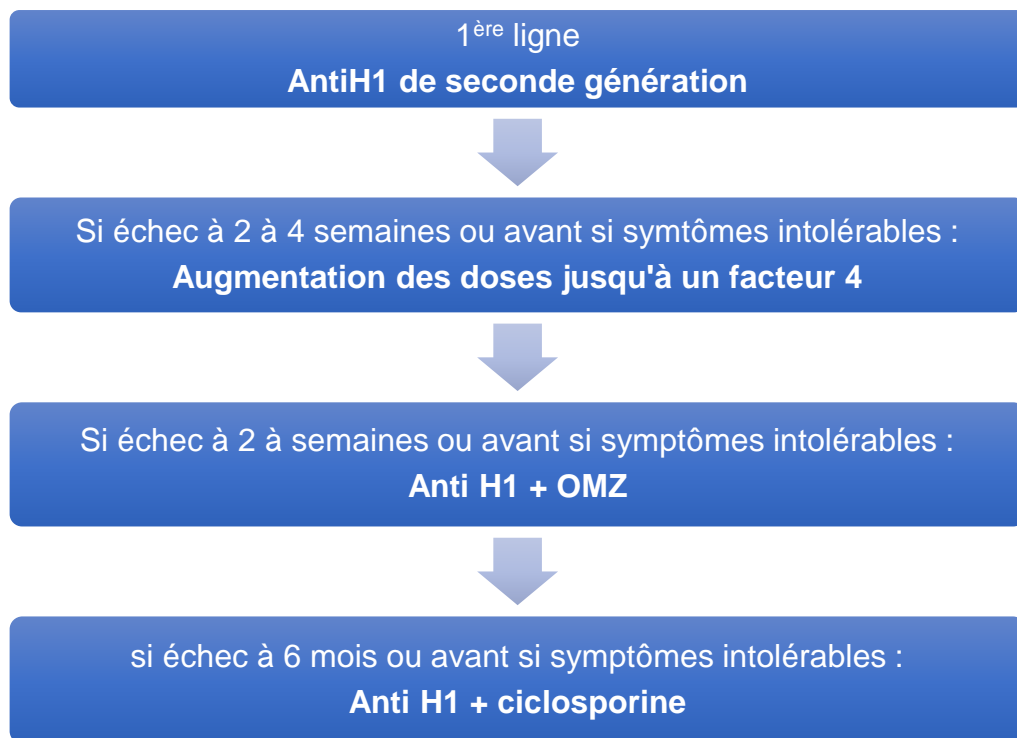


Figure 3. Recommandations EAACI/GA²LEN/EDF/WAO de 2017 concernant la prise en charge des urticaires chroniques (25)

VII. Rationnel et objectifs de l'étude

L'utilisation de l'omalizumab dans la prise en charge des urticaires chroniques inducibles histamino-résistantes fait maintenant partie des recommandations internationales. Cependant peu d'études sont disponibles concernant l'efficacité de l'OMZ dans les UCI et il n'existe pas schéma posologique validé.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'omalizumab en vraie vie dans la prise en charge des patients atteints d'urticaires inducibles histamino-résistantes, hors dermatographe, à la posologie « standard » de 300 mg toutes les 4 semaines.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité de l'OMZ en cas d'adaptation posologique (1), la survenue d'une éventuelle récurrence de l'urticaire en cas d'arrêt de l'OMZ et l'efficacité de celui-ci en cas de reprise (2) et de décrire la survenue d'éventuels effets indésirables de l'OMZ (3).

MATERIELS ET METHODES

I. Conception de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique au sein du service de dermatologie du CHRU de Lille.

II. Population

L'ensemble des patients pour lesquels le diagnostic d'urticaire, codé selon la CIM 10, était retenu, au sein du service de Dermatologie du CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier 2011 et le 1^{er} mars 2018 ont été screenés.

Les patients ayant bénéficié d'au moins une injection d'OMZ dans l'indication urticaire physique (hors dermographisme) ont été inclus. L'OMZ était prescrit hors AMM en cas d'urticaire inducible isolée ou dans le cadre de l'ATU (avant 2014) ou de l'AMM en cas d'UCS associée.

III. Aspects réglementaires

La législation française sur les études non interventionnelles et rétrospectives n'exige pas l'approbation du comité d'éthique pour l'utilisation des données anonymisées collectées lors de la prise en charge des patients, le Comité de

Protection des Personnes (CPP) a donc renoncé à l'approbation du comité d'éthique. Les données ont été anonymisées et respectent les exigences de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), organisme chargé d'assurer l'utilisation éthique des données collectées à des fins scientifiques en France. Une déclaration auprès de la CNIL a été faite pour cette étude. Les patients ont été informés du recueil des données via le livret d'accueil du CHRU de Lille.

IV. Recueil des données

A. Méthodes de recueil

Les données ont été recueillies par consultation du dossier médical informatisé (logiciel Sillage) et des dossiers médicaux physiques. L'ensemble des données recueillies étaient stockées de manière anonymisée.

B. Nature des données recueillies

- Caractéristiques démographiques (sexe, âge, date de naissance) ;
- Forme d'urticaire inducible
- Association ou non à une UCS
- Caractère profond (angioedème) et/ou superficiel de l'urticaire ;
- Antécédents personnels et familiaux de dysthyroïdie, d'atopie ou d'urticaire chronique
- Date de début des symptômes ;
- Traitements antérieurement reçus ;

- Traitements associés à l'OMZ, leur posologie et leur devenir (arrêt, poursuite ou diminution de dose) ;
- Délai entre 1^{ère} consultation au CHRU et début du traitement par OMZ ;
- Délai entre début des symptômes et début du traitement par OMZ ;
- Les différents schémas posologiques d'omalizumab, leur efficacité et leur devenir ;
- Score UAS et DLQI lorsqu'ils étaient disponibles ;

La réponse au traitement était évaluée de manière subjective par l'investigateur sur les données des courriers médicaux en l'absence de score dédiés aux UCI. L'urticaire était considérée comme :

- Contrôlée (RC) : absence d'urticaire ou manifestations minimales.
 - Partiellement contrôlée (RP) : persistance de symptômes d'urticaire mais moins fréquents qu'initialement et/ou moins intenses et amélioration de la qualité de vie
 - Non contrôlée
 - La survenue d'un effet de fin de dose était également recueillie
- Nécessité et motif d'arrêt du traitement
 - La récurrence des symptômes après arrêt de l'OMZ et son efficacité en cas de réintroduction ;
 - Traitements entrepris après l'arrêt de l'OMZ ;
 - Effets indésirables liés au traitement par OMZ ;
 - Date de dernière consultation au CHRU de Lille.

V. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'évaluation subjective de l'efficacité de l'OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines (urticaire contrôlée, partiellement contrôlée, non contrôlée, effet de fin de dose).

Les critères de jugement secondaires étaient l'efficacité de l'OMZ en cas d'adaptation posologique (1), la survenue d'une récurrence en cas d'arrêt du traitement et l'efficacité de celui-ci en cas de reprise (2) et la survenue d'éventuels effets indésirables de l'OMZ (3).

VI. Statistiques

L'analyse statistique était réalisée par l'équipe de biostatistique du CHRU de Lille et avec le logiciel XLSTAT 2018. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes entourées de leurs interquartiles. Les variables qualitatives sont présentées en effectifs et pourcentages.

RESULTATS

I. Population

A. Caractéristiques de la population

Entre janvier 2011 et mars 2018, 29 patients ont été traités par OMZ dans l'indication urticaires inducibles (hors dermographisme) : 14 UF, 9 URP et 6 UChol. Les patients présentant une URP ou une UChol présentaient tous une urticaire chronique spontanée associée, dont les symptômes étaient au second plan par rapport à la plainte rapportée concernant la part inducible de l'urticaire.

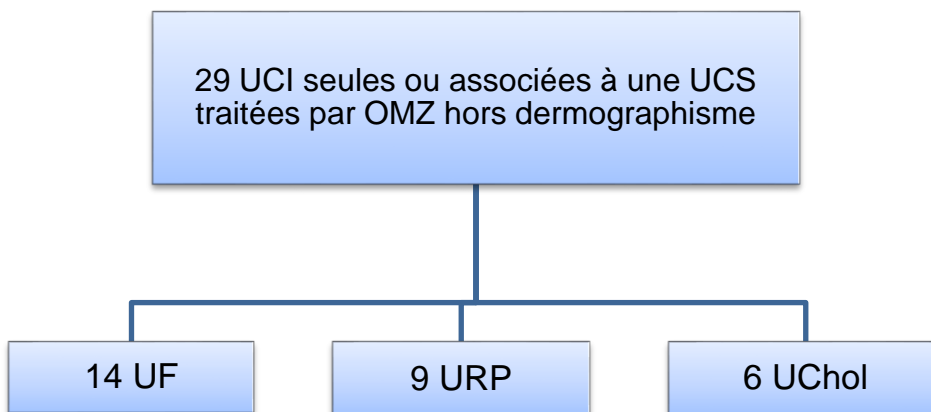


Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude

L'âge médian au début de l'urticaire chronique était de 22.7 ans (16.2-36.8). Il était de 20.6 ans (15.2-40.6) ans pour l'UF, 28.6 (27.4-34.1) pour l'URP et 16.3 (12.1-16.9) pour l'UChol. La durée médiane d'évolution de l'urticaire était de 3.6 ans (2.2-7.2) avant la première consultation thématique « urticaire » dans notre service. L'omalizumab était débuté 5.8 ans (3.6-8.8) après le début de l'urticaire, l'âge médian à l'instauration de l'OMZ était de 30.7 ans (20.5-45.4). Tous les patients avaient bénéficié d'un bilan biologique minimal à la recherche d'une pathologie associée ou d'une origine secondaire chez les patients présentant une urticaire au froid. Parmi les 14 patients présentant une UF, 6 (42.9%) avaient présenté des signes de gravité : 5 patients avaient présenté un « malaise » au cours d'une baignade en eau libre, 4 patients avaient présentés des signes respiratoires non détaillés dans les observations. A l'instauration de l'OMZ, le DLQI médian était de 9.5 (7-14), l'UAS médian le jour de la première injection était de 2 (0-4).

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le **tableau 3**.

Tableau 3. Caractéristiques des patients

	Tous n = 29	UF n = 14	URP n = 9	UChol n = 6
Sexe				
Hommes	11 (38)	5 (35.7)	4 (44.4)	2 (33.3)
Femmes	18 (62)	9 (64.3)	5 (55.6)	4 (66.7)
Age au début de l'UC*	22.7 (16.2-36.8)	20.6 (15.2-40.6)	28.6 (27.4-34.1)	16.3 (12.1-16.9)
Durée d'évolution avant consultation urticaire*	3.6 (2.2-7.2)	3.4 (1.8-8.2)	5 (3-6.3)	3.5 (2.6-14.1)
Age à l'instauration de l'OMZ*	30.7 (20.5-45.4)	27.7 (20.4-47.6)	36.5 (30-46.3)	19.7 (17.1-31.4)
Durée d'évolution de l'UC avant instauration de l'OMZ*	5.8 (3.6-8.8)	3.9 (3.6-8.8)	6.5 (5.7-7.2)	4.9 (4.5-14.5)
UCS associée	14 (48.2)	0	9 (100)	5 (83.3)
Localisation de l'UC				
Superficielle	28 (96.6)	14 (100)	9 (100)	6 (100)
Profonde	19 (65.5)	8 (57.1)	9 (100)	4 (66.7)
Antécédents personnels				
Atopie	14 (48.3)	6 (42.9)	5 (55.6)	3 (50)
Dysthyroïdie	1 (3.4)	1 (7.1)	0	0
Antécédents familiaux				
Atopie	11 (38)	6 (42.9)	2 (22.2)	3 (50)
Dysthyroïdie	1 (3.4)	0	0	1 (16.7)
Urticaire chronique	2 (6.9)	0	0	2 (33.3)
Réalisation de test de provocation				
Non	12 (41.4)	6 (42.9)	4 (44.5)	2 (33.3)
Tests positifs	15 (51.7)	8 (57.1)	3 (33.3)	4 (66.7)
Tests négatifs	2 (6.9)	0	2 (22.2)	0
DLQI*	9.5 (7-14)	8 (6.5-14)	11.5 (10-14)	9 (7-16)
UAS*	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)

*Les variables quantitatives sont exprimées par la médiane +/- IQR. Les variables qualitatives sont exprimées par l'effectif pondéré du pourcentage : n (%)

B. Traitements antérieurs

Le nombre médian de lignes thérapeutiques entreprises avant l'instauration de l'omalizumab était de 4 (3-5). Tous les patients avaient été traités par anti histaminiques à posologie simple puis augmentée selon les recommandations de la prise en charge des UC avant instauration de l'OMZ sauf en cas de mauvaise tolérance. Le nombre de lignes de traitement avant instauration de l'omalizumab était variable entre les patients du fait de la période choisie pour notre étude (traitement par omalizumab hors AMM dans l'indication « urticaire chronique spontanée » avant 2014) avec des valeurs extrêmes entre 2 et 8. Les traitements reçus sont détaillés dans le **tableau 4**.

Tableau 4. Traitements antérieurs à l'instauration de l'omalizumab

	Tous n = 29	UF n = 14	URP n = 9	UChol n = 6
Nombre de lignes de traitements	4 (3-5)	1.5 (1-3)	5 (2-5)	5 (3-5)
Anti H1 simple dose	29 (100)	14 (100)	9 (100)	6 (100)
Anti H1 4 fois dose	27 (93.1)	13 (92.9)	8 (88.9)	6 (100)
Colchicine	10 (34.5)	4 (28.6)	3 (33.3)	3 (50)
Méthotrexate	7 (24)	2 (14.3)	2 (22.2)	3 (50)
Dapsone	3 (10.3)	1 (7.1)	2 (22.2)	0
Salazopyrine	3 (10.3)	1 (7.1)	2 (22.2)	0
Corticothérapie	7 (24.1)	2 (14.3)	2 (22.2)	3 (50)
Ciclosporine	4 (13.8)	2 (14.3)	1 (11.1)	1 (16.7)
Antileucotriènes	21 (72.4)	12 (85.7)	5 (55.6)	4 (66.7)
Hydroxychloroquine	2 (6.9)	2 (14.3)	0	0
Kétotifène	13 (44.8)	5 (35.7)	5 (55.6)	3 (50)

*Les variables quantitatives sont exprimées médiane +/- IQR. Les variables qualitatives sont exprimées par l'effectif pondéré du pourcentage : n (%)

C. Caractéristiques du traitement par OMZ

L'omalizumab était débuté à des posologies variables selon les patients (injection unique, 300 mg toutes les 4 semaines ou 300 mg toutes les 2 semaines). La posologie était ensuite adaptée à l'efficacité de l'omalizumab et au délai de récurrence. Sept patients bénéficiaient initialement d'un traitement par injection unique d'OMZ (300 ou 150 mg), chez 17 patients l'OMZ était instauré à posologie de 300 mg toutes les 4 semaines et chez 4 patients à posologie de 300 mg toutes les 2 semaines. Le nombre médian de schémas thérapeutiques différents d'OMZ essayés par patient était de 2 (1-3). Le délai médian entre la première et la dernière injection d'OMZ était de 18.3 mois (6.9-30.5). Les données concernant le traitement par OMZ sont résumées dans le **tableau 5**.

Tableau 5. Caractéristiques du traitement par omalizumab

	Tous n = 29	UF n = 14	URP n = 9	UChol n = 6
Posologie initiale de l'OMZ				
-300 mg dose unique	7 (24.1)	6 (42.9)	1 (11.1)	0
-150 mg dose unique	1 (3.5)	0	0	1 (16.7)
-300 mg toutes les 4 semaines	17 (58.6)	5 (35.7)	7 (77.8)	5 (83.3)
-300 mg toutes les 2 semaines	4 (13.8)	3 (21.4)	1 (11.1)	0
Nombre de schémas posologiques essayés*	2 (1-3)	1.5 (1-3)	3 (2-4)	2 (2-2)
300 mg toutes les 4 semaines	24 (82.7)	9 (64.3)	9 (100)	6 (100)
Injection unique	12 (41.4)	9 (64.3)	2 (22.2)	1 (16.7)
300 mg toutes les 2 semaines	8 (27.6)	4 (28.5)	2 (22.2)	2 (33.3)
300 mg toutes les 3 semaines	4 (13.8)	1 (7.1)	1 (11.1)	2 (33.3)
300 mg toutes les 5 semaines	2 (6.9)	0	2 (22.2)	0

300 mg toutes les 6 semaines	9 (31)	2 (14.2)	7 (77.8)	0
300 mg toutes les 8 semaines	2 (6.9)	0	2 (22.2)	0
Tentative arrêt (hors injections uniques)	14 (48.3)	8 (57.1)	3 (33.3)	2 (33.3)

II. Efficacité de l'omalizumab

A. A la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines

Au sein de notre cohorte, 24 patients étaient traités par omalizumab à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines (9 UF, 9 URP, 6 UChol). La durée médiane de traitement était de 4.1 mois (3-7).

Parmi les 24 patients traités par OMZ 300mg/4semaines, 17 présentaient une réponse au traitement (12 urticaires contrôlées, 5 réponses partielles) soit un taux de réponse global de 70.8% (77.8% pour l'UF, 88.9% pour l'URP, 33.4% pour l'UChol). Six patients ne présentaient pas d'amélioration clinique, un patient n'était pas évaluable (perdu de vue).

L'OMZ était interrompu chez 5 patients pour inefficacité, chez 7 patients en réponse pour pause thérapeutique et chez 2 patients perdus de vue sans notion d'efficacité du traitement. La durée médiane de traitement avant arrêt était de 3 mois (2.7-3.7). Chez 2 patients la posologie était incrémentée pour manque d'efficacité ou effet de fin de dose, il s'agissait de 2 patients présentant une urticaire cholinergique. Chez 6 patients présentant une URP les injections étaient espacées en raison d'un bon contrôle de l'urticaire à 6 mois de traitement. Les principaux résultats à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines sont présentés dans le **tableau 6**.

Tableau 6. Traitement par omalizumab 300 mg toutes les 4 semaines

	Tous n = 24	UF n = 9	URP n = 9	UChol n = 6
Réponse n (%)				
-RC	12 (50)	5 (55.6)	6 (66.7)	1 (16.7)
-RP	5 (20.8)	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (16.7)
- UC Non contrôlée	6 (25)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (50)
-inconnue	1 (4.2)	0	0	1 (16.7)
Effet fin de dose	1 (4.2)	0	1 (11.1)	1 (16.7)
Devenir de l'OMZ n (%)				
-Arrêt	14 (58.4)	7 (77.8)	3 (33.3)	4 (66.7)
-incrémentation	2 (8.3)	0	0	2 (33.3)
-diminution	6 (25)	0	6 (66.7)	0
-toujours en cours sans modification	2 (8.3)	2 (22.2)	0	0
Perdus de vue n (%)	3 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (33.3)

B. Injections à la demande

Douze patients étaient traités par omalizumab en dose unique (9 UF, 2 URP, 1 UChol). Il s'agissait de l'instauration de l'omalizumab pour 8 patients, et du relai d'un traitement prescrit antérieurement à 300 mg toutes les 2 semaines (4 injections) pour 4 patients.

L'omalizumab était efficace chez 11 patients (9 réponses complètes, 2 réponses partielles). Une récurrence de l'urticaire était observée chez 10 des 11 patients (91%), le délai avant rechute variait de 42 à 400 jours. Le traitement par OMZ était repris chez 10 patients devant l'histamino-résistance de cette récurrence, à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines pour 3 patients, en schémas à la demande pour 7 patients.

Pour les 7 patients traités par une seconde injection d'omalizumab « à la demande », le traitement était efficace chez 6 patients ; 5 d'entre eux récidivaient dans un délai de 2 à 49 semaines. L'omalizumab était repris à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines chez 4 des 7 patients.

Une patiente poursuivait un traitement à la demande. Il s'agissait d'une patiente

de 73 ans présentant une urticaire au froid sévère, avec échec de 7 lignes de traitements antérieurs, traitée par OMZ initialement à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines pendant 2 mois puis par OMZ « à la demande ». La patiente présentait ensuite une récurrence annuelle hivernale histamino-résistante contrôlée par une injection d'omalizumab annuelle depuis septembre 2011, cette patiente est toujours contrôlée à ce jour.

C. A posologie augmentée (par rapport à l'AMM)

1. A la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines

Huit patients âgés de 15 à 66 ans étaient traités par OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines (4 UF, 2 URP, 2 UChol). Il s'agissait de l'introduction de l'OMZ pour 4 patients (3 UF, 1 URP) et d'une incrémentation de posologie chez 4 autres patients (1UF, 1URP, 2 UChol).

Le traitement était efficace chez tous les patients (6 réponses complètes et 2 réponses partielles). L'OMZ était suspendu chez 4 patients avec proposition de reprise en injection unique « à la demande », la posologie était diminuée chez 3 patients (espacement à 300 mg toutes les 3 ou 4 semaines). Le traitement était maintenu à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines chez un patient présentant une urticaire cholinergique.

2. A la posologie de 300 mg toutes les 3 semaines

Quatre patients étaient traités par OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 3 semaines (1 UF, 1 URP, 2 UChol). Il s'agissait pour 3 patients d'une incrémentation thérapeutique en raison d'un manque d'efficacité de l'omalizumab à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines et pour une patiente (UF) d'un espacement de dose

après schéma intensif à 300 mg tous les 15 jours. Une patiente (UF) présentait une réponse complète au traitement à cette posologie permettant un espacement de dose (300 / 4 semaines), un patient (UChol) présentait une réponse à 3 mois puis un échappement avec effet de fin de dose nécessitant une augmentation de posologie à 300 mg toutes les 2 semaines. Une patiente présentant une urticaire cholinergique ne répondait pas au traitement (l'OMZ était donc augmenté à 450mg toutes les 3 semaines), une patiente n'était pas évaluable (arrêt pour désir de grossesse).

D. Espacement de traitement

1. A la posologie de 300 mg toutes les 5 semaines

Deux patients de respectivement 39 et 64 ans présentant une URP associée à une UCS étaient traités à la posologie de 300 mg toutes les 5 semaines. A cette posologie, un patient était contrôlé et le traitement était espacé à toutes les 6 semaines après 9 mois de traitement. Le second patient présentait un effet de fin de dose motivant le retour à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines.

2. A la posologie de 300 mg toutes les 6 semaines

Neufs patients étaient traités à la posologie de 300 mg toutes les 6 semaines (2 UF, 7 URP) en raison d'une bonne réponse à la posologie standard de 300 mg toutes les 4 semaines.

Concernant les patients présentant une UF, à cette posologie un patient présentait un effet de fin de dose avec réapparition des lésions d'urticaire à 4 semaines de l'injection avec un retentissement important sur la qualité de vie (DLQI 10) motivant le retour à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines. Le second patient était contrôlé à la posologie de 300 mg toutes les 6 semaines et le traitement était poursuivi à même posologie.

Cinq des 7 patients présentant une URP récidivaient avec effet de fin de dose 4 à 5 semaines après l'injection, l'UCS récidivait en fin de dose chez 3 de ces patients. Les injections d'OMZ étaient donc rapprochées à 300 mg toutes les 4 semaines pour 2 patients et à toutes les 5 semaines pour 3 patients. Deux patients (28%) étaient contrôlés à la posologie de 300 mg toutes les 6 semaines et le traitement était espacé à toutes les 8 semaines après 3 mois.

3. A la posologie de 300 mg toutes les 8 semaines

Deux patients étaient traités par OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 8 semaines. Il s'agissait de 2 patients de 45 ans présentant une URP associée à une UCS évoluant depuis respectivement 12 et 18 ans contrôlée par OMZ à 300 mg toutes les 4 puis toutes les 6 semaines. A la posologie de 300 mg toutes les 8 semaines l'urticaire était contrôlée chez ces 2 patients et le traitement par OMZ était espacé à 300 mg toutes les 10 et 9 semaines après respectivement 16 et 8 mois.

III. Tentative d'arrêt et efficacité en cas de reprise de l'omalizumab

Le traitement par OMZ était arrêté chez 14 patients hors patients traités « à la demande » : 8 UF, 3 URP, 3 UChol. Certains patients étaient traités par « cycles » d'omalizumab (introduction-arrêt-reprise), ainsi pour 14 patients, 22 arrêts de traitements étaient enregistrés. La durée médiane de traitement avant arrêt était de 3 mois (2.7-5.3). Les motifs d'arrêt étaient : une pause thérapeutique devant une réponse jugée satisfaisante dans 13 cas, un manque d'efficacité dans 5 cas, patient perdu de vue dans 2 cas et arrêt de traitement pour désir de grossesse pour 2

patientes.

Parmi ces 22 arrêts de traitement 13 étaient réalisés pour pause thérapeutique devant une réponse satisfaisante de l'urticaire après un traitement de 3 mois (2-5.3). Tous les patients récidivaient dans un délai médian de 3.1 mois (2.8-3.9) (3 données manquantes). L'OMZ était repris dans 12 cas (10 UF, 2 URP) dans un délai médian de 5.2 mois (4.4-8.5) après la dernière injection : 5 cas en injections uniques, 6 cas à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines et 1 cas à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines. L'OMZ était efficace à la reprise dans 11 cas (10 réponses complètes, 1 réponse partielle). Il n'était pas repris chez une patiente présentant une UChol devant une réponse satisfaisante aux anti-histaminiques lors de la récurrence.

L'OMZ était arrêté chez 5 patients (2 UF, 2 URP, 1 UChol) pour manque d'efficacité à 3 mois. Parmi ces 5 patients 3 (1 UF, 1 URP, 1 UChol) bénéficiaient de la reprise de l'OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines pour 2 patients et à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines pour un patient. L'OMZ était efficace chez ces 3 patients lors de la réintroduction et on observait une réponse complète de l'urticaire.

À la fin de l'étude, 17 patients étaient toujours traités par OMZ, 3 patients avaient arrêté le traitement pour urticaire non contrôlée, 1 patient avait arrêté le traitement suite à un problème d'AMM, 2 étaient perdus de vue, 2 patientes avaient arrêté le traitement pour désir de grossesse, 4 patients étaient contrôlés aux dernières nouvelles (une UF bénéficiant d'injections d'OMZ itératives tous les ans, 2 patients pour lesquels le suivi dans le service était arrêté après traitement par omalizumab « à la demande », une patiente présentant une urticaire cholinergique récidivant à l'arrêt de l'omalizumab 300 mg toutes les 4 semaines mais contrôlée par les anti H1). Les

traitements prescrits en relais de l'OMZ étaient des anti-histaminiques chez 8 patients (en association à un anti leucotriènes pour une patiente), du méthotrexate chez un patient et de la colchicine chez un patient.

IV. Tolérance

Sept patients (24%) ont présenté des effets indésirables du traitement. Il s'agissait d'effets indésirables non sévères et aucun n'était responsable de l'arrêt du traitement. Cinq patients (17.2%) ont présenté une réaction au site d'injection, un patient des céphalées, un patient des céphalées associées à une asthénie et des nausées. Ce dernier patient était traité par OMZ à posologie augmentée (300 mg toutes les 2 semaines).

DISCUSSION

I. Données d'efficacité

Nous rapportons une cohorte de 29 patients présentant une urticaire inducible histamino-résistante traités par omalizumab : 14 urticaires au froid, 9 urticaires retardées à la pression associées à une UCS et 6 urticaires cholinergiques associées à une UCS. Le traitement par OMZ 300 mg toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM dans l'urticaire chronique spontanée) permettait une réponse chez 17 des 24 patients traités à cette posologie soit un taux de réponse de 70.8% et 50% de réponse complète (12 patients). Ces données suggèrent une bonne efficacité de l'OMZ dans les UCI. Dans l'UCS, les études ASTERIA I et II retrouvaient des taux de réponses à 12 semaines de respectivement de 52 et 66 %.

Dans l'étude de phase 4 XTEND-CIU (31) évaluant 205 patients atteints d'UCS sévère histamino-résistante traités par OMZ 300 mg toutes les 4 semaines, 58.8% des patients répondaient au traitement (dont 36,8% de RC) à 12 semaines de traitement, à 24 semaines 73% des patients étaient répondeurs dont 54% étaient en réponse complète.

L'étude de vraie vie de Labrador-Horrillo et ses collaborateurs (60) évaluait rétrospectivement 110 patients présentant une UCS associée ou non à une UCI (39 patients présentant un dermographisme ou URP). Cette étude retrouvait un taux de réponse de 93%, dont 81.8% de réponses complètes, sans différence observée chez les patients présentant une UCI associée. Cependant, dans cette étude, la posologie

de l'OMZ était variable selon les centres (150 à 300 mg toutes les 2 à 4 semaines) et l'évaluation de la réponse était subjective (pas de score de sévérité).

Dans l'étude de vraie vie de Metz et ses collaborateurs (42) évaluant 51 patients (30 UCS et 34 UCI) traités par OMZ selon différents schémas posologiques les taux de réponse étaient similaires avec des taux de réponse à respectivement 93% et 82% dont respectivement 83% et 70% de réponses complètes.

Dans notre étude, 7 (77.8%) patients atteints d'UF présentaient une réponse à l'OMZ 300 mg toutes les 4 semaines dont 5 (55.6%) réponses complètes, 2 patients (22.2) ne présentaient pas de réponse au traitement. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude randomisée de Metz et ses collaborateurs (34) évaluant l'efficacité de l'omalizumab 300 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines versus placebo. Cette étude suggérait une efficacité similaire dans les 2 bras de traitements par OMZ.

Dans l'étude canadienne de Sussman et ses collaborateurs (43) l'OMZ à la posologie de 150 mg toutes les 4 semaines permettait un contrôle complet des 6 patients traités pour une UF. Aucun patient de notre cohorte n'a été traité à cette posologie.

Dans notre cohorte, 8 patients (88.9%) présentant une URP répondaient à l'omalizumab à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines dont 6 réponses complètes (66.7%). Les données de la littérature montrent des taux de réponse similaires chez des patients traités par OMZ, cependant à des posologies variables (44). Chez nos patients traités pour une URP, la réponse clinique concernait à la fois l'urticaire physique et la composante spontanée associée.

Deux patients (33.3%) présentant une UChol répondaient au traitement par OMZ

300 mg toutes les 4 semaines dès l'instauration de celui-ci (1 réponse complète) et 3 patients ne présentaient pas d'amélioration clinique après une durée médiane de traitement de 3 mois. Ce résultat est décevant, cependant, pour les patients non répondeurs, une augmentation de dose ou une reprise de l'OMZ à 300 mg toutes les 4 semaines après un arrêt initial permettait finalement d'obtenir une réponse chez 3 des 4 patients pour lesquels le traitement était repris ou intensifié. L'urticaire cholinergique semble donc être l'UCI la plus difficile à contrôler d'après nos données, nécessitant fréquemment une incrémentation de l'OMZ.

II. Arrêts et reprises

Dans notre étude un arrêt de l'OMZ pour réponse clinique satisfaisante était entrepris dans 13 cas après une durée de traitement médiane de 3 mois (2-5.3) (hors patients traités par injections « à la demande »). Tous les patients récidivaient à dans un délai médian de 3 mois et l'OMZ était repris dans 12 cas permettant une réponse satisfaisante dans 11 cas.

A la fin de l'étude, toutes posologies confondues, 4 patients avaient arrêté le traitement et étaient contrôlés (une UF bénéficiant d'injections d'OMZ itératives tous les ans, 2 patients pour lesquels le suivi dans le service était arrêté après traitement par omalizumab « à la demande », et une patiente présentant une urticaire cholinergique récidivant à l'arrêt de l'omalizumab 300 mg toutes les 4 semaines mais contrôlée par les anti-H1).

Les données des essais cliniques (28–30) montrent une récurrence fréquente de l'UC dans les semaines suivant l'arrêt de l'OMZ. Les études de vraie vie confirment ce phénomène, avec cependant une réponse quasi constante en cas de reprise de l'OMZ.

Dans l'étude de rétrospective de Metz (39) 25 patients présentant une UCS et/ou une UCI ont été retraités par OMZ après une récurrence de l'UC dans les 2 à 8 semaines suivant la dernière injection d'OMZ (arrêt initial pour réponse complète) sauf 2 patients qui récidivaient à 4 et 7 mois (1 UCS associée à une URP et une UCS seule). L'omalizumab était efficace dès la première injection pour tous les patients lors de la reprise. Les posologies d'OMZ n'étaient pas précisées dans cette étude.

Concernant les patients atteints d'UCS, Türk et ses collaborateurs (61) rapportent les données d'une étude rétrospective concernant 25 patients présentant une UCS traités par OMZ 300 mg toutes les 4 semaines. Une réponse complète ou partielle était observée chez 23 patients et un arrêt de l'omalizumab était effectué chez 18 d'entre eux. L'UC récidivait chez 11 patients, et l'OMZ était repris chez 10 d'entre eux permettant une réponse complète chez 5 patients et une réponse partielle chez 5 patients, la durée du suivi après arrêt de l'OMZ n'était pas connue.

Dans l'étude de Ke et ses collaborateurs (62), parmi 298 patients traités par OMZ aux Etats-Unis pour une UC un arrêt de traitement était réalisé chez 98 patients. Le traitement était repris dans 28.6% des cas dans l'année suivant l'arrêt initial de l'OMZ après une durée moyenne d'arrêt de traitement de 328 jours (301-356). Le nombre de patients présentant une récurrence, le délai de récurrence et les thérapeutiques prescrites le cas échéant n'étaient pas précisées dans cette étude.

Une étude prospective italienne (63) a été menée pour évaluer d'efficacité de l'OMZ à la posologie de 150 mg par mois en cas de rechute après arrêt de l'omalizumab pour réponse complète (300 mg toutes les 4 semaines pendant 6 mois). Quatorze patients présentant une UCS ont été inclus dans cette étude. Sept patients (50%) présentaient une réponse à l'OMZ lors de la reprise à la posologie de 150 mg toutes les 4 semaines, 7 patients ne répondaient pas au traitement.

Chez 5 de nos patients le traitement été arrêté pour manque d'efficacité à 3

mois. La reprise de l'OMZ pour 3 d'entre eux (1 UF, 1 URP, 1UChol) permettait une réponse satisfaisante après 3 mois de traitement. Une reprise de l'OMZ est donc à envisager en cas de récurrence d'une UC histamino-résistante chez les patients ayant présenté une bonne réponse à un traitement par OMZ, arrêté pour réponse complète ou en cas d'impasse thérapeutique chez les patients non répondeurs lors d'un premier traitement par OMZ.

III. Adaptation de dose

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant l'adaptation de dose de l'omalizumab à la réponse clinique observée chez les patients présentant une UCI. Concernant les patients présentant une UCS, aucun essai clinique n'a été mené afin de déterminer un schéma d'intensification ou d'allègement de l'OMZ en fonction de la réponse clinique (manque d'efficacité ou bonne réponse). Les seules données disponibles sont celles des essais cliniques, pour lesquels différentes doses étaient étudiées à l'initiation de l'OMZ (64), et les données de quelques études rétrospectives.

L'étude XTEND-CIU (31) montre la possibilité de réponses retardées à l'OMZ, en effet le taux de réponse était de 58.8% à 12 semaines et 73% à 24 semaines. Ces données et celles des études ASTERIA I, II et GLACIAL montrent qu'il existe différents profils de réponse à l'OMZ : les répondeurs rapides (réponses inférieures à 4 semaines de traitement) et les répondeurs lents (plus de 3 mois de traitement). Dans ces études 58% des patients ne présentant pas une réponse satisfaisante à 12 semaines répondaient au traitement entre les semaines 13 et 24 (32). La poursuite du traitement à 300 mg toutes les 4 semaines en l'absence de réponse à 12 semaines

peut donc s'avérer utile.

Concernant l'incrémentation de posologie, dans notre étude, la dose de 300 mg toutes les 2 semaines permettait un contrôle de tous les patients traités à cette dose (réponse partielle ou complète des 8 patients). Cette augmentation était généralement transitoire avant tentative d'espacement de doses (à 300 mg toutes les 3 à 4 semaines) ou d'arrêt. Dans l'étude rétrospective de Kocatürk et ses collaborateurs (65) 172 patients présentaient une UCS traitée par OMZ, répartis dans 2 centres (92 patients à Istanbul et 80 patients à Barcelone). Le contrôle de l'urticaire était défini par un score UCT \geq 12. L'urticaire était contrôlée chez 82.6% des patients suivis à Istanbul et 48.8% des patients suivis à Barcelone traités par OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines. Une intensification de traitement était réalisée chez 39 patients (11 à Istanbul et 28 à Barcelone). La posologie de 450 mg toutes les 4 semaines permettait un contrôle chez 13 des 17 patients espagnols traités à cette posologie soit 76% de répondeurs. La posologie de 600 mg par mois (300 mg toutes les 2 semaines ou 600 mg toutes les 4 semaines selon le centre prescripteur) permettait une réponse chez 13 des 22 patients traités à cette posologie (59%).

Dans notre cohorte une tentative d'espacement de dose pouvait être proposée en cas de contrôle satisfaisant de l'urticaire avec cependant un taux de récurrence important avec effet de fin de dose. La poursuite de l'espacement était cependant possible chez 2 des 7 patients présentant une URP traités par OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 6 semaines. Dans l'étude de vraie vie de Ensina et ses collaborateurs (66) parmi les 47 patients présentant une UCS traités par OMZ 300 mg toutes les 4 semaines, 22 présentaient une réponse complète et 4 une réponse partielle. Une diminution de posologie à 150 mg toutes les 4 semaines était réalisée

chez 8 patients en réponse complète à 6 mois. Parmi eux, 4 patients (50%) maintenaient leur réponse.

Aucune étude n'a étudié la diminution de dose chez les patients atteints d'UF. Cependant l'étude randomisée de Metz et ses collaborateurs (34) suggère une réponse similaire des patients atteints d'UF traités par OMZ à 150 mg ou 300 mg toutes les 4 semaines, une diminution de dose pourrait donc être envisagée en cas de bonne réponse à 300 mg toutes les 4 semaines.

Giménez et ses collaborateurs (67) proposent un guide de prise en charge selon la réponse clinique à l'OMZ instauré à 300 mg toutes les 4 semaines. Il s'agit d'un consensus d'experts espagnols, cependant aucunes recommandations des experts internationaux (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) n'ont été établies à ce jour. Dans ces recommandations, la réponse à l'OMZ est évaluée sur le score UAS7. Giménez propose un algorithme en fonction de la réponse clinique (pas de réponse, réponse partielle, bonne réponse, réponse complète). L'incrémentation ou la décroissance du traitement par OMZ en modifiant la dose reçue sans jouer sur l'intervalle entre les injections est privilégiée dans ces recommandations sauf pour les patients présentant un effet de fin de dose.

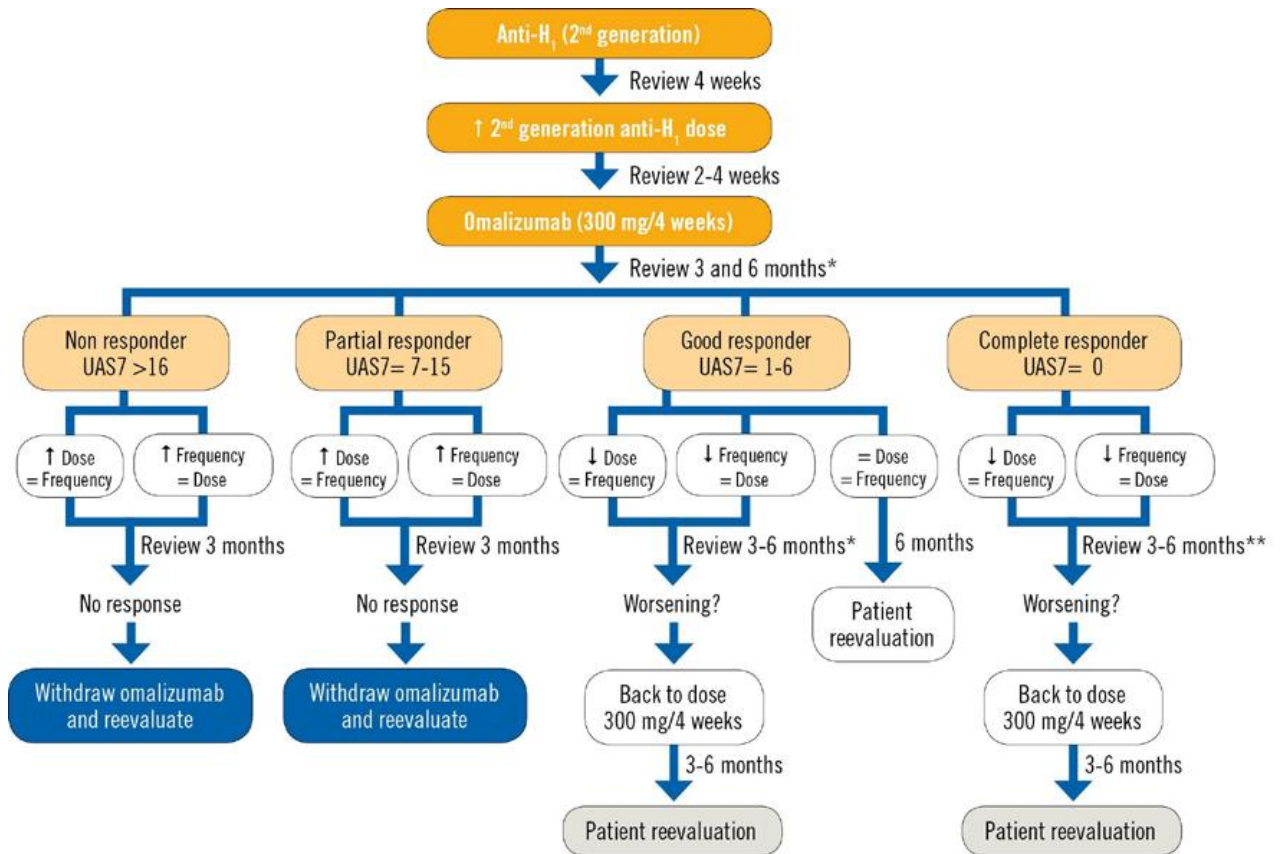


Figure 5. Proposition d’adaptation du traitement par OMZ en fonction de la réponse clinique selon Giménez et collaborateurs (67)

IV. Traitement séquentiel dans l’urticaire au froid

Devant l’efficacité rapide et quasi constante de l’omalizumab en cas de reprise après un arrêt du traitement, la possibilité d’un traitement séquentiel « à la demande » pourrait être envisagée chez certains patients, notamment en cas d’urticaire au froid (par exemple traitement en période hivernale ou avant départ en vacances lors d’activités de baignade prévues). C’est le cas d’une de nos patientes, qui est traitée depuis 2011 par une injection hivernale de 300 mg d’omalizumab et pour qui ce schéma posologique permet un contrôle satisfaisant des symptômes depuis

maintenant 7 ans (après un traitement initial en 2011 à 300 mg toutes les 2 semaines pendant 2 mois soit 4 injections, 11 injections d'OMZ réalisées au total). En effet les données concernant l'OMZ en cas d'arrêt puis reprise sont en faveur d'une bonne réponse à la réintroduction et donc de l'absence d'argument à ce jour pour une auto-immunité anti-médicament. Ces données permettent de proposer ce type de traitement « à la demande » sans risque de perte d'efficacité. De plus le traitement séquentiel a un intérêt médico-économique.

V. Tolérance

Dans notre étude, 7 patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, il s'agissait principalement de réactions au site d'injection. La posologie de l'OMZ était diminuée chez une patiente présentant asthénie, nausées et céphalées sous OMZ 300 mg toutes les 2 semaines alors que la tolérance à 300 mg toutes les 4 semaines était excellente chez cette patiente. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable sévère n'a été relevé dans notre cohorte, ce qui confirme la bonne tolérance de la molécule comme rapporté dans la littérature.

En effet parmi les 975 patients des études ASTERIA I et II et GLACIAL, 412 ont été traités par OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines. Les principaux effets secondaires enregistrés étaient des infections des voies aériennes supérieures chez 19 patients (5.7%), des céphalées chez 25 patients (6.1%), des arthralgies chez 12 patients (2.9%) et des réactions au point d'injection chez 11 patients (2.7%). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'évènements indésirables rapportés chez les patients traités par OMZ par rapport au placebo dans la méta-analyse de Zhao, confirmant la bonne tolérance du traitement (64).

VI. Aspects médico-économiques

L'omalizumab est un médicament onéreux (408,53 euros la seringue de 150 mg, injections réalisées par une IDE, consultations de suivi...) à prescription initiale hospitalière. Son coût limite son utilisation dans de nombreux pays où le traitement est à la charge du patient.

En France l'omalizumab est remboursé à 65% par la CPAM. Dans d'autres pays européens comme l'Italie son remboursement a été limité. En effet L'agence médicale italienne (AIFA : Agenzia Italiana del Farmaco) a établi que pour les patients présentant une UCS l'omalizumab peut être administré à la dose de 300 mg par mois pendant 6 mois, avec la possibilité de reprendre le traitement pour 5 mois supplémentaires en cas de rechute après un arrêt de 2 mois ou plus. Après cette période le traitement n'est plus remboursé par le Service national de santé. L'intérêt de déterminer des schémas de traitement adaptés aux patients, notamment en cas de bonne réponse (décroissance voire arrêt de traitement ou traitement séquentiel) est donc également nécessaire d'un point de vue médico-économique.

VII. Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude est qu'elle évalue l'efficacité de l'OMZ en vraie vie dans 3 types d'UCI à la posologie usuelle de 300 mg toutes les 4 semaines et selon divers schémas d'intensification ou de diminution de dose en fonction de la réponse des patients. Peu de données sont disponibles concernant l'OMZ dans les UCI et les posologies utilisées sont très variables selon les études.

Les principales limites de notre étude sont son caractère rétrospectif, son faible

effectif et la définition subjective de la réponse à l'OMZ. Cependant aucun score de sévérité n'est validé pour évaluer les UCI hormis l'UCT dont la validation (en 2014) et dont l'utilisation en pratique courante est ultérieure au début de notre étude. De plus l'UCT est un score de contrôle alors que la plupart des scores utilisés dans les études sont des scores de sévérité (ISS, UAS 7). La répétition des tests de provocation des UCI et des tests standardisés (test de seuil) est la méthode la plus fiable pour évaluer la réponse des UCI aux traitements, il s'agit de la méthode utilisée dans les essais cliniques. Cependant ces tests sont peu réalisés en pratique courante : les tests de provocation ne sont actuellement réalisés qu'au diagnostic dans notre pratique au CHRU de Lille.

CONCLUSION

Notre étude montre l'efficacité de l'omalizumab dans la prise en charge des urticaires inductibles (urticaire au froid, retardée à la pression et cholinergique) avec un taux de réponse de 70.8% et 50% de réponses satisfaisantes à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines. Ces taux de réponses sont proches de ceux observés dans les études ASTERIA et GLACIAL mais inférieurs à ceux rapportés en vraie vie dans l'UCS. En cas d'efficacité insuffisante de l'OMZ à 300 mg toutes les 4 semaines, une augmentation de posologie à 300 mg toutes les 2 semaines peut être proposée. Les récurrences à l'arrêt du traitement sont quasi constantes et comme rapporté dans la littérature, l'efficacité de l'OMZ en cas de reprise reste satisfaisante. Une tentative d'espacement progressif des injections ou de diminution de dose semble être préférable à un arrêt brutal avec réévaluation dans les 3 à 6 mois.

Des études prospectives complémentaires sont nécessaires afin de proposer une attitude consensuelle adaptée au profil de réponse à l'OMZ des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy*.1997;52(5):504-13.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*.2014;69(7):868-87.
3. Staumont-Sallé D, Piette F, Delaporte E. [Etiological diagnosis and treatment of chronic urticaria]. *Rev Med Interne*.2003;24(1):34-44.
4. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*.2018;6(4):1119-30.
5. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*.2018;282(1):232-47.
6. Buss Y-L, Sticherling M. Cold urticaria; disease course and outcome--an investigation of 85 patients before and after therapy. *Br J Dermatol*.2005;153(2):440-1.
7. 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;75(5):918-924.e2.
8. Alangari AA, Twarog FJ, Shih M-C, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics*.2004;113(4):e313-317.
9. Mezoued L, Raison-Peyron N, Dereure O, Guillot B, Du-Thanh A. Analyse descriptive monocentrique de 135 patients atteints d'urticaire au froid. *Rev Fr Allergol*. 2018;58(3):240.
10. Hochstadter EF, Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management. *BMJ Case Rep* 2013
11. Du Thanh A. [Inducible urticaria and chronic spontaneous urticaria]. *Ann*

Dermatol Venereol.2014;141 Suppl 3:S570-579.

12. Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.*2012;12(4):281-7.
13. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol.*1988;18(6):1289-98.
14. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.*1997;136(2):197-201.
15. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp M-M, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.*2015;115(4):306-11.
16. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.*2008;63(6):777-80.
17. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.*2009;64(12):1715-21.
18. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.*2004;93(2):142-6.
19. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.*2014;133(5):1365-72, 1372.e1-6.
20. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy.*2005;60(8):1073-8.
21. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1) -antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.*2012;166(5):1095-9.
22. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a

- randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.*2009;123(3):672-9.
23. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther.*2009;22 Suppl 1:S22-26.
24. Zuberbier T, Münzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatol Basel Switz.* 1996;193(4):324-7.
25. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol.*1995;75(2):147-9.
26. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.*2018;73(7):1393-414.
27. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* avr 2017;72(4):519-33.
28. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.*2013;368(10):924-35.
29. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.*2015;135(1):67-75.
30. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.*2013;132(1):101-9.
31. Casale TB, Win PH, Bernstein JA, Rosén K, Holden M, Iqbal A, et al. Omalizumab response in patients with chronic idiopathic urticaria: Insights from the XTEND-CIU study. *J Am Acad Dermatol.*2018;78(4):793-5.
32. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.*2016;137(2):474-81.
33. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.*2006;117(6):1415-8.

34. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*.2017;140(3):864-867.e5.
35. Le Moing A, Bécourt C, Pape E, Dejobert Y, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Effective treatment of idiopathic chronic cold urticaria with omalizumab: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*.2013;69(2):e99-101.
36. Brodská P, Schmid-Grendelmeier P. Treatment of severe cold contact urticaria with omalizumab: case reports. *Case Rep Dermatol*.2012;4(3):275-80.
37. Alba Marín JC, Martorell Aragones A, Satorre Viejo P, Gastaldo Simeon E. Treatment of Severe Cold-Induced Urticaria in a Child With Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):303-4.
38. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(2):177-80.
39. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*.2014;150(3):288-90.
40. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*.2016;175(2):404-6.
41. Kitsioulis NA, Xepapadaki P, Kostoudi S, Manousakis E, Douladiris N, Papadopoulos NG. Omalizumab in pediatric cold contact urticaria: warm blanket for a cold bath? *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(7):752-5.
42. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*.2014;73(1):57-62.
43. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay R-M, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*.2014;112(2):170-4.
44. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*.2018;141(2):638-49.
45. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure

urticaria: a case report. *Allergy*.2010;65(1):138-9.

46. Geller M. Successful treatment of occupational delayed pressure urticaria and angioedema with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*.2016;116(1):81-2.

47. Kasperska-Zajac A, Jarzab J, Żerdzińska A, Bąk K, Grzanka A. Effective treatment of different phenotypes of chronic urticaria with omalizumab: Case reports and review of literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*.2016;29(2):320-8.

48. Müller S, Rafei-Shamsabadi D, Technau-Hafsi K, Renzel S, Jakob T. Bullous Delayed Pressure Urticaria Responding to Omalizumab. *Acta Derm Venereol*.2016;96(3):416-7.

49. Quintero OP, Arrondo AP, Veleiro B. Rapid response to omalizumab in 3 cases of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*.2017;5(1):179-80.

50. Rodríguez-Rodríguez M, Antolin-Amerigo D, Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González MJ, Alvarez-Mon M. Successful treatment of severe delayed pressure angio-oedema with omalizumab. *Allergol Immunopathol (Madr)*.2014;42(1):78-80.

51. Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, Jafarian F, Maurer M, Ben-Shoshan M. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*.2015;26(6):585-8.

52. Vieira Dos Santos R, Locks Bidese B, Rabello de Souza J, Maurer M. Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic urticaria. *Br J Dermatol*.2014;170(2):469-71.

53. Koumaki D, Seaton ED. Successful treatment of refractory cholinergic urticaria with omalizumab. *Int J Dermatol*.2018;57(1):114.

54. Kutlu A, Tanoglu A, Ozturk S. Healing effects of omalizumab in a patient with cholinergic urticaria associated severe dyspeptic complaints. *Chin Med J* 2015;128(11):1559-60.

55. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63(2):247-9.

56. Otto HF, Calabria CW. A case of severe refractory chronic urticaria: a novel method for evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc*.2009;30(3):333-7.

57. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):e127-129.

58. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl G, Henz BM. Management of

- urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001;6(2):128-31.
59. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2009;64(10):1427-43.
60. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther.*2013;13(9):1225-8.
61. Türk M, Yılmaz İ, Bahçecioğlu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.*2018;67(1):85-9.
62. Ke X, Kavati A, Wertz D, Huang Q, Wang L, Willey VJ, et al. Real-World Characteristics and Treatment Patterns in Patients with Urticaria Initiating Omalizumab in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.*2018;24(7):598-606.
63. Asero R. Efficacy of omalizumab 150 mg/month as a maintenance dose in patients with severe chronic spontaneous urticaria showing a prompt and complete response to the drug. *Allergy.*2018;
64. Zhao Z-T, Ji C-M, Yu W-J, Meng L, Hawro T, Wei J-F, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742-1750.e4.
65. Kocatürk E, Deza G, Kızıldağ K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing for Better Disease Control in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;1-5.
66. Ensina LF, Valle SOR, Juliani AP, Galeane M, Vieira dos Santos R, Arruda LK, et al. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A Brazilian Real-Life Experience. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(2):121-4.
67. Giménez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, Jáuregui Presa I, Labrador-Horrillo M, Miquel Miquel FJ, et al. Therapeutic strategy according to the differing patient response profiles to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.*2018;0.

ANNEXES

Annexe 1 : Diagnostics différentiels d'après Zuberbier (2)

Table 3 Diseases related to urticaria for historical reasons and syndromes that present with hives and/or angioedema

-
- Maculopapular cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa)
 - Urticarial vasculitis
 - Bradykinin-mediated angioedema (e.g., HAE)
 - Exercise-induced anaphylaxis
 - Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS; urticarial rash, recurrent fever attacks, arthralgia or arthritis, eye inflammation, fatigue and headaches), that is, familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle–Wells syndrome (MWS), or neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID).
 - Schnitzler's syndrome (recurrent urticarial rash and monoclonal gammopathy, recurrent fever attacks, bone and muscle pain, arthralgia or arthritis and lymphadenopathy)
 - Gleich's syndrome (episodic angioedema with eosinophilia)
 - Well's syndrome (Granulomatous dermatitis with eosinophilia)
-

These diseases and syndromes are related to urticaria (i) because they present with wheals, angioedema, or both and/or (ii) because of historical reasons.

Annexe 2 : Tests de provocation standardisés des urticaires inducibles d'après Maurer 2018 (4)

B

Patient information
Name:
Date of birth:

Abbreviations: W = Weal
E = Erythema
A = Angioedema
I = Itch

Document skin reaction with + or -

Threshold tests for inducible urticaria

Symptomatic dermographism (Urticaria factitia)

Testsite: Volar forearm / Upper back
Test: Use a dermatographometer (e.g. dermatographic tester or FricTest)
Reading time: 10 minutes after testing
Threshold: Lowest trigger strength that results in weal and itch

FricTest	W	I
Pin 1 (shortest)		
Pin 2		
Pin 3		
Pin 4 (longest)		

Dermatographic tester	W	I
Minimum trigger strength in g/mm ²	_____ g/mm ²	_____ g/mm ²

Test done by _____

Date / Time _____

Cold urticaria

Testsite: Volar forearm
Test: Use TempTest for 5 minutes
Reading time: 10 minutes after end of testing
Threshold: Highest temperature that results in weal

Weal from 4°C to _____ °C

Test done by _____

Date / Time _____

Heat urticaria

Testsite: Volar forearm
Test: Use TempTest for 5 minutes
Reading time: 10 minutes after end of testing
Threshold: Lowest temperature that results in weal

Weal from 44°C to _____ °C

Test done by _____

Date / Time _____

Delayed pressure urticaria

Testsite: Volar forearm (rod), upper back (dermatographic tester)
Test: DPU test device, 15 minutes, diameter of applicator: 6.5 cm,
Reading times: ≥6 hours after testing
Threshold: Rod with lowest weight that results in angioedema and erythema

kg	A	E
1		
2		
3		
4		
5		

Test done by _____

Date / Time _____

Solar urticaria

Testsite: Buttocks
Test: UVA / UVB irradiation (e.g. Soelmann Multitester SBC LT 400)
Reading times: 10 minutes after testing
Threshold: Lowest dose of irradiation that results in weal

UVA (J/cm ²)	W	UVB (mJ/cm ²)	W
2.4		24	
3.3		33	
4.2		42	
5.1		51	
6.0		60	

Test done by _____

Date / Time _____

Annexe 3 : DLQI

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
 Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 4 : UCT

Test de contrôle de l'urticaire (Urticaria Control test)

Nom et prénom :

Date :

Date de naissance :

Instructions : Vous avez de l'urticaire. Les questions suivantes sont destinées à mieux évaluer l'état actuel de votre maladie. Veuillez lire attentivement chaque question, puis choisissez parmi les cinq réponses celle qui vous correspond le mieux. Nous vous prions de vous baser sur les quatre dernières semaines. Ne réfléchissez pas longtemps et répondez à toutes les questions en ne choisissant qu'une seule réponse par question.

1. Dans quelle mesure avez-vous été gêné physiquement **par votre urticaire (démangeaisons, plaques rouges et/ou oedèmes)** durant les 4 dernières semaines ?
très fortement fortement moyennement peu pas du tout
2. Dans quelle mesure votre **qualité de vie** a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines ?
très fortement fortement moyennement peu pas du tout
3. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois **le traitement** de votre urticaire **n'a-t-il pas été suffisant** pour contrôler vos symptômes ?
très souvent souvent occasionnellement rarement jamais
4. **Au total**, comment estimez-vous que **votre urticaire a été contrôlée** au cours de ces 4 dernières semaines ?
pas du tout peu moyennement bien complètement

Annexe 5 (2 pages) : CU-Q2oL

**L'urticaire chronique :
Questionnaire sur la qualité de vie
(CU-Q₂oL)**

À quel point avez-vous été dérangé par les symptômes suivants au cours des 15 derniers jours ?

Faites un «x» ou un «\» à la réponse qui s'applique pour chacun des items suivants.

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
1. Démangeaison (prurit)					
2. Plaques rouges					
3. Gonflement des yeux					
4. Gonflement des lèvres					

Au cours des 15 derniers jours, indiquez si l'urticaire vous a limité dans les domaines suivants :

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
5. Travail					
6. Activité physique					
7. Sommeil					
8. Loisirs					
9. Relations interpersonnelles					
10. Alimentation					

Les questions suivantes visent à mieux comprendre les difficultés et les problèmes pouvant être liés à l'urticaire durant les 15 derniers jours ?

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
11. Avez-vous de la difficulté à vous endormir ?					
12. Vous réveillez-vous durant la nuit ?					

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
13. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous avez mal dormi la nuit ? 14. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer ?					
15. Vous sentez-vous nerveux ?					
16. Vous sentez-vous déprimé ?					
17. Devez-vous vous limiter dans le choix des aliments ?					
18. Les rougeurs ou gonflements dues à l'urticaire apparaissant sur votre corps vous gênent-elles ?					
19. Êtes-vous gêné de fréquenter des endroits publics ?					
20. Avez-vous des problèmes à utiliser des produits cosmétiques (ex. parfums, crèmes, lotions, bain moussant, maquillage) ? 21. Vous restreignez-vous dans le choix des vêtements ?					
22. L'urticaire limite-t-elle votre participation aux activités sportives ?					
23. Les effets secondaires des médicaments employés pour l'urticaire vous dérangent-ils ?					

AUTEUR : Nom : FIALEK

Prénom : Maud

Date de Soutenance : 17/10/2018

Titre de la Thèse : Efficacité et tolérance de l'omalizumab dans la prise en charge des urticaires chroniques inductibles histamino-résistantes : étude rétrospective en vraie vie

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Dermatologie

DES + spécialité : Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : urticaire chronique, urticaire inductible, omalizumab, urticaire au froid, urticaire retardée à la pression, urticaire cholinergique

Résumé :

Contexte : L'urticaire chronique est une dermatose inflammatoire fréquente. Dans 15 à 25% des cas, elle est secondaire à une cause physique, on parle d'urticaire inductible (UCI). L'urticaire au froid (UF), l'urticaire cholinergique (UChol) et l'urticaire retardée à la pression (URP) sont les UCI les plus fréquentes après le dermatographisme. L'omalizumab (OMZ) a obtenu l'AMM dans l'indication urticaire chronique spontanée (UCS) histamino-résistante en 2014. Peu de données sont disponibles concernant son efficacité pour le traitement des UCI.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective dans le service de Dermatologie du CHRU de Lille portant sur les malades présentant une UCI associée ou non à une UCS et traités par OMZ. Les patients présentant un dermatographisme symptomatique étaient exclus de l'étude du fait de sa forte association à l'UCS. La réponse au traitement était évaluée subjectivement en l'absence de score validé pour l'UCI : urticaire contrôlée (C), partiellement contrôlée (RP) ou non contrôlée.

Résultats : De janvier 2011 à mars 2018, 29 patients présentant une UCI étaient traités par OMZ après échec des anti-histaminiques voire d'autres traitements systémiques. L'UCI évoluait depuis 5.8 ans (3.6-8.8) au début de l'OMZ, les patients avaient bénéficié de 4 (3-5) lignes de traitements antérieurs. Vingt-quatre patients étaient traités par OMZ à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines (9 UF, 9 URP, 6 UChol). La durée médiane de traitement était de 4.1 mois (3-7). Dix-sept patients présentaient une réponse (12 C, 5 RP) soit un taux de réponse de 70.8% (77.8% pour l'UF, 88.9% pour l'URP, 33.4% pour l'UChol). Une intensification de traitement (OMZ 300 mg toutes les 2 semaines) était réalisée chez 4 patients, l'OMZ était introduit à cette dose pour 4 autres patients. Tous les patients traités par OMZ 300 mg toutes les 2 semaines présentaient une réponse (6 C, 2 RP). Un espacement à 300 mg toutes les 6 semaines était réalisé chez 9 patients répondeurs à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines (2 UF, 7 URP). Six patients présentaient une récurrence avec effet de fin de dose (5 URP, 1 UF), 3 patients restaient contrôlés. Lors de l'arrêt de l'OMZ pour réponse satisfaisante, la plupart des patients récidivaient avec une bonne efficacité en cas de reprise de l'OMZ.

Conclusion : Notre étude suggère une efficacité de l'OMZ dans la prise en charge des UCI. Des études d'adaptation de dose sont nécessaires pour permettre un traitement en fonction des différents profils de réponse.

Composition du Jury :

Président : Professeur Laurent Mortier

Assesseurs : Professeur David Launay, Professeur Delphine Staumont-Sallé, Docteur Benoit Catteau

