

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Modalités d'intensification de l'OMALIZUMAB dans l'urticaire chronique
spontanée : une étude en vraie vie**

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2023 à 18h
au Pôle Formation

Par Guillaume PIERRARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe MODIANO

Monsieur le Docteur Sébastien SANGES

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Avertissement

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

Conflits d'intérêts

Guillaume PIERRARD ne déclare pas de conflit d'intérêt.

Dr Frédéric DEZOTEUX déclare avoir des liens d'intérêt avec le laboratoire Novartis.

Table des matières

Liste des abréviations	5
Introduction	6
Article	16
Introduction	16
Materials & Methods	17
Results	19
Discussion	28
Conclusion	31
Discussion	32
Conclusion	40
Références	41
Annexes	48

Liste des abréviations

AAS : Angioedema Activity Score

AE-QoL : Angioedema Quality of Life Questionnaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AO : Angioœdème

CRP : protéine C réactive

CU-QoL : Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire

DLQI : Dermatology Life Quality Index

FcεRI : Récepteur de forte affinité aux IgE

GUS : Groupe Urticair de la Société française de dermatologie

IgE et IgG : Immunoglobuline E et G

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

IRB : Institutional review board

OMA : Omalizumab

PNB : Polynucléaire basophile

PNE : Polynucléaire éosinophile

SD : Standard deviation (écart-type)

TPO : Thyropéroxydase

TSH : Thyroid-stimulating hormone

UAS : Urticaria Activity Score

UCI : Urticair chronique induite

UCS : Urticair chronique spontanée

UCT : Urticaria Control Test

Introduction

1. L'urticaire chronique spontanée

Définition

L'urticaire est une dermatose fréquente caractérisée par des lésions œdémateuses et labiles, dont le principal symptôme est le prurit. Il peut s'agir de lésions cutanées érythémateuses superficielles, migratoires, dont l'aspect est semblable aux piqûres d'ortie (*urtica* en latin, dont le nom urticaire est issu) (Figure 1) ou de lésions muqueuses profondes correspondant à des gonflements tendus, touchant notamment les lèvres et la langue. Ces symptômes sont fugaces et régressent souvent dans les 24 heures.

Il est estimé qu'environ 15 à 25% de la population sera touchée par l'urticaire au moins une fois dans la vie (1). Lorsque les poussées persistent pendant plus de six semaines, l'urticaire est dite chronique. La prévalence de l'urticaire chronique dans la population générale est d'environ 1% (2).

Certains facteurs inductibles comme le froid, la pression, l'eau, la chaleur, les vibrations, les ultraviolets, le stress, les médicaments (notamment les anti-



Figure 1 : Lésions d'urticaire superficielle

inflammatoires non stéroïdiens), et dans de rares cas certains aliments, peuvent déclencher des poussées d'urticaire, alors appelées urticaires chroniques inducibles (UCI). En l'absence d'élément déclencheur, nous parlons d'urticaire chronique spontanée (UCS). Cependant, il n'est pas rare d'observer des formes spontanées et inducibles associées, qui ne sont pas mutuellement exclusives.

Histoire

Les premières descriptions de l'urticaire remontent à la Chine et la Grèce antiques. Le plus ancien livre de médecine traditionnelle chinoise, le Huangdi Nei Jing (Classique Interne de l'Empereur Jaune, env. 500-300 avant J.-C.) décrit des éruptions cutanées « comme le vent », supposées être dues à un excès de 'Yin' qui causerait une obstruction de fluides dans la peau (3). Hippocrate (460-377 avant J.-C.) utilisait le terme *knidos* (du grec *knido*, l'ortie) pour décrire les élevures prurigineuses de la peau causées par les orties et les moustiques (4). Il mentionne également l'apparition de *knidos* chez les patients atteints de maladies gastrointestinales. Thomas More fait une description très détaillée en racontant, en 1480, la première cause de mort liée à l'urticaire, bien qu'indirecte. Avant le couronnement du roi Richard III, les seigneurs anglais voulaient le contenter en lui servant une assiette de fraises lors d'un dîner (un aliment naturellement histamino-libérateur). Quelques heures après, le roi convoqua les seigneurs, ouvra sa chemise et montra son torse couvert de lésions rouges et prurigineuses. Il accusa l'un des seigneurs d'avoir voulu l'empoisonner et le tua sur le vif (5). Il faudra attendre les travaux de Robert Wilan en 1808, « On Cutaneous Diseases » (6) pour avoir une première description de l'UCS, alors appelée *Urticaria Evanida*, une forme d'urticaire décrite comme pouvant durer plusieurs mois à années et dont le prurit prédominerait la nuit.

Physiopathologie

La physiopathologie de l'UCS n'est pas complètement élucidée, mais son processus central concerne une dérégulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. L'activation et la dégranulation des mastocytes étant les facteurs les plus reconnus dans la genèse de l'urticaire. Les manifestations cliniques de l'urticaire peuvent être attribuées à l'augmentation de la perméabilité capillaire qui résulte de la libération de médiateurs pro-inflammatoires synthétisés par les mastocytes (histamine, tryptase, leucotriènes).

Les mécanismes responsables de l'activation des mastocytes peuvent se distinguer en deux catégories : immunologiques et non immunologiques (Figure 2).

La dégranulation des mastocytes peut être la conséquence de l'intervention de facteurs de l'immunité spécifique : anticorps et lymphocytes T. En cas d'origine allergique, des IgE spécifiques formées après une sensibilisation vont se fixer aux récepteurs de haute affinité localisés sur les mastocytes (FcεRI), entraînant la libération d'histamine et les manifestations cliniques de l'urticaire. Cependant ce mécanisme nécessite un élément déclencheur et n'explique pas la survenue d'une urticaire spontanée.

Des processus auto-immuns ont été mis en évidence pour mieux expliquer l'origine de l'UCS. Une étude pionnière de Grattan et al. (7) a montré qu'environ 50% des patients souffrant d'UCS réagissaient à l'injection intradermique de sérum autologue. In vitro, ce même sérum pouvait activer les mastocytes et les basophiles issus de patients sains (8). Cela suggère l'existence d'anticorps circulants pouvant déclencher spontanément une urticaire. Plusieurs études par la suite ont pu confirmer l'existence d'auto-anticorps IgG dirigés contre l'IgE et les récepteurs FcεRI des mastocytes (9). Cette conclusion s'accorde avec l'observation de nombreuses comorbidités auto-

immunes associées à l'UCS (thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde, diabète de type I,...) (10). En particulier, les anticorps antithyroperoxidase (TPO) ont la capacité d'induire directement une dégranulation des basophiles *in vitro*, suggérant un rôle dans la pathogénèse de l'urticaire (11). A noter que l'hypothyroïdie de Hashimoto est 23 fois plus fréquente chez les patientes atteintes d'UCS par rapport à la population source (10).

Enfin, un autre mécanisme immunologique imputable correspond au phénomène d'auto-allergie (12). Cette fois, ce ne sont pas des IgG mais des IgE qui sont produites. Il s'agit donc d'une hypersensibilité de type I, IgE-médiée, mais dirigée contre les antigènes du soi. L'activation auto-allergique des mastocytes a été mise en évidence dans plusieurs pathologies dermatologiques, en premier dans l'urticaire chronique (13), mais aussi dans la dermatite atopique (14) et la pemphigoïde bulleuse (15). Dans ces dermatoses, les IgE dirigées contre les antigènes cutanés provoquent l'activation des mastocytes résidant dans la peau, sans facteur déclenchant. Il a été découvert par la suite plus de 200 auto-anticorps IgE différents chez les patients atteints d'UCS, non présents chez les sujets sains (16).

Les mécanismes non immunologiques impliquent une dérégulation des voies de signalisation intracellulaire au sein des mastocytes, sans l'intervention des effecteurs de l'immunité adaptative. Les mastocytes possèdent des récepteurs de surface capables d'induire une dégranulation. Notamment, il existe des récepteurs à certaines neuropeptides du stress, à des facteurs de la coagulation (17), à des structures communes à de multiples micro-organismes (expliquant l'apparition d'une urticaire en contexte viral), ainsi que de nombreuses chimiokines véhiculées par les cellules présentatrices d'antigènes.

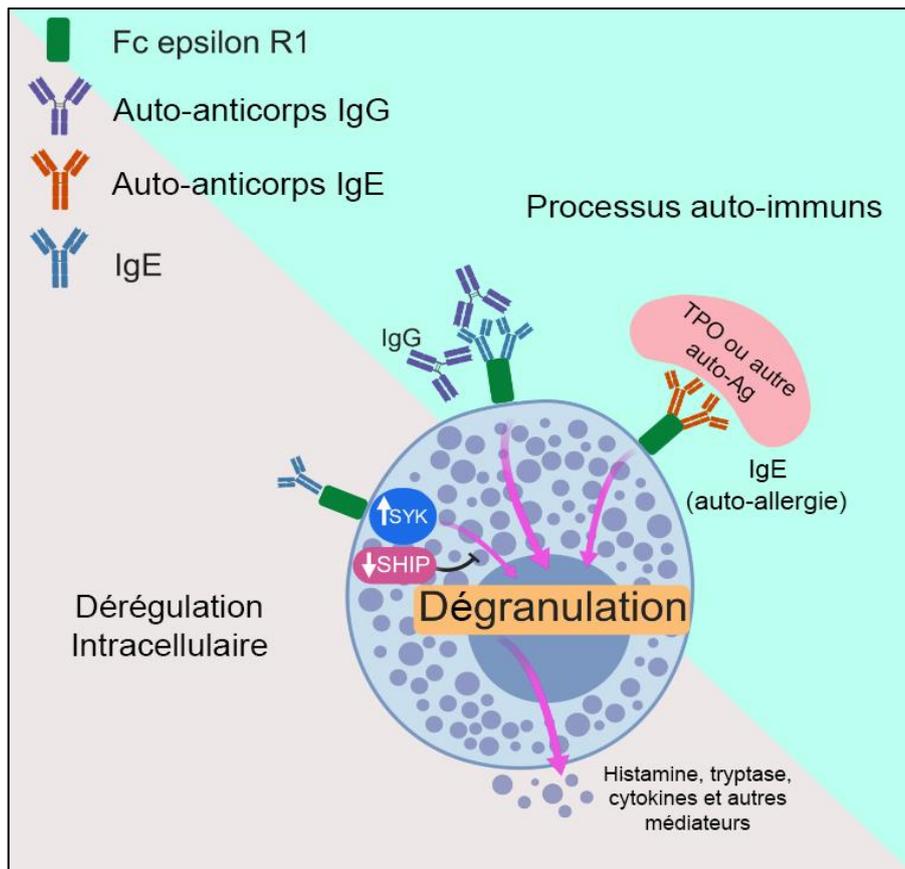


Figure 2 : Physiopathologie de l'UCS d'après Bracken et al. (12). Dans le cas des mécanismes non immunologiques, l'activation intracellulaire anormale de molécules telles que la spleen tyrosine kinase (SYK) ou l'inhibition de régulateurs comme les Src homology 2-containing inositol phosphatases (SHIP) déclenchent la dégranulation spontanée. Dans les mécanismes immunologiques, les auto-anticorps IgG dirigés contre les IgE ou FcεRI entraînent l'activation des mastocytes. En cas d'auto-allergie, des IgE dirigées contre les antigènes du soi comme la TPO activent directement FcεRI.

Impact

L'UCS est une pathologie grevée d'un lourd impact psychosocial. Le caractère imprévisible des poussées, la sévérité du prurit et la chronicité concourent à l'altération de la qualité de vie des patients. Les conséquences sont multiples : troubles du sommeil, limitations dans les activités de la vie quotidienne, absentéisme, dysfonctions sexuelles, consommation élevée de ressources médicales, etc. Notamment, l'impact de l'urticaire sur la qualité de vie est plus fort que celui des maladies coronariennes (18).

Les patients font également face à de longs délais avant d'obtenir le diagnostic et le traitement adéquat (entre 2 et 4 ans en Europe occidentale) (19). La maladie évoluerait en moyenne sur une durée de 11,5 ans (20).

Les patients et les professionnels de santé sont souvent frustrés dans leurs tentatives d'identifier une cause environnementale responsable de la maladie. Les tests physiques ne révèlent une urticaire inductible que dans environ 15 à 35% des cas (21,22), laissant les autres patients sans réponse ni défense face à la survenue d'une poussée.

Les premiers épisodes d'AO faciaux laissent souvent une trace émotionnelle patente dans la psyché des patients. La peur intense de suffocation, la prise en charge dans les services d'urgences comprenant corticostéroïdes intraveineux et monitoring, vont convaincre les patients qu'ils ont frôlé la mort. Il n'est donc pas surprenant que plus d'un tiers des patients atteints d'UCS font face à des comorbidités psychiatriques : anxiété (30%), dépression (29%), troubles post-traumatiques (17%), troubles somatoformes (17%) et troubles obsessionnels (9%) (23).

D'un point de vue économique, le coût annuel d'un patient atteint UCS non traité par biothérapie est d'environ 2000 euros, en prenant en compte les coûts médicaux directs (traitements, consultations, passages aux urgences,...) et indirects (arrêt de travail, présentéisme, temps consacré à la prise en charge,...) (24).

2. Traitements

Le traitement de l'UCS est basé sur les recommandations des sociétés savantes européennes en dermatologie et en allergologie de 2018 (25,26). Les antihistaminiques anti-H1 de deuxième génération constituent, à dose standard, la première ligne de traitement, puis à dose quadruple, la deuxième ligne. En cas de

persistance des symptômes après deux à quatre semaines, l'omalizumab (OMA) peut être ajouté aux antihistaminiques en troisième ligne. En l'absence de contrôle des symptômes après six mois d'OMA, un remplacement par la ciclosporine peut être envisagé en quatrième ligne. D'autres traitements novateurs sont en cours d'étude dans l'UCS, notamment le dupilumab (anti IL-4 et IL-13), le remibrutinib (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), le mepolizumab et le benralizumab (anti IL-5 et anti IL-5R) (27–29). Malgré des résultats prometteurs en phase II, le ligelizumab, un anti-IgE avec une affinité 50 fois plus élevée que l'OMA, n'a pas démontré de supériorité par rapport à l'OMA lors des essais de phase III et son développement a été suspendu (30).

Antihistaminiques

Une méta-analyse a montré que seulement 39% des patients répondaient à des doses standard d'anti-H1 et que 63% des non-répondeurs s'amélioraient à dose élevée (31,32), laissant environ 25% des patients avec une pathologie résistante aux anti-H1. Le taux de résolution des symptômes est encore plus faible en cas d'urticaire inducible associée, avec seulement 13% et 50% des patients obtenant une rémission à 1 et 5 ans respectivement (33). Les patients présentant des épisodes AO ont également six fois plus de risque de résister aux traitements anti-H1 (34).

Les anti-H2, anti-leucotriènes, la combinaison de deux ou plus anti-H1 apportent peu, voire aucun, bénéfice supplémentaire, et ne font que compliquer le traitement et augmenter son coût (35). Ils ne font plus partie des recommandations des sociétés savantes.

Omalizumab

Il s'agit de la seule biothérapie ayant l'AMM dans le traitement de l'UCS. L'OMA a été introduit en 2014 selon les recommandations européennes, à la posologie standard de 300mg (deux injections sous-cutanées de 150mg) toutes les 4 semaines (36).

L'omalizumab est un anticorps monoclonal IgG dirigé contre la fraction Fc des IgE, empêchant leur fixation sur les récepteurs à haute affinité FcεRI. Il réduit rapidement le niveau d'IgE libres dans le sérum, ayant également pour conséquence une diminution des FcεRI sur les basophiles en quelques semaines et sur les mastocytes en quelques mois (37). En effet, les FcεRI se dégradent lorsqu'ils ne sont pas stabilisés par une liaison avec les IgE (Figure 3).

En association avec les antihistaminiques, l'OMA permet de court-circuiter efficacement les voies de développement de l'urticaire.

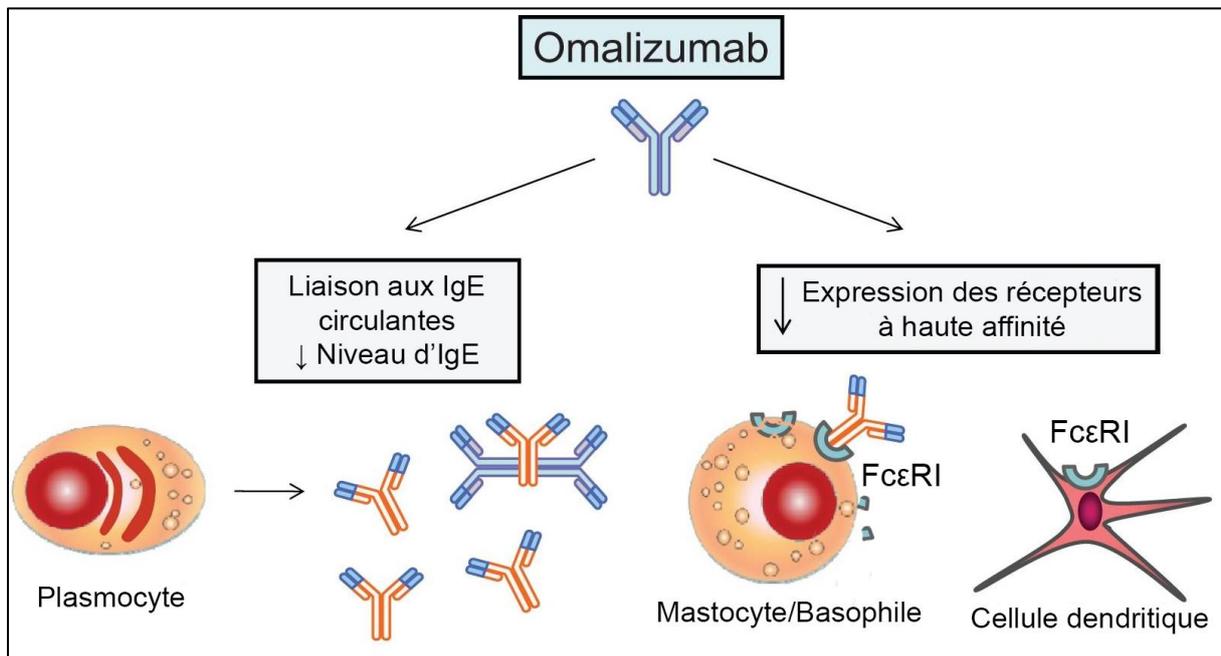


Figure 3 : Mécanismes d'action de l'OMA.

Efficacité et résistance au traitement

L'introduction de l'OMA dans la stratégie thérapeutique de l'UCS a révolutionné la prise en charge des patients. L'efficacité établie dans les études pivots a été

confirmée par les données de vraie vie. Une méta-analyse récente a montré une réponse complète chez environ 72% des patients traités, en ajoutant 17,8% d'amélioration partielle sous traitement (38). La résistance à la posologie AMM de l'OMA varie entre 10 et 15% selon les études. Cependant, certains patients ayant résisté à la posologie usuelle deviendraient répondeurs après l'augmentation des doses (39).

Malgré son utilisation répandue, peu de données sont disponibles quant aux modalités d'intensification de l'OMA pour les patients peu ou pas répondeurs. En particulier, la sélection des patients cibles et les schémas thérapeutiques d'intensification ne sont pas harmonisés car : 1- il n'existe pas de recommandation sur les modalités précises d'incrémentation des doses et/ou la réduction des intervalles d'injections ; 2- les profils des patients nécessitant une éventuelle modification de dose ne sont pas connus ; 3- les pratiques d'intensification en vraie vie ne sont pas connues ou uniquement dans le cadre de données rétrospectives parcellaires.

Des études ont pu mettre en évidence quelques facteurs semblant être liés à la résistance à l'OMA, mais les résultats restent ambivalents à travers la littérature. Ainsi, certains auteurs soulignent le rôle de l'obésité, de l'hypertension artérielle, des épisodes d'AO ou d'UCI, de taux faibles d'IgE, de PNE, de PNB ou de D-dimères, de taux élevés de CRP ou de C3 (39–44). Mais d'autres cohortes n'ont pas abouti à une différence significative d'IMC, de sexe, d'âge, d'UCI ou d'AO associés, entre patients répondeurs et non-répondeurs (45–47). Enfin, des études avancent que les tests biologiques n'aboutissent pas à une amélioration de la prise en charge (48), voire même qu'ils ne sont pas corrélés à la réponse sous OMA (45,49,50). Par ailleurs, il

n'existe pas d'étude prospective en France sur l'utilisation optimisée de l'OMA en vraie vie.

L'objectif de cette étude était de caractériser les schémas d'intensification du traitement par OMA (modifications de doses et/ou des intervalles d'injection) afin d'aider à identifier les facteurs prédictifs associés à une adaptation de posologie précoce et d'améliorer la prise en charge, basé sur le suivi d'une cohorte de patients pris en charge dans les centres du Groupe Urticaire de la Société française de dermatologie (GUS).

Article

Introduction

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a common inflammatory skin disease with a prevalence of around 1%. The unpredictability of the symptoms, the severe pruritus and its psychological comorbidities lead to severe quality of life (QoL) impairments (33). The consequences are various : sleep disorders, limitations in daily life activities, school and work absenteeism, sexual dysfunctions, high consumption of medical care (18).

After failure to control CSU with H1-antihistamines up to fourfold doses, monoclonal anti-IgE antibody Omalizumab, Xolair® (OMA) is recommended as second-line therapy (25,26). OMA prevents the binding of IgE on their high-affinity receptor (FcεRI) located on the surface of mast cells and basophils. It decreases rapidly the blood level of free IgE, also reducing indirectly the expression of FcεRI. Indeed, FcεRI deteriorates when it's not stabilized by IgE (37).

Although OMA has been shown to be effective in reducing the symptoms of CSU, about 10-15% of patients are resistant to the treatment (38). But some of them could be controlled after increasing the dose of OMA (39).

Real-world evidence in France regarding the up dosing strategy for OMA after standard-dose (300mg every four weeks) initiation is missing. Firstly, practical guidelines from health authorities are lacking. Secondly, the exact profile of patients who will need higher doses is not known in routine practice. Most notably, recent retrospective studies are ambivalent about the role of age, sex, BMI and biological markers in OMA resistance (35,43,45,50).

The aim of this study was to characterize the patterns of OMA up dosing (defined as changes in dose and/or injection intervals), to identify the predictive factors

associated with up dosing and to improve their management based on the analysis of a cohort of patients monitored as part of the French chronic urticaria study group (GUS).

Materials & Methods

Study design and participants

We conducted a prospective, multicentric, real-life based, observational cohort study through the French chronic urticaria study group. Patients aged over 18, diagnosed with CSU, starting OMA treatment by the decision of the investigator, regardless of this study, were included. Patients were excluded if they had received prior treatment by OMA. Pregnant women and patients unable to give their informed consent were not included.

Patients were followed up 9 months. Visits occurred at months 0, 3, 6 and 9. Data were collected by trained practitioners according to standard care. On the first visit, patients were asked about their medical history, whether angioedema or inducible urticaria was also present and prior treatments. During follow-up visits, participants were asked about CSU, angioedema or inducible urticaria relapses and OMA side effects. OMA and anti-H1 doses were monitored at each visit. Practitioners had to notify the reason for OMA up dosing.

Two scores were mandatory for each visit: DLQI (Dermatology Life Quality Index) and UCT (Urticaria Control Test). Nonresponse to OMA was defined by $UCT < 12$, partial response by $UCT \geq 12$ and < 16 and complete response by $UCT = 16$. Other questionnaires were proposed, depending on the standard care of each center: UAS7, AAS28, CU-QoL and AE-QoL.

Blood samples could be performed depending on each center real-life practices. Specifically, hemogram, total IgE, D-dimer and TSH, which have been described to factor in OMA resistance (44,51).

The recruitment objective was at 150 patients as calculated on recruitment capacities of the 10 centers for a period of two years. Recruitment lasted from January 2021 to September 2022. The last visit occurred in July 2023.

The study design received approval from the national ethics committee registered under the IRB number NCT04583475. Patients were asked about their non-opposition before being included in the study.

Outcomes

The primary endpoint was the proportion of patients who required an OMA up dosing at 3 months. Up dosing was defined as either increase in dose above 300mg and/or increase in injection frequency (less than every 4 weeks).

Secondary endpoints included a comparison of patient characteristics at baseline (such as sex, BMI, urticaria severity and comorbidities) between the group that was up dosed and the group that was not; up dosing proportion at 6 and 9 months; description of up dosing reason; response to OMA and OMA up dosing; description of side effects.

Statistical Methods and Analyses

Descriptive data are presented as percent or mean with a confidence interval of 95%. Normal distribution of variables was tested with Shapiro-Wilk normality test. For univariate analyses, Wilcoxon-Mann-Whitney test was used for quantitative variables and Fisher exact test or Chi-square test for qualitative variables. For comparisons within a group, paired t-test and Wilcoxon signed rank test were used. The

significance threshold was 5%. A logistic regression was conducted and a stepwise backward method has been used for explanatory variables selection. Wald test was used for significance of explanatory variables. Analyses were carried out with R 4.2.2.

Results

Patient characteristics

The summary of patients' characteristics at baseline can be found in Table 1. Sex-ratio was 0,31 (36 men / 116 women), mean BMI at $26,4 \pm 5,5$ (standard deviation (SD)) kg/m^2 and mean age 44 ± 17 . The mean duration of onset was $5,4 \pm 8,3$ years. A total of 14% (20/147) of patients had medical history of thyroiditis. About 43% (65/152) presented at least one disease of the atopic spectrum (atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis or conjunctivitis). About 8% (11/142) had family history of urticaria. Inducible urticaria and angioedema was present in 38% (58/152) and 37% (56/152) of patients respectively. Missing data was low, with about 3% across all mandatory baseline data (biology was optional and was collected for 65% of patients).

Primary outcome

Twenty percent (31/153) of patients at M3 were updosed (Figure 4). Out of 31, 7 patients had a dose increase (450mg), 20 an increase in injection frequency (every 2 or 3 weeks) and 4 both. The details of updosing decisions for each visit can be found in Figure 5. The reasons for updosing were: nonresponse to OMA 58% (18/31), end-of-dose effect 29% (9/31), partial response 19% (6/31), patient morphology 6% (2/31), persistent AO 6% (2/31), persistent inducible urticaria 3% (1/31).

Baseline Characteristics	N (%) or Mean (\pmSD)	95% CI	Data available
Demographic data			
<i>Age</i>	44 (\pm 17)	41,3 – 46,7	153
<i>Sex-ratio (M/F)</i>	0,31	0,26 – 0,37	153
<i>Atopic dermatitis</i>	23 (15%)	10 – 22%	150
<i>Asthma</i>	29 (19%)	13 – 26%	152
<i>Allergic rhinitis/conjunctivitis</i>	39 (26%)	19 – 33%	152
<i>Thyroiditis</i>	20 (14%)	8,7 – 20%	147
<i>Other auto-immune disorder</i>	12 (8,4%)	4,6 – 15%	143
<i>Family history of CSU</i>	11 (7,7%)	4,1 – 14%	142
<i>BMI</i>	26,4 (\pm 5,5)	25,5 – 27,3	149
CSU characteristics			
<i>Age of CSU onset</i>	39 (\pm 17)	36 – 41	150
<i>Duration of CSU</i>	5,4 (\pm 8,3)	4 – 6,7	151
<i>Associated inducible urticaria</i>	58 (38%)	31 – 46%	152
<i>Associated angioedema</i>	96 (63%)	55 – 71%	152
<i>Number of prior anti-H1 prescribed</i>	2 (\pm 1)	2 – 3	149
Scores			
<i>UCT</i>	4 (\pm 3)	3 – 5	147
<i>DLQI</i>	13 (\pm 7)	12 – 14	147
<i>CuQ2oL</i>	68 (\pm 19)	63 – 73	56
Laboratory data			
<i>Lymphocytes count</i>	2084 (\pm 723)	1950 – 2217	115
<i>PNE count</i>	182 (\pm 182)	149 – 215	117
<i>Total IgE</i>	147 (\pm 198)	100 – 193	72
<i>TSH</i>	1,68 (\pm 1,05)	1,47 – 1,90	93
<i>D-dimers</i>	691 (\pm 707)	515 – 866	65

Table 1: Patient characteristics at inclusion. Age expressed in years, BMI expressed in kg/m², duration of CSU expressed in years, Lymphocytes and PNE in element/mm³, D-dimers in μ g/L (normal rank < 500), Total IgE in UI/ml, TSH in mUI/L.

A total of 5,8% (9/153) patients had stopped OMA at M3, either for inefficacy or side effects (8/9) or for complete response (1/9). In 5,8% (9/153) of patients, dose was decreased.

Secondary outcomes – Efficacy and Safety

Side effects were reported by 37 % of patients (52/140). Most common side effects were: headache (11 %, 15/140), injection site reaction (9 %, 13/140), asthenia (9 %, 13/140), weight gain (6 %, 8/140) and flu-like syndrome (5 %, 7/140) (see Table 3).

When comparing side effects before and after up dosing at month 3, there was no significant difference (10/30 patients vs. 6/24 patients, p=0,56).

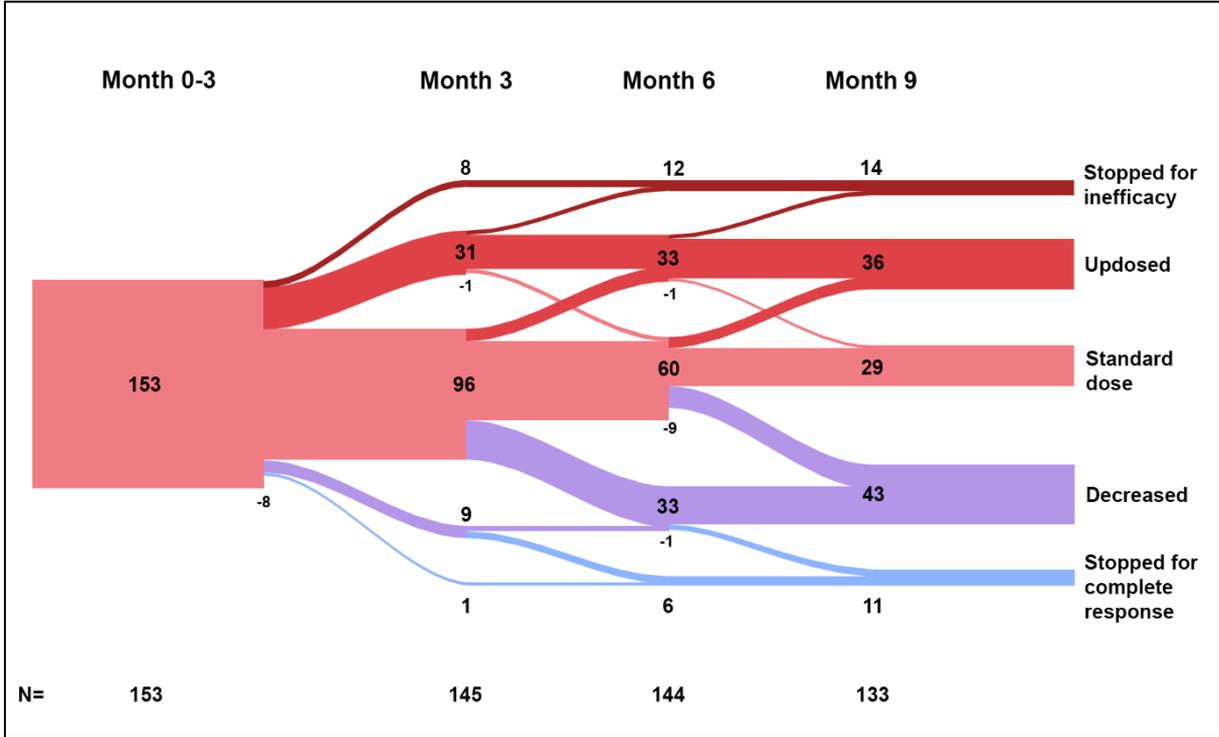
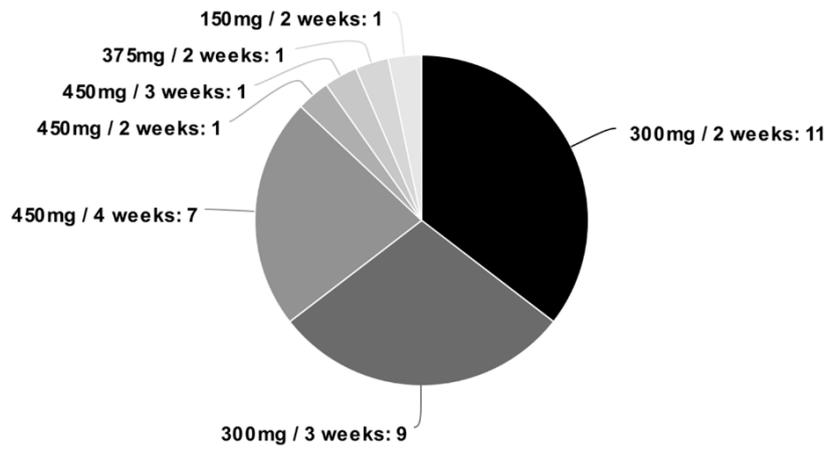
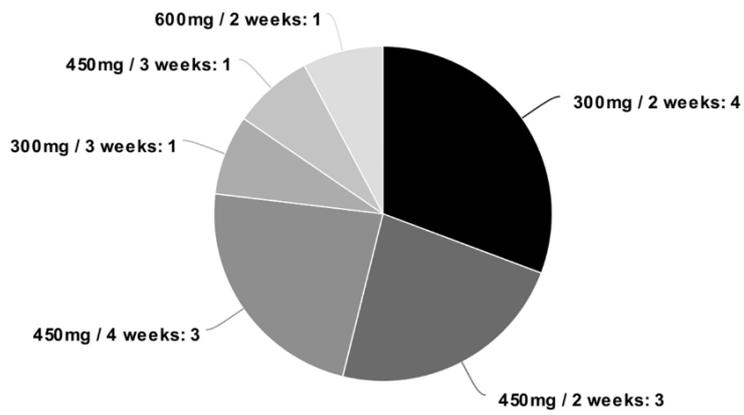


Figure 4: Flow chart categorized by dose status. Decisions to change the dose were taken at each visit (Month 3, 6 and 9). Lost to follow-up are represented as negative numbers at each visit.

Month 3



Month 6



Month 9

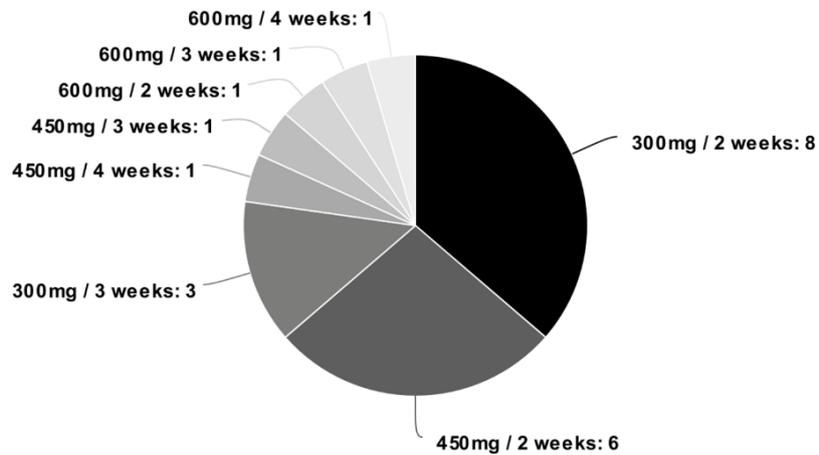


Figure 5: Updosing decision for each visit.

There was also no difference when comparing at 6 months patients who were updosed prior and patients who were not (6/24 updosed patients vs. 21/80 non-updosed patients, $p=1,00$) (Supplementary Table 1).

Side effect	Frequency, n (%)
<i>Headache</i>	15 (11%)
<i>Injection site reaction</i>	13 (9%)
<i>Asthenia</i>	13 (9%)
<i>Weight gain</i>	8 (6%)
<i>Flu-like syndrome</i>	7 (5%)
<i>Arthralgia</i>	5 (4%)
<i>Gastrointestinal disorders</i>	5 (4%)
<i>Photosensitivity</i>	5 (4%)
<i>Nasopharyngitis</i>	4 (3%)
<i>Urticaria</i>	4 (3%)
<i>Hair loss</i>	3 (2%)
<i>Myalgia</i>	2 (1%)
<i>Other*</i>	1 (< 1%)

Table 2: Omalizumab side effects during the 9 months follow-up. A side effect reported twice by the same patient was counted for one. N=140. *Heart palpitations, dizziness, orthostatic hypotension, coughing, feeling of heat, paresthesia, dysmenorrhea, pruritus, salty taste in the mouth.

Regarding the efficacy of OMA, 40% (49/124), 43% (46/106) and 40% (39/97) of patients reached complete response at M3, M6 and M9 respectively (Table 3). If we account for at least partial response ($UCT \geq 12$) the efficacy was respectively 63%

(78/124), 68% (72/106) and 68% (66/97) at M3, M6 and M9. Mean UCT was improved by an average of 8 points compared to baseline (mean UCT=4 at baseline vs. 12, 13 and 12 at M3, M6 and M9; paired t-test: $p<0,001$). Mean DLQI was improved by an average of 9 points during the follow-up (mean DLQI=13 vs. 5, 3 and 3, at M3, M6 and M9; paired t-test: $p<0,001$).

A total of 61% (75/122) patients at month 3 reached 5 points improvement on their baseline DLQI, 73% (69/95) and 78% (71/91) for month 6 and 9 respectively.

	Baseline		Month 3		Month 6		Month 9	
	Mean/ %	N	Mean/ %	N	Mean/ %	N	Mean/ %	N
<i>UCT</i>	4 (\pm 1)	147	12 (\pm 1)	124	13 (\pm 1)	106	12 (\pm 1)	97
<i>DLQI</i>	13 (\pm 1)	147	5 (\pm 1)	126	3 (\pm 1)	98	3 (\pm 1)	94
<i>Ind Urticaria*</i>	38%	58/152	26%	33/126	26%	28/106	25%	25/100
<i>AO</i>	63%	96/152	20%	19/128	15%	16/108	13%	14/107
<i>Complete response**</i>	–	–	40%	49/124	43%	46/106	40%	39/97
<i>Partial response***</i>	–	–	23%	29/124	25%	26/106	28%	27/97
<i>Subgroup: Updosed at M3 (n=31)</i>								
<i>UCT</i>	2 (\pm 1)	29	8 (\pm 2)	28	10 (\pm 2)	24	11 (\pm 3)	21
<i>DLQI</i>	15 (\pm 2)	30	11 (\pm 2)	29	6 (\pm 3)	19	5 (\pm 3)	20
<i>Ind Urticaria</i>	45%	14/31	50%	14/28	46%	11/24	33%	7/21
<i>Complete response</i>	–	–	4%	1/28	13%	3/24	29%	6/21
<i>Partial response</i>	–	–	14%	4/28	25%	6/24	29%	6/21
<i>Subgroup: Updosed at M6 (n=13)</i>								
<i>UCT</i>	5 (\pm 3)	13	9 (\pm 2)	9	7 (\pm 2)	11	9 (\pm 3)	10
<i>DLQI</i>	15 (\pm 3)	13	7 (\pm 3)	9	9 (\pm 3)	10	7 (\pm 3)	10
<i>Complete response</i>	–	–	0%	0/9	0%	0/11	10%	1/10
<i>Partial response</i>	–	–	22%	2/9	18%	2/11	40%	4/10

Table 3: Change in scores and urticaria symptoms over time. Mean with confidence interval. *Symptoms of inducible urticaria during each 3 months period. **UCT=16. ***UCT from 12 to 15.

Among patients with AO at baseline, 71% (57/80) did not report new episodes of AO at M3 visit. Patients with associated episodes of inducible urticaria at baseline were free of symptoms in 66% (27/41) cases at M3.

Secondary outcomes – OMA up dosing

The frequency of up dosing at M6 was 9% (13/145). In 38,5% of cases, the injection frequency was increased, 38,5% concerned only the dose and both in 23% of cases. Among the 13 up dosed patients, 4 already had an up dosing at M3 and 2 of them were treated at the highest approved frequency (every 2 weeks, as in asthma). At M9, the frequency of up dosing was 15% (22/144) with 55% increase in frequency and 45% increase in dose. Among the 22 up dosed patients, 14 already had an up dosing at M3 or M6 and 7 of them were treated at the highest frequency.

In total, during the follow-up: 27 % (36/133) of patients were up dosed; only 22% (29/133) were still treated at the standard dose; 32% (43/133) had their dose decreased; 11% (14/133) stopped the treatment for inefficacy or side effects and 8% (11/133) stopped for complete response. Twenty patients were lost to follow-up. Eighteen patients had more than one up dosing. All the 29 patients who continued standard dose at month 9 had achieved partial or complete response at least once during the 3 visits.

After up dosing at M3, mean UCT changed from 8 to 10 ($p=0,2$) three months after and DLQI from 11 to 6 ($p=0,003$). In case of up dosing at M6, the mean UCT changed from 7 to 9 ($p=0,14$) at M9 and DLQI from 9 to 7 ($p=0,2$) (See Table 3). Six months after up dosing, the frequency of associated inducible urticaria changed from 50% to 33%.

Then we aimed to compare the patients who had an up dosing during the follow-up versus those who had not (Table 4). The “up dosed” patients’ group was more likely, at baseline, to have associated inducible urticaria (50% vs. 33%, $p=0,046$); more severe CSU with lower mean UCT score (3 vs. 4 $p<0,001$) and higher mean DLQI (14 vs. 11, $p=0,040$); have lower count of lymphocytes (1894 vs. 2100, $p=0,026$). Lower IgE level in up dosed patients was close to significance (118 vs. 164, $p=0,051$). If we categorize patients with IgE below 70 UI/mL, the comparison was significant (65% up dosed vs. 45% non up dosed, $p=0,039$). In light of the results from Asero et al. (52), we also performed a subgroup analysis for patients who did not have an atopic status (atopic dermatitis, asthma or allergic rhinitis) that can influence serum IgE level. The univariate analysis of IgE for this subgroup was statistically significant as well (108 vs. 155, $p=0,038$). No statistical difference was found concerning the sex ratio, BMI, age, medical history (atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, thyroiditis and family history of CSU), the presence of AO, hemoglobin, eosinophils, TSH or D-dimers dosages.

A multivariate analysis was performed for factors associated with up dosing at M3. The variables were selected if they were statistically significant in univariate analyses, had a demographic interest or a medical interest regarding CSU: age, sex, weight, associated inducible urticaria, AO, UCT, DLQI, lymphocytes and IgE levels (Figure 6). Low IgE level (<70 UI/mL), low lymphocytes level ($<2000/\text{mm}^3$) and an UCT score below 4 were strongly associated with the need for OMA up dosing at M3, independently of the other variables. In this model, patients with $\text{UCT}<4$ were 5 times more likely to be up dosed at M3, patients with low IgE were 6 times more likely and patients with low lymphocytes were 4 times more likely.

<i>Characteristics at baseline</i>	<i>Updosed</i>	<i>CI 95%</i>	<i>Non-updosed</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p-value</i>
<i>Age</i>	41	[38 – 48]	41	[41 – 48]	0,6
<i>Sex-ratio</i>	0,29	[0,19 – 0,42]	0,32	[0,24 – 0,4]	0,8
<i>Atopic dermatitis</i>	14%	[6 – 28]	16%	[10 – 26]	0,8
<i>Asthma</i>	18%	[9 – 32]	20%	[13 – 30]	0,7
<i>Allergic rhinitis</i>	30%	[18 – 45]	24%	[16 – 35]	0,5
<i>Thyroiditis</i>	13%	[5 – 26]	25%	[8 – 23]	0,8
<i>Other auto-immune disorder</i>	9%	[3 – 22]	7%	[3 – 14]	0,7
<i>Family history of CSU</i>	6,5%	[2 – 19]	9,1%	[4 – 18]	0,7
<i>Age of onset</i>	39	[34 – 45]	39	[35 – 42]	>0,9
<i>Inducible urticaria</i>	50%	[37 – 63]	33%	[24 – 44]	0,046
<i>Angioedema</i>	67%	[52 – 80]	59%	[48 – 69]	0,3
<i>BMI</i>	24,3	[25 – 28]	25,0	[25 – 28]	0,5
<i>Weight > 100kg</i>	13%	[5 – 26]	6,4%	[3 – 14]	0,2
<i>UCT*</i>	3	[2 – 4]	5	[4 – 5]	<0,001
<i>DLQI*</i>	14	[13 – 16]	12	[11 – 13]	0,040
<i>Hemoglobin</i>	13,65	[13 – 14]	13,50	[13 – 14]	0,8
<i>PNE</i>	100	[111 – 179]	140	[151 – 241]	0,2
<i>Lymphocytes</i>	1894	[1690–2146]	2100	[2036–2371]	0,026
<i>TSH</i>	1,49	[1,3 – 1,9]	1,37	[1,4 – 2]	0,8
<i>Total IgE</i>	118	[44 – 192]	164	[102 – 227]	0,051
<i>Non-Atopic IgE**</i>	108	[0 – 226]	155	[80 – 230]	0,038
<i>D-dimers</i>	440	[409 – 825]	392	[474 – 1033]	0,9

Table 4: Univariate analysis of characteristics at baseline between groups “updosed” vs. “non updosed”. *Other scores (CU-QoL, UAS, AAS, AE-QoL) had a lot of missing data and did not show a statistical difference. ** Subgroup of patients who did not have atopic dermatitis, asthma or allergic rhinitis.

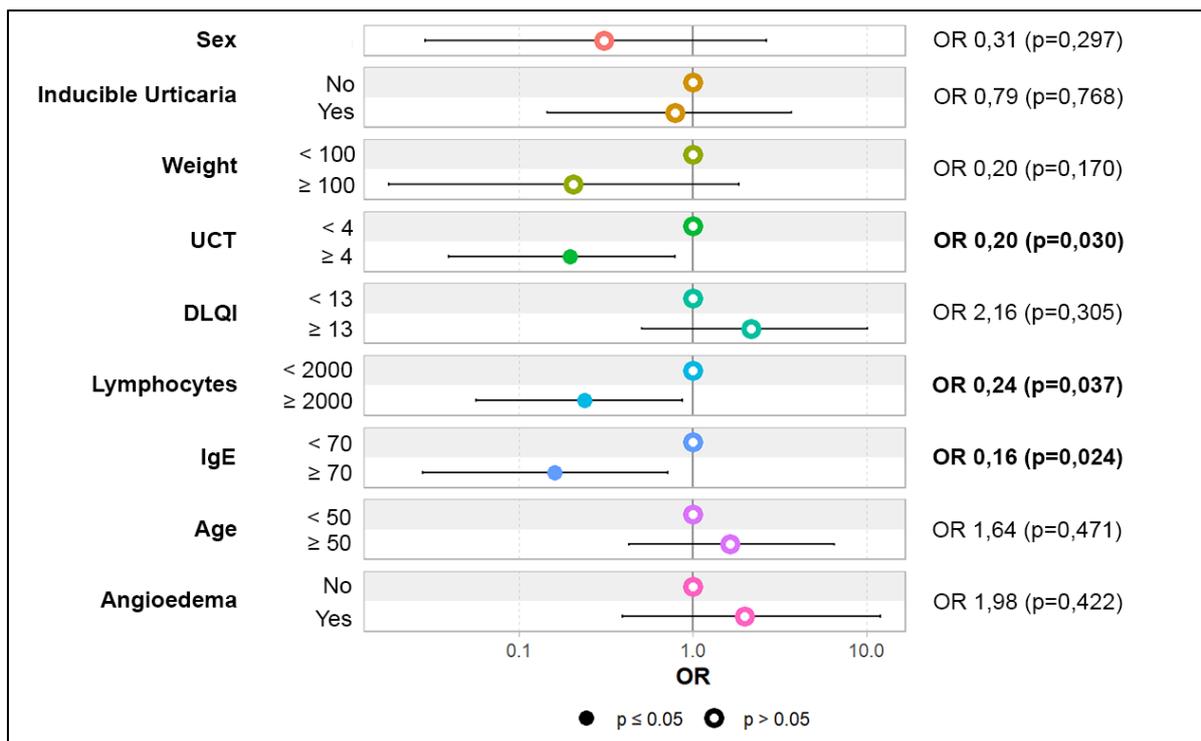


Figure 6: Multivariate analysis for up dosing at M3. Weight in kg, lymphocytes in elements/mm³, IgE in UI/mL, age in years.

Discussion

We describe a multicentric cohort of patients treated with OMA for CSU. Our results showed that one out of five patients required an up dosing of OMA after 3 months of follow-up. Among two thirds of cases, the physician increased the frequency of injection (every 2 or 3 weeks) rather than increasing the dose. This seems particularly justified for patients who had an end-of-dose effect (29% of up dosed patients). Changing the frequency offers greater freedom in adapting the dose to the time of efficacy of OMA for each patient. It was also the choice for most of the patients (95%) who had their dose decreased during the follow-up, as suggested by Terhorst-Molawi et al. (53).

Up dosing was less frequent at month 6 and 9. The choice between frequency and number of injections was more balanced. That can be explained by the fact that a quarter of up dosed patients were already at the maximum frequency (every 2

weeks). The most frequent pattern of up dosing during the study was 300mg every 2 weeks and then 450mg every 2 weeks. None of the patients who lacked response to OMA (UCT<12) during the 9 months stayed at the standard dose.

Metz et al. (54) gathered nine studies about OMA up dosing in CSU. The up dosing rates are between 10 and 20%. The up dosing method was to increase the dose to 450mg or 600mg every 4 weeks. The authors conclude to a complete response rate of 60% of patients who were refractory to standard dose and suggest that up dosing could take place after 3 months if the patient had no response or 6 months if they had partial response to treatment. Our study brings new elements to consider the possibility of increasing the frequency instead of the dose at each injection.

Two thirds of patients had a partial or complete response during the follow-up. That contrasts with the results from Tharp et al. (38) meta-analysis of real-world data showing a complete response in 72% of cases with an additional 17,8% of partial response. This discrepancy could be accounted for the use of UAS7 in the selected studies and the possibility of other definition of complete/partial response (for instance, anti-H1 discontinuation). It seems that a definition based on UCT is stricter than the others. The study from Kocatürk et al. (39) that used the UCT score found a similar efficacy to our study.

About two thirds of patients who suffered from AO or associated inducible urticaria did not report any episode after 3 months. During the 9 months follow-up, 2/5 of patients experienced decreasing of the dose or stopped OMA due to complete control. Decreasing occurred as soon as 3 months for 9 patients (6%) and at 6 months for 24 patients (17%). None of these patients had to return to a higher dose during the remaining follow-up, supporting the reassuring data regarding OMA discontinuation (55–57). A recent retrospective study among the French population showed that OMA

was stopped for half of patients after 2,4 years (58). After updosing at month 3, a new third of patients achieved partial or complete response ($UCT \geq 12$) by M9 and the frequency of associated inducible urticaria changed from 50% to 33%. Concerning the comparison of mean DLQI three months after updosing, there was a significant improvement (6 vs. 11; $p=0,003$) for patients who had been updosed at M3, but not for patients updosed at M6 (7 vs. 9; $p=0,2$). Though the study design does not allow us to conclude on the advantage of updosing at M3 rather than M6. A randomized interventional study comparing the two methods would be necessary to answer this question.

The side effects matched the data from safety reports, with mainly headache, injection site reaction and asthenia, regardless of the dose received and the therapeutic regimen used. No anaphylactoid reaction was reported.

The descriptive nature of the study does not allow us to draw definitive conclusion regarding efficacy and safety of OMA, since it was not compared to a control group.

Regarding the comparisons between updosed and non-updosed groups, CSU was more severe in the updosed group, suggesting considering the severity at baseline for the predictive probability of OMA response. Other studies (59–61) also found a correlation between response to treatment and severity according to 4 scores (UCT, DLQI, UAS7 and CU-QoL). We found no correlation concerning the age, sex ratio, BMI, history of atopy, thyroiditis, auto-immune disorders, family history of urticaria or AO. The impact of BMI and angioedema in OMA resistance is still debated in the literature, with some studies finding a correlation (42,55,62) and others not (45,47). However, our results support the fact that associated inducible urticaria is harder to control (63,64). A prospective study comparing different randomized doses of OMA for inducible urticaria might therefore be interesting.

In the literature, there is no consensual way to consider any biomarkers to predict clinical response to OMA (35,49,65), with the exception of serum IgE (66). Most biomarkers, such as CRP or white blood cell count, showed conflicting results in different studies, as reviewed recently by Pedersen et al. (50). In our cohort, the lymphocyte count was found to be significantly associated with OMA up dosing. This data was only found in one other study in which lymphocyte levels were correlated to an increase in UCT score (44). The clinical relevance of this parameter can be questioned. Interestingly, low IgE levels were strongly associated with up dosing status in the multivariate analysis. A statistical link between IgE and OMA response has been found in a recent meta-analysis as well (67). Unlike other studies (41,44,68), there was no difference in PNE count between up dosed and non-up dosed patients.

This study was design to collect “real world” evidence, which is a strength but also a limit. About 13% of patients were lost to follow-up. Including patients in multiple centers allowed us to obtain a large sample in a short period of time and a good overview of different real-life practices. The results of our univariate and multivariate analyses improve the comprehension of OMA resistance profile and we provide additional data to support further studies.

Conclusion

One patient out of 5 had an up dosing at month 3. Practitioners mainly chose to increase the frequency of injections. After 9 months, the vast majority of patients had an adaptation of dose (increase, decrease or stop). The severity of CSU, the presence of inducible urticaria and low IgE levels constitute important factors for up dosing OMA. Further studies are needed to establish new recommendations for OMA optimized dose in CSU depending on the patient’s profile.

Discussion

Caractéristiques des patients

Les données à l'inclusion de cette cohorte nous rappellent quelques éléments d'épidémiologie de l'UCS. Elle touchait ici environ deux femmes pour un homme, en accord avec les autres études sur le sujet (69). Les patients étaient en léger surpoids avec un IMC moyen à 26,4 kg/m². Le lien entre le surpoids et la survenue d'UCS est bien établi (70). La présence d'une inflammation chronique est l'un des facteurs participant à la pathogénèse de l'UCS. Le tissu adipeux constitue une source de cytokines inflammatoires appelées « adipokines », dont les effets commencent à être explorés pour expliquer ce lien (71).

Il n'est pas surprenant de retrouver dans cette cohorte une prévalence élevée des dysthyroïdies avec environ 14% des patients. Pour rappel, la prévalence en France de l'hypothyroïdie est située entre 1 et 2% et celle de l'hyperthyroïdie est de 0,4% (72). Un grand nombre de patients présentaient des antécédents atopiques (42%). Le lien entre UCS et atopie n'est pas clairement élucidé. Certains auteurs ont mis en évidence une corrélation entre le taux de FcεRI circulant et les manifestations atopique chez les patients atteints d'UCS (73). Mais peu d'études dans la littérature se sont intéressées à ce sujet. La prévalence de l'urticaire induite, des angioœdèmes et des antécédents familiaux d'urticaire était proche de celle d'autres cohortes de patients atteints d'UCS (21,22,74).

Concernant les données biologiques, l'élévation des D-dimères conforte l'hypothèse de l'activation de la cascade de coagulation dans l'UCS. Cette activation est d'ailleurs corrélée à la sévérité de la maladie (75), ce qui n'est pas étonnant puisque notre cohorte comportait uniquement des patients dont l'UCS avait résisté aux anti-

H1 à dose quadruple. Les autres analyses (PNE, IgE, TSH...) restaient dans la moyenne.

Modalités d'intensification

Un patient sur cinq a bénéficié d'une intensification de l'OMA après trois mois de traitement. Dans un peu plus de deux tiers des cas, le praticien a choisi d'augmenter la fréquence des injections (toutes les deux ou trois semaines) plutôt que d'augmenter le nombre d'injections. Cela semble particulièrement justifié chez les patients présentant un phénomène de fin de dose (29% des patients intensifiés) pour s'adapter à la durée d'efficacité du produit chez chaque patient. Le changement d'intervalle semble offrir une plus grande liberté au prescripteur pour affiner plus précisément la stratégie thérapeutique. La décroissance était aussi réalisée par diminution de la fréquence d'injection dans 95% des cas, ce qui est également la pratique recommandée par Terhorst-Molawi et al. (53). Le schéma d'intensification le plus fréquent était d'augmenter à 300mg toutes les deux semaines, puis à 450mg toutes les deux semaines. A noter qu'aucun patient n'a été optimisé dès la visite d'inclusion, hormis un (qui présentait un IMC à 34 kg/m², des épisodes d'AO et d'UCI) et qui par la suite a bénéficié d'une décroissance vers la posologie standard dès M3 en raison d'une réponse complète (UCT=16 et DLQI=0).

Les intensifications étaient moins fréquentes à six mois et neuf mois. Le choix entre l'augmentation de la fréquence ou du nombre d'injections était plus équilibré, mais cela peut s'expliquer par le fait qu'un quart de ces patients étaient déjà à la fréquence maximale d'injection (toutes les deux semaines).

La revue de Metz et al. (54) de 2020 regroupe neuf études s'intéressant à l'intensification de l'OMA dans l'UCS. Les taux d'intensification sont situés entre 10 et

20%. Les modalités d'intensification dans ces études étaient l'augmentation de la posologie à 450mg ou 600mg toutes les quatre semaines (hormis la cohorte de Metz et al. (76) de 2014 où certains patients avaient des doses toutes les trois semaines). Les auteurs concluent à un taux de rémission de 60% des patients réfractaires aux doses standards d'OMA et suggèrent qu'une intensification peut s'envisager après trois mois en cas d'absence de réponse ou six mois en cas de réponse partielle. Notre étude apporte donc des éléments supplémentaires pour suggérer la possibilité d'augmenter, non pas la dose, mais la fréquence d'injection. A noter également que certaines de ces études (76,77) utilisaient une posologie de 150mg toutes les quatre semaines à l'initiation, non retenue par les études pivots (36) et par principe sous-dosée (78). Notre étude a l'avantage de ne comporter que des patients ayant débuter le traitement à la posologie recommandée par l'AMM.

Efficacité et sécurité

Nous rapportons la tolérance et l'efficacité de l'OMA en vraie vie dans une cohorte dont 27% des patients ont été intensifiés. L'absence de groupe contrôle limite les conclusions, mais nous avons observé que deux tiers des patients ont obtenu une amélioration au moins partielle de leur urticaire au cours du suivi ($UCT \geq 12$). Cela contraste avec les résultats de la méta-analyse de Tharp et al. (38) qui retrouvait, en vraie vie, un pourcentage de patients en réponse complète à 72% et pouvant ajouter 17,8% de patients en réponse partielle. Cette différence peut s'expliquer par l'utilisation du score UAS7 dans les études sélectionnées et la possibilité de définitions différentes de réponse complète ou partielle (par exemple, l'absence d'utilisation d'antihistaminiques). Il semblerait que la définition basée sur un UCT

égal à 16 soit plus stricte que les autres. L'étude de Kocatürk et al. (39) utilisant l'UCT retrouve une efficacité similaire à notre cohorte.

Même si notre étude n'avait pas pour objectif d'analyser les schémas de décroissance, au cours des neuf mois de suivi, nous avons observé que deux patients sur cinq ont pu baisser leur dose d'OMA ou arrêter complètement le traitement en raison de la réponse favorable. A noter également que neuf patients (soit 6%) ont bénéficié d'une décroissance dès le troisième mois de traitement et 24 patients (soit 17%) au sixième mois. Aucun de ces patients n'a dû récupérer une posologie plus élevée pendant le reste du suivi, soutenant les données rassurantes quant à la décroissance de l'OMA (55–57). Une étude rétrospective récente en population française a montré que l'OMA était arrêté chez environ la moitié des patients après deux ans et demi (58).

Deux tiers des patients souffrant d'AO ou d'UCI à l'inclusion ne rapportaient plus de symptômes après trois mois d'OMA. L'étude de Fialek et al. (79), réalisée sur une population source similaire à la nôtre (recrutement au CHU de Lille), retrouvait une efficacité de 50% de l'OMA à dose standard chez les patients atteints d'UCI.

Après intensification à trois mois, un tiers de patients en plus a obtenu un contrôle au moins partiel des symptômes à la fin du suivi (5/21 à M3 vs. 12/21 à M9). La fréquence des épisodes d'UCI associée à l'UCS est passée de 50% à 33%.

En comparant les scores trois mois après intensification, nous constatons une amélioration significative du DLQI chez les patients intensifiés à trois mois, non retrouvée chez les patients intensifiés à six mois. Les modifications de l'UCT ne sont pas significatives. Bien que le design de cette étude ne permette pas de conclure sur l'intérêt d'intensifier à trois mois plutôt qu'à six mois, il semblerait qu'une

intensification précoce soit plus bénéfique. Une étude interventionnelle randomisée comparant ces deux modalités permettrait de mieux répondre à cette question.

Le profil des effets indésirables était similaire aux données de la pharmacovigilance, avec principalement des céphalées, des réactions au point d'injection et une asthénie. Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation des effets indésirables après l'intensification de l'OMA. Aucune réaction anaphylactoïde n'a été rapportée, contrairement à certains cas décrits dans l'asthme (80).

Profils des patients cibles

Les patients ayant nécessité une intensification avaient, à l'inclusion, une UCS plus sévère selon leurs scores UCT et DLQI. D'autres études (59–61,81) ont également retrouvé une corrélation entre la réponse à l'OMA et les scores UCT, DLQI, UAS7 et CU-QoL à l'inclusion. L'association la plus forte de notre cohorte a été trouvée avec le score UCT. Contrairement au DLQI, ce score étudie spécifiquement l'impact de l'UCS sur la qualité de vie.

Parmi les caractéristiques initiales de nos patients, l'âge, le sexe, l'IMC, les antécédents atopiques, les antécédents de dysthyroïdie ou d'autres maladies auto-immunes, les antécédents familiaux d'urticaire et la présence d'AO n'étaient pas corrélés à l'intensification de l'OMA. Dans la littérature, la présence d'un terrain atopique était parfois associée à une meilleure réponse (44), parfois à une absence de réponse (82), ou comme dans notre cohorte, sans association avec l'évolution de l'UCS sous OMA (47).

L'influence du poids sur la réponse à l'OMA reste discutée (45,55,62). Les patients de notre cohorte avaient un IMC quasiment similaire entre le groupe intensifié et non intensifié. La plupart des biothérapies dans le psoriasis ou la dermatite atopique ne

font pas l'objet d'une adaptation au poids. L'OMA ne ferait pas exception d'après les recommandations de bon usage du médicament et nos résultats. L'étude de Ghazanfar et al. (83) a montré que les taux sériques d'OMA étaient moins élevés chez les patients avec un IMC élevé, cependant l'IMC n'avait pas d'effet sur l'évolution des scores UCT, DLQI, UAS7 et CU-QoL dans cette même cohorte.

Nos résultats confortent aussi l'observation que l'urticaire inductible est plus difficile à contrôler (61,63,64,79). Une étude interventionnelle complémentaire pourrait être intéressante afin d'étudier et de proposer un schéma différent d'OMA en cas d'UCI associé. Nous pouvons aussi penser que la présence d'AO serait significativement associée aux patients optimisés, comme retrouvée dans les résultats de Serarslan et al. (42), mais nous n'avons pas montré de différence significative, suggérant que la présence d'AO ne devrait pas être considérée comme un motif d'intensification rapide. Parmi les patients n'ayant pas nécessité d'intensification, 60% présentaient des épisodes d'AO associés. Une analyse rétrospective récente de patients sous OMA va également dans le sens de nos résultats (47).

Malgré les éléments physiopathologiques liant l'UCS avec les dysthyroïdies, il ne semble pas que ces comorbidités affectent la réponse sous OMA, d'après plusieurs études ayant comparé ces facteurs (47,51,82) et nos propres résultats.

Concernant l'utilité de la biologie sur la décision thérapeutique et le pronostic, la revue de la littérature semble en défaveur de sa réalisation (35,49,60), excepté pour le dosage des IgE (66). La plupart des indicateurs biologiques, comme la CRP ou l'hémogramme, ont montré des résultats contradictoires sur leur capacité à prédire l'évolution sous OMA (50). Dans notre cohorte, un bilan biologique a été réalisé chez 65% des patients à l'inclusion, ce qui nous permet d'apporter des éléments de discussion par rapport à la littérature. En particulier, le taux de lymphocytes était

significativement plus bas chez les patients ayant été intensifiés. Cette donnée n'a été retrouvée que dans une seule étude sur le sujet (44) où le taux de lymphocytes était corrélé à l'augmentation de l'UCT. Elle ne semble donc pas être pertinente pour la décision thérapeutique.

Un taux d'IgE bas était corrélé à la nécessité d'intensifier l'OMA dans notre analyse multivariée, indépendamment des autres facteurs liés à l'intensification et des caractéristiques démographiques. La corrélation était également significative dans le sous-groupe de patients sans antécédent atopique. Plusieurs autres études ont mis en évidence une différence significative du taux d'IgE chez les patients non répondeurs à l'OMA (51,67,81,84–86) et notamment chez les patients n'ayant pas de comorbidité atopique pouvant influencer la corrélation (52). Il semblerait que deux mécanismes physiopathologiques concourent dans l'UCS : une auto-immunité de type I (ou auto-allergie) impliquant des auto-anticorps IgE et une auto-immunité de type IIb causée par des auto-anticorps IgG dirigés contre le récepteur FcεRI des mastocytes. L'hypothèse actuelle est que les patients non répondeurs auraient plutôt une auto-immunité de type IIb avec un taux faible d'IgE (87). La question peut se poser d'intégrer le dosage des IgE totaux dans la décision thérapeutique de l'UCS, comme suggéré par Maurer et al. (66). Son utilisation pour adapter la posologie de l'OMA est déjà recommandée dans l'asthme (88), mais dans le sens inverse. En effet, la posologie de l'OMA dans l'asthme est optimisée avec l'augmentation du taux initial d'IgE et du poids corporel (Figure annexe 1). Inversement dans l'UCS, les données de notre étude et de la littérature suggèrent que l'OMA pourrait être optimisé si les taux d'IgE sont bas.

Nous n'avons pas retrouvé de différence dans le taux de D-dimères, en accord avec l'étude de Asero et al. (89). Le taux d'éosinophiles était similaire entre les deux

groupes, contrairement aux résultats retrouvés par d'autres études (41,44,68), mais en accord avec Sirufo et al. (45).

Des bilans de suivi ont été réalisés chez 26, 14 et 5 patients respectivement à M3, M6 et M9. Etant donné que le suivi biologique sous OMA ne fait pas partie des recommandations en pratique courante, il n'était pas de réalisation systématique dans notre étude, limitant les conclusions sur ce point.

Forces et limites de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première étude multicentrique analysant de manière prospective les modalités d'intensification de l'OMA chez des patients débutant à la posologie recommandée. L'inclusion multicentrique en France a permis d'obtenir un effectif large (comparativement aux autres études sur le sujet) et une vue d'ensemble des pratiques en vraie vie au sein des centres membres du GUS. Les résultats des comparaisons de groupes, renforcés par l'analyse multivariée, permettent de challenger les données existantes afin de mieux comprendre le profil des patients résistant à l'OMA.

Le design de l'étude et l'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de distinguer un schéma plus efficace selon les profils des patients. En raison du caractère « en vraie vie » de l'étude, quelques données sont parfois manquantes dans le suivi et environ 13% des patients ont été perdus de vue. Il s'agissait d'une limite attendue car, par exemple, le bilan biologique de suivi n'est pas recommandé, les praticiens utilisent habituellement d'autres scores dans l'UCS, etc. Toutefois, le taux de données manquantes à la visite d'inclusion, utilisées pour les comparaisons de groupes, était de seulement 3%.

Conclusion

Un patient sur cinq a bénéficié, en vraie vie, d'une intensification de l'OMA dès trois mois. Les praticiens choisissent le plus souvent de modifier la fréquence des injections, tant pour intensifier que pour décroître la posologie. Après neuf mois de suivi, il est important de noter que la plupart des patients avaient eu une adaptation de dose, suggérant que la dose de l'AMM ne permet pas de répondre à la majorité des situations en vraie vie.

La sévérité de l'UCS, la présence d'une UCI associée et un taux d'IgE bas pourraient constituer des éléments importants dans la décision d'une optimisation rapide de l'OMA. Des études complémentaires comparant de façon randomisée les différentes posologies d'OMA selon le profil des patients seraient nécessaires pour confirmer nos résultats.

Références

1. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria : a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(1):9-21.
2. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
3. Huangdi Nei Jing Su Wen, traduction Jacques-André Lavier, Pardès. 1990.
4. Juhlin L. The history of Urticaria and Angioedema. *ESHDV Special Annual Lecture*, 2000.
5. More T. The History of King Richard III. In the English Works of Sir Thomas More. Campbell WE, et al; 1931; 426.
6. Wilan R., *On Cutaneous Diseases*. J Johnson, London. 1808.
7. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*. 1986;114(5):583-90.
8. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):754-8.
9. Ulambayar B, Chen YH, Ban GY, Lee JH, Jung CG, Yang EM, et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεR1α in sera from chronic spontaneous urticaria patients. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2020;53(1):141-7.
10. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13.
11. Shin YS, Suh DH, Yang EM, Ye YM, Park HS. Serum Specific IgE to Thyroid Peroxidase Activates Basophils in Aspirin Intolerant Urticaria. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):705-9.
12. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
13. Rorsman H, Slatkin MW, Harber LC, Baer RL. The basophile leukocyte in urticarial hypersensitivity to physical agents. *J Invest Dermatol*. 1962;39:493-9.
14. Appenzeller U, Meyer C, Menz G, Blaser K, Cramer R. IgE-mediated reactions to autoantigens in allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;118(2-4):193-6.
15. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, Janson MM, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-

- specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2003;120(5):784-8.
16. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(3):876-82.
 17. Wang F, Tang H, Xu JH, Kang KF. Activation of the blood coagulation cascade is involved in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):972-3; author reply 973-974.
 18. 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.
 19. Maurer M, Houghton K, Costa C, Dabove F, Ensina LF, Giménez-Arnau A, et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):32.
 20. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol.* 2016;174(4):892-4.
 21. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100533.
 22. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):464-70.
 23. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:42.
 24. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):89-104.
 25. 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.
 26. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in adults and in the paediatric population 12-17 years old. *Allergy.* 2022;77(1):17-38.
 27. Yosipovitch G, Biazus Soares G, Mahmoud O. Current and Emerging Therapies for Chronic Spontaneous Urticaria: A Narrative Review. *Dermatol Ther.* 2023;13(8):1647-60.

28. Wedi B. Emerging treatments for chronic urticaria. *Expert Opin Investig Drugs*. 2022;31(3):281-90.
29. Orzan OA, Popa LG, Mihai MM, Cojocaru A, Giurcăneanu C, Dorobanțu AM. Current and Future Approaches in Management of Chronic Spontaneous Urticaria Using Anti-IgE Antibodies. *Med Kaunas Lith*. 2022;58(6):816.
30. Do TT, Cauty EA, Joshi SR. Current and future management of chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2023;44(1):3-14.
31. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153-65.
32. Iriarte Sotés P, Armisén M, Usero-Bárcena T, Rodríguez Fernández A, Otero Rivas MM, Gonzalez MT, et al. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(4):282-91.
33. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-36.
34. Marín-Cabañas I, Berbegal-de Gracia L, de León-Marrero F, Hispán P, Silvestre JF. Management of Chronic Spontaneous Urticaria in Routine Clinical Practice Following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(4):346-53.
35. Karr RM. Chronic Urticaria/Angioedema (CUA): Which Diagnostics, if any, Inform Etiology and Response to Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2833-4.
36. 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.
37. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεR1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):527-30.
38. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of « Real-world » Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):29-38.
39. Kocatürk E, Deza G, Kızıltaç K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing for Better Disease Control in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;1-5.

40. Bérard F, Ferrier le Bouëdec MC, Bouillet L, Reguiat Z, Barbaud A, Cambazard F, et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients nonresponsive to H1-antihistamine treatment: Results of the phase IV open-label SUNRISE study. *Br J Dermatol*. 2018;
41. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):318-325.e5.
42. Serarslan G, Uzun M, Dođramacı AÇ, Çelik E. Angioedema is an unfavorable factor for the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria: A retrospective study. *Dermatol Ther*. 2019;32(1):e12752.
43. Magen E, Chikovani T, Waitman DA, Kahan NR. Factors related to omalizumab resistance in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):273-8.
44. Cakmak ME. Comparison of the Patients with Chronic Urticaria Who Responded and Did Not Respond to Omalizumab Treatment: A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(11):1209-15.
45. Sirufo MM, Bassino EM, De Pietro F, Ginaldi L, De Martinis M. Sex differences in the efficacy of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211065870.
46. Hasal E, Bulbul Baskan E, Yazici S, Aydogan K, Saricaoglu H. Factors Related to Omalizumab Drug Survival and Treatment Responses in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(11):1198-208.
47. Foti C, Romita P, Ambrogio F, Fanelli M, Panebianco R, Vena GA, et al. Analysis of clinical factors as possible predictors of response to omalizumab and relapse after treatment discontinuation in chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther*. 2022;35(2):e15248.
48. Carrillo-Martin I, Dudgeon MG, Chamorro-Pareja N, Haehn DA, Rivera-Valenzuela MG, Spaulding AC, et al. Cost-Utility of Routine Testing in Chronic Urticaria/Angioedema: A Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2823-32.
49. Asero R. Are currently available biomarkers useful to discriminate CSU patients not controlled by low dose omalizumab maintenance therapy? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(6):268-70.
50. Pedersen NH, Sørensen JA, Ghazanfar MN, Zhang DG, Vestergaard C, Thomsen SF. Biomarkers for Monitoring Treatment Response of Omalizumab in Patients with Chronic Urticaria. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11328.
51. Asero R, Ferrucci SM, Calzari P, Consonni D, Cugno M. Thyroid Autoimmunity in CSU: A Potential Marker of Omalizumab Response? *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7491.

52. Asero R, Ferrucci S, Casazza G, Marzano AV, Cugno M. Total IgE and atopic status in patients with severe chronic spontaneous urticaria unresponsive to omalizumab treatment. *Allergy*. 2019;74(8):1561-3.
53. Terhorst-Molawi D, Fox L, Siebenhaar F, Metz M, Maurer M. Stepping Down Treatment in Chronic Spontaneous Urticaria: What We Know and What We Don't Know. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):397-404.
54. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38-45.
55. Brás R, Costa C, Limão R, Caldeira LE, Paulino M, Pedro E. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): Real-Life Experience in Dose/Interval Adjustments and Treatment Discontinuation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(8):2392-402.
56. Türk M, Maurer M, Yılmaz İ. How to discontinue omalizumab in chronic spontaneous urticaria? *Allergy*. 2019;74(4):821-4.
57. Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Bilò MB, Antonicelli L. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: patient-tailored tapering or planned discontinuation? *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(2):147-8.
58. Litovsky J, Hacard F, Tetart F, Boccon-Gibod I, Soria A, Staumont-Salle D, et al. Omalizumab drug survival in chronic urticaria: a retrospective multicentric French study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;S2213-2198(23)00956-X.
59. Salman A, Demir G, Bekiroglu N. The impact of omalizumab on quality of life and its predictors in patients with chronic spontaneous urticaria: Real-life data. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12975.
60. Tarkowski B, Ławniczak J, Tomaszewska K, Kurowski M, Zalewska-Janowska A. Chronic Urticaria Treatment with Omalizumab-Verification of NLR, PLR, SIRI and SII as Biomarkers and Predictors of Treatment Efficacy. *J Clin Med*. 2023;12(7):2639.
61. Yang, Yu R, Qian W, Zheng Q, Xiong J, Chen S, et al. Analysis of the Efficacy and Recurrence of Omalizumab Use in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria and Chronic Inducible Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(7):643-55.
62. Castagna J, Bernard L, Hacard F, Delcroix F, Darrigade AS, Nicolas JF, et al. Clinical predictive factors of unresponsiveness to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1124-6.
63. Pereira ARF, Motta AA, Kalil J, Agondi RC. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. *Einstein Sao Paulo Braz*. 2020;18:eAO5175.

64. Andrade Coelho Dias G, Cunha Coelho F, Filippo P, Lacerda Pedrazzi D, Nogueira Arraes AC, Perelló MI, et al. Clinical experience of a chronic urticaria referral university center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(3):112-20.
65. Yu M, Terhorst-Molawi D, Altrichter S, Hawro T, Chen YD, Liu B, et al. Omalizumab in chronic inducible urticaria: A real-life study of efficacy, safety, predictors of treatment outcome and time to response. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2021;51(5):730-4.
66. Maurer M, Kolchir P, Moñino-Romero S, Metz M. The Crucial Role of IgE as a Predictor of Treatment Response to Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2390-1.
67. Chuang KW, Hsu CY, Huang SW, Chang HC. Association Between Serum Total IgE Levels and Clinical Response to Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2382-2389.e3.
68. Hapa FA, Yıldırım FE. Efficacy and Safety of Omalizumab Updosing in Chronic Urticaria: A Retrospective Study. *Skinmed.* 2023;21(3):170-5.
69. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):599-614.
70. Gupta P, Bishnoi A, Bakshi S, Parsad D, Kumaran MS. Chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome: a relationship conundrum. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(8):2445-8.
71. Adamczyk K, Wcislo-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezinska-Wcislo L, Brzoza Z. Does adiponectin play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria? *Cent-Eur J Immunol.* 2020;45(1):56-9.
72. Dysthyroïdies : un socle complet de recommandations. HAS, Communiqué de presse du 14 mars 2023.
73. Moñino-Romero S, Kolchir P, Szépfalusi Z, Schoepke N, Metz M, Asero R, et al. In chronic spontaneous urticaria soluble FcεRI is elevated and linked to atopy and chronic inducible urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2023;13(7):e12272.
74. Zysk W, Trzeciak M. Characterization of Chronic Urticaria and Associated Conditions - A Web-Based Survey. *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(1):e2023056.
75. Wang D, Tang H, Shen Y, Wang F, Lin J, Xu J. Activation of the Blood Coagulation System in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Clin Lab.* 2015;61(9):1283-8.
76. Metz M, Ohanian 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.

77. Barron C, Saperia C, Kobric D, Sussman GL. Chronic Spontaneous Urticaria; Centres' of Excellence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):AB247.
78. Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2021;76(1):59-70.
79. Fialek M, Dezoteux F, Le Moing A, Karimova E, Ramdane N, Pape E, et al. Omalizumab in chronic inducible urticaria: A retrospective, real-life study. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148(4):262-5.
80. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FER, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):210-2.
81. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76(10):2965-81.
82. Asero R. Omalizumab in severe chronic urticaria: are slow and non-responders different? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(6):263-6.
83. Ghazanfar MN, Bartko EA, Arildsen NS, Poulsen LK, Jensen BM, Enevold C, et al. Omalizumab serum levels predict treatment outcomes in patients with chronic spontaneous urticaria: A three-month prospective study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2022;52(5):715-8.
84. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73(3):705-12.
85. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1386-1388.e1.
86. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, Ellrich A, Sussman G, Koplowitz J, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy*. 2018;73(12):2406-8.
87. Palacios T, Stillman L, Borish L, Lawrence M. Lack of basophil CD203c-upregulating activity as an immunological marker to predict response to treatment with omalizumab in patients with symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):529-30.
88. Xolair (omalizumab) dans le traitement de l'asthme sévère. Bon usage du médicament. HAS, 2019.
89. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Genovese G, Cugno M. Baseline D-dimer plasma levels correlate with disease activity but not with the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2019;74(12):2538.

Annexes

Initiales :

Date du test :

Date de naissance :

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)

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

Initiales :

Date du test :

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(e) physiquement par votre urticaire (démangeaisons, plaques rouges et/ou oedèmes) durant les 4 dernières semaines ?

0 très fortement 1 fortement 2 moyennement 3 peu 4 pas du tout

2. Dans quelle mesure votre qualité de vie a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines ?

0 très fortement 1 fortement 2 moyennement 3 peu 4 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 ?

0 très souvent 1 souvent 2 occasionnellement 3 rarement 4 jamais

4. Au total, comment estimez-vous que votre urticaire a été contrôlée au cours de ces 4 dernières semaines ?

0 pas du tout 1 peu 2 moyennement 3 bien 4 complètement

Cu-Q2oL

Initiales :

Date du test :

Date de naissance :

<i>À quel point ces symptômes vous affectent-ils ?</i> Minimum de 1 (pas du tout), maximum de 5 (énormément).						
	Pas du tout	Un peu	Quelque peu	Beaucoup	Énormément	Score
<i>Démangeaisons</i>						
1. Démangeaisons (prurit)	1	2	3	4	5	
2. Papules	1	2	3	4	5	
<i>Enflure</i>						
3. Enflure des yeux	1	2	3	4	5	
4. Enflure des lèvres	1	2	3	4	5	
<i>Répercussions sur les activités quotidiennes</i>						
5. L'urticaire gêne mon travail	1	2	3	4	5	
6. L'urticaire gêne mes activités physiques	1	2	3	4	5	
7. L'urticaire gêne mon sommeil	1	2	3	4	5	
8. L'urticaire gêne mes temps libres	1	2	3	4	5	
9. L'urticaire gêne mes relations sociales	1	2	3	4	5	
10. L'urticaire gêne mes habitudes alimentaires	1	2	3	4	5	
<i>Troubles du sommeil</i>						
11. Avez-vous de la difficulté à vous endormir ?	1	2	3	4	5	
12. Vous réveillez-vous la nuit ?	1	2	3	4	5	
13. Ressentez-vous de la fatigue durant la journée en raison de troubles du sommeil la nuit ?	1	2	3	4	5	
14. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer ?	1	2	3	4	5	
15. Éprouvez-vous de la nervosité ?	1	2	3	4	5	
<i>Limites</i>						
16. Êtes-vous de mauvaise humeur ?	1	2	3	4	5	
17. Vos choix alimentaires sont-ils limités ?	1	2	3	4	5	
18. L'urticaire limite-t-elle vos activités sportives ?	1	2	3	4	5	
<i>Apparence</i>						
19. Les effets secondaires des médicaments vous affectent-ils ?	1	2	3	4	5	
20. Les symptômes de l'urticaire vous gênent-ils ?	1	2	3	4	5	
21. Éprouvez-vous de la gêne à aller dans des endroits publics ?	1	2	3	4	5	
22. L'utilisation de produits de beauté vous pose-t-elle des problèmes ?	1	2	3	4	5	
23. Vos choix vestimentaires sont-ils limités ?	1	2	3	4	5	
Score total du CU-Q₂oL						

AAS

(Angioedema Activity Score)

Score d'activité de l'angio-oedème

A détacher et à rendre à la prochaine visite

Initiales :

Date du test :

Date de naissance :

Semaine 1

Instructions: Veuillez indiquer pour chaque jour de la semaine vos symptômes. Tenez compte à chaque fois des dernières 24 heures. Veuillez répondre le plus complètement possible à chaque question

		Jour						
		1	2	3	4	5	6	7
Avez-vous eu un oedème lors des dernières 24 heures?	non							
	oui							
 Veuillez remplir les lignes suivantes seulement en cas d'oedème au cours des dernières 24 heures !								
A quel(s) moment(s) de la journée, le ou les oedème(s) ont-ils été présents ? (sélectionner toutes les périodes correspondantes)	0 - 8 heures							
	8 - 16 heures							
	16 - 24 heures							
Quelle est ou était l'intensité de la gêne physique causé par les oedèmes (lié par exemple à la douleur, à des sensations de brûlures, à la démangeaison...)?	aucun							
	léger							
	moyen							
	fort							
Pouvez-vous ou pouviez-vous effectuer vos tâches quotidiennes malgré l'oedème ?	pas de restriction							
	légère restriction							
	forte restriction							
	tâches impossibles							
Sur le plan esthétique, comment évaluez-vous la gêne occasionnée par l'oedème ?	aucune gêne							
	gêne légère							
	gêne moyenne							
	gêne importante							
Dans l'ensemble, comment évaluez-vous la gravité de l'oedème ?	négligeable							
	légère							
	moyenne							
	forte							

Le score AAS doit être réalisé 4 semaines d'affilée.

AE-QoL

Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes d'angioœdèmes récurrents

Initiales :

Date du test :

Date de naissance :

Instructions: S'il vous plaît, lire attentivement chaque question et choisir parmi les cinq réponses proposées celle qui convient le mieux pour vous. Ne prenez pas trop de temps pour penser à vos réponses, et assurez-vous de répondre en donnant une seule réponse à chaque question, c.-à-dire cocher une case seulement.

Pour les domaines de votre vie quotidienne énumérés ci-dessous, indiquez à quelle fréquence au cours des 4 dernières semaines vous avez été limité en raison d'épisodes de gonflement, que vous ayez eu ou non des épisodes de gonflement au cours de cette période de temps.	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Très souvent 4
1. Travail					
2. Activité physique					
3. Passe-temps/Loisirs					
4. Relations avec les autres					
5. Alimentation					
Pour les questions suivantes, nous désirons avoir plus de détails sur les problèmes et les difficultés qui peuvent être associés à vos épisodes récurrents de gonflement (Pensez à vos 4 dernières semaines)	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Très souvent 4
6. Avez-vous de la difficulté à vous endormir?					

Initiales :

Date du test :

Date de naissance :

0 1 2 3 4

7. Vous réveillez-vous durant la nuit?					
8. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous n'avez pas bien dormi?					
9. Avez-vous des problèmes de concentration?					
10. Vous sentez-vous déprimé?					
11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de boissons ou de nourriture?					
12. Est-ce que vos épisodes de gonflement vous semblent un fardeau?					
13. Avez-vous toujours peur qu'un épisode de gonflement arrive soudainement?					
14. Avez-vous peur que la fréquence des épisodes de gonflement augmente?					
15. Est-ce que vous êtes gêné de fréquenter les endroits publics à cause de vos épisodes de gonflement ?					
16. Est-ce que vos épisodes vous gênent ou vous rendent plus conscient de votre état?					
17. Avez-vous peur que les médicaments que vous prenez pour traiter les épisodes aient des effets négatifs à long terme?					

TOTAL : / 68

	Month 3		Month 6		Month 9	
	%	N	%	N	%	N
Updosed at Month 3	33%	10/30	25%	6/24	27%	6/22
Updosed at Month 6	18%	2/11	10%	1/10	17%	2/12
Non-updosed*	29%	24/84	29%	20/70	16%	12/73

Supplementary Table 1: Patients reporting side effects according to updosed status. Patients were updosed after reporting side effects in the past 3 months, therefore "Month 3" serves as a baseline. *Non-updosed or updosed at month 9. Fisher test: $p > 0,05$ for every before-after updosing comparisons and updosed vs. non-updosed comparisons.

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

Figure annexe 1 : Posologies d'omalizumab administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

AUTEUR : Nom : PIERRARD

Prénom : Guillaume

Date de soutenance : 18 octobre 2023

Titre de la thèse : Modalités d'intensification de l'OMALIZUMAB dans l'urticaire chronique spontanée : une étude en vraie vie

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Médecine

DES : Dermatologie

Mots-clés : Urticaire, Omalizumab

Résumé

Introduction : L'OMALIZUMAB (OMA) fait partie de l'arsenal thérapeutique de l'urticaire chronique spontanée (UCS) depuis 2014. Peu de données sont disponibles quant aux modalités d'intensification de l'OMA. Les schémas ne sont pas harmonisés et les profils cibles nécessitant une dose plus élevée ne sont pas connus. Une étude des pratiques en vraie vie est donc justifiée pour mieux décrire les modalités d'intensification et identifier les patients cibles. **Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle prospective multicentrique, incluant tout patient majeur débutant l'OMA dans le cadre d'une UCS. Les données sont recueillies à l'inclusion, M3, M6 et M9 (âge, IMC, scores UCT et DLQI, effets indésirables...). Le critère de jugement principal est la proportion de patients bénéficiant d'une intensification à 3 mois. Les critères secondaires sont la proportion d'intensification à 6 et 9 mois, l'analyse des profils des patients intensifiés, de l'efficacité de l'OMA et des effets indésirables. **Résultats :** 20% des patients ont bénéficié d'une intensification à M3 et 27% au total. Le schéma d'optimisation le plus fréquent était de 300mg toutes les 2 semaines puis 450mg toutes les 2 semaines. L'UCT s'est amélioré de 8 points en moyenne, le DLQI de 9 points. La sévérité de l'UCS à l'inclusion, la présence d'urticaire induite, des taux bas d'IgE et de lymphocytes étaient significativement associés à la nécessité de doses plus élevées d'OMA. En analyse multivariée, l'UCT, les IgE et les lymphocytes étaient indépendamment corrélés à l'intensification. Il n'y avait pas de différence significative d'âge, de sexe, d'IMC ou d'antécédents. Les effets indésirables n'étaient pas plus fréquents après intensification. **Conclusion :** Il s'agit de la première étude prospective analysant les modalités d'intensification de l'OMA chez des patients débutant à la posologie de l'AMM. L'inclusion multicentrique permet d'avoir une vue d'ensemble des pratiques en vraie vie. Les facteurs prédisant l'intensification pourraient constituer des éléments importants dans la décision thérapeutique et faire l'objet de recommandations personnalisées selon le profil des patients.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Philippe MODIANO

Monsieur le Docteur Sébastien SANGES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX