

Université de POITIERS  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**  
ANNEE 2022-2023

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(Arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 avril 2023 à POITIERS

**Par Madame PEREIRA ARAUJO Rita**

**Urticaire chronique et omalizumab :**  
**Revue de la littérature et enquêtes de pratique en vie réelle du point de vue du**  
**médecin et du pharmacien d'officine**

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur OLIVIER Jean-Christophe

**Membres** : Madame BARBARIN Cindy, PH Dermatologie

Madame BARRA Anne, MCU-PH

Madame GENTY-GUILBAULT Emmanuelle, Docteur en pharmacie

Madame MASSON REGNAULT Marie, PHU Dermatologie

**Directeur de thèse** : Madame BARRA Anne

**Co-directeur de thèse** : Madame MASSON REGNAULT Marie



**Faculté de Médecine et  
Pharmacie de Poitiers**

**LISTE DES ENSEIGNANTS**

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

***Professeurs des universités-praticiens hospitaliers***

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

***Professeurs des universités***

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques

- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

### ***Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers***

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

### ***Maîtres de conférences***

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie

- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

***Maîtres de conférences associés - officine***

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

**ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

**6 rue de la Milétrie- Bâtiment D1 TSA 51115- 86073 POITIERS Cedex 9 | FRANCE**

**I T : 33 05 49 45 43 43 | Fax : (33 (0)5 49 45 43 05**

**[www.medphar.univ-poitiers.fr](http://www.medphar.univ-poitiers.fr)**

## REMERCIEMENTS

*Aux membres de jury, Madame BARRA Anne, Madame BARBARIN Cindy, Madame GENTY-GUILBAULT Emmanuelle, Madame MASSON REGNAULT Marie et Monsieur OLIVIER Jean-Christophe, merci d'avoir accepté d'être membre du jury et d'avoir pris du temps pour juger ma thèse.*

*A Monsieur OLIVIER Jean-Christophe, merci d'avoir accepté d'être le président de ma soutenance de thèse en votre qualité de pharmacien.*

*A Madame BARRA Anne, merci de m'avoir encadré, encouragé et mis à disposition vos connaissances durant ce long travail. Je suis reconnaissant de vous avoir en directrice de thèse.*

*A Madame MASSON REGNAULT Marie, merci de votre disponibilité, de votre confiance et votre bienveillance tout au long de ces études menées à votre côté. Merci d'avoir partagé avec moi votre prise en charge sur l'urticaire chronique dans votre exercice au quotidien.*

*A ma famille, merci d'avoir toujours été présent depuis le début de mon choix d'étude et de m'avoir toujours soutenu. Merci à mes parents pour leur sacrifice et leur encouragement.*

*A mon fiancé, Romain, merci pour tout ce que tu m'as apporté, m'apportes et m'apportera à tes côtés.*

*Aux membres de l'équipe officinale de la Pharmacie Atlantique à Niort, merci de m'avoir accompagné depuis le début de mes études. J'ai énormément appris avec vous et vous avez contribué au pharmacien d'officine que je serai demain.*

## TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS .....  | 5         |
| TABLE DES MATIERES.....  | 6         |
| LISTE DES ABREVIATIONS .....   | 7         |
| LISTE DES FIGURES .....  | 8         |
| LISTE DES TABLEAUX.....  | 9         |
| <b>PARTIE 1 : Données de la littérature.....</b>   | <b>10</b> |
| I- Généralités sur l'urticaire chronique .....   | 10        |
| II- Physiopathologie de l'urticaire chronique .....                                      | 18        |
| III- Stratégie de la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée idiopathique     |           |
| 22   |           |
| 1) Recommandations françaises sur la prise en charge thérapeutique de                    |           |
| l'urticaire chronique de l'adulte ou l'enfant de plus de 12 ans .....                    | 23        |
| 2) Cas particuliers.....   | 27        |
| 3) Intérêt des autres traitements disponibles .....                                      | 29        |
| 4) Mesures associées.....  | 32        |
| 5) Molécules en cours de développement .....   | 33        |
| 6) Schéma de synthèse .....  | 38        |
| <b>PARTIE 2 : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'omalizumab dans</b>     |           |
| <b>l'urticaire chronique réfractaire au CHU de Poitiers : Etude rétrospective .....</b>  | <b>39</b> |
| 1) Etat de la question.....  | 39        |
| 2) Objectifs de l'étude .....  | 39        |
| 3) Matériel et méthodes .....  | 40        |
| 4) Résultats.....  | 43        |
| 5) Discussion .....  | 49        |
| <b>PARTIE 3 : Evaluation de l'état des connaissances sur l'urticaire chronique et sa</b> |           |
| <b>stratégie thérapeutique en pharmacies d'officine de Nouvelle Aquitaine. ....</b>      | <b>51</b> |
| 1) Etat de la question.....  | 51        |
| 2) Objectif de l'étude.....  | 51        |
| 3) Matériel et méthodes .....  | 52        |
| 4) Résultats.....  | 53        |
| 5) Discussion .....  | 59        |
| CONCLUSION.....  | 62        |
| ANNEXES.....   | 63        |
| BIBLIOGRAPHIE .....  | 66        |
| RESUME.....  | 76        |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AAAAI** : American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

**Ac** : anticorps

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**Anti-H1** : antihistaminiques H1

**Anti-H2** : antihistaminiques H2

**Anti-TPO** : anticorps antithyroperoxydase

**BTK** : tyrosine kinase de Bruton

**CRP** : protéine C reactive

**DAMP** : motifs moléculaires associés aux signaux de danger

**DREES** : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

**EC** : cellules entérochromaffines

**ECL** : cellules entérochromaffines-like

**ECP** : protéine cationique éosinophilique

**ETP** : éducation thérapeutique

**FcεRI** : récepteurs de haute affinité pour le fragment Fc des IgE

**FcεRII** : récepteurs de faible affinité pour le fragment Fc des IgE

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IgE** : immunoglobine E

**IgG** : immunoglobine G

**LB** : lymphocyte B

**LT** : lymphocyte T

**MBP** : protéine basique majeure

**MG** : milligrammes

**NFS** : numération formule sanguine

**PAMP** : motifs moléculaires associés aux pathogènes

**PAR** : récepteurs activés par la protéase (thrombine, trypsine, enzymes trypsine-like)

**SNC** : système nerveux central

**TLR** : Toll-like récepteurs

**TSH** : thyroid stimulating hormone

**UC** : urticaire chronique

**UCI** : urticaire chronique inducible

**UCS** : urticaire chronique spontanée

**VS** : vitesse de sédimentation

## LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b> - Classification des urticaires. ....   | 11 |
| <b>Figure 2</b> - Photographies représentant la symptomatologie d'une urticaire - Propriété du CHU de Poitiers. ....  | 13 |
| <b>Figure 3</b> - Angioœdème de la main (droite) et angioœdème isolé de joue (gauche) (6). ....   | 13 |
| <b>Figure 4</b> - Physiopathologie de l'urticaire chronique spontanée (15). ....  | 19 |
| <b>Figure 5</b> - Principales molécules de surface présentes sur le mastocyte humain impliquées dans les fonctions de ces cellules (19). ....   | 21 |
| <b>Figure 6</b> - Mécanismes d'action de l'omalizumab (31). ....  | 27 |
| <b>Figure 7</b> - Rôle de la tyrosine kinase de Bruton dans l'activation des mastocytes (54). ....  | 36 |
| <b>Figure 8</b> - Algorithme de la prise en charge de l'urticaire chronique. ....   | 38 |
| <b>Figure 9</b> - Algorithme de la recherche des patients à inclure. ....   | 41 |
| <b>Figure 10</b> - Répartition des traitements antérieurs. ....   | 45 |
| <b>Figure 11</b> - Répartition des réponses sous omalizumab. ....   | 47 |
| <b>Figure 12</b> - Répartition dans le temps des réponses obtenues. ....  | 52 |
| <b>Figure 13</b> - Photographies composant le test de compétence sur la reconnaissance de lésions d'urticaire (1. Urticaire. 2 Urticaire. 3. Eczéma. 4. Purpura. 5. Urticaire. 6. Eczéma. 7. Urticaire. 8. Urticaire. 9. Psoriasis. 10. Urticaire) .... | 54 |
| <b>Figure 14</b> - Nombre de réponses par photographie. ....  | 55 |
| <b>Figure 15</b> - Comparaison des sous-groupes "Oui", "Non" et population totale pour la reconnaissance des 6 photographies d'urticaire. ....  | 56 |
| <b>Figure 16</b> - Répartitions de l'orientation vers un spécialiste. ....  | 56 |
| <b>Figure 17</b> - Evaluation de la sécurité des pharmaciens dans la délivrance d'un anti-H1 à une dose hors AMM (0 = insécurité totale ; 10 = délivrance sans réserve). ....   | 57 |
| <b>Figure 18</b> - Fréquence de la délivrance de l'Omalizumab en officine par les pharmaciens interrogés (toutes indications confondues). ....  | 58 |
| <b>Figure 19</b> - Evaluation de la sécurité des pharmaciens dans la délivrance de l'omalizumab (0= insécurité totale ; 10 = délivrance sans réserve) ....  | 58 |
| <b>Figure 20</b> - Plaquette d'information destinée aux pharmaciens d'officine sur l'urticaire chronique. ....  | 61 |

## LISTE DES TABLEAUX

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1</b> - Principaux aliments riches en histamine et histaminolibérateurs ou riches en tyramine (9). ..... | 15 |
| <b>Tableau 2</b> - Médicaments antihistaminiques H1 de première et deuxième génération (liste non exhaustive).....  | 25 |
| <b>Tableau 3</b> - Répartition des évènements déclenchants dans la cohorte des patients (n : 79).....               | 44 |
| <b>Tableau 4</b> - Répartition des molécules anti-H1 prescrites en association avec l'omalizumab.....               | 47 |

## **PARTIE 1 : Données de la littérature**

### **I- Généralités sur l'urticaire chronique**

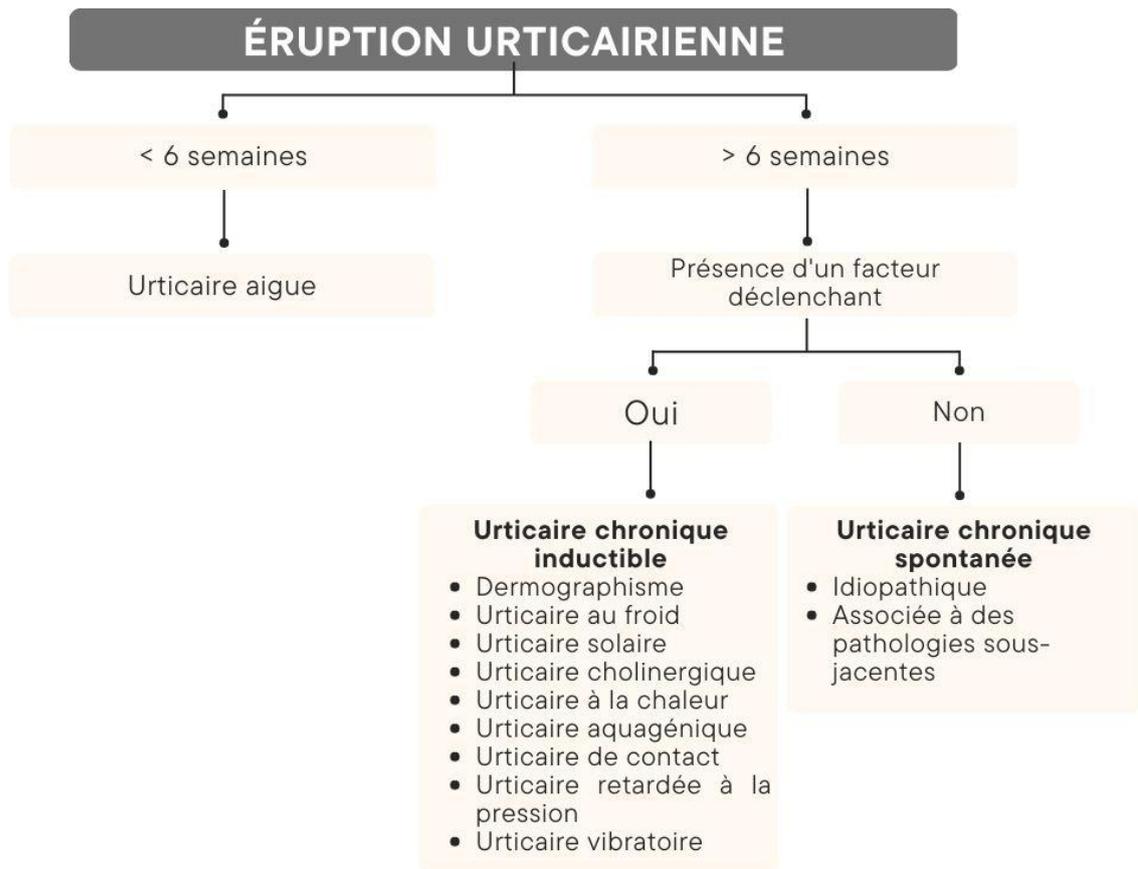
#### 1) Epidémiologie

L'urticaire chronique (UC) touche entre 0,1% à 1% de la population avec une prédominance féminine. Elle est à distinguer de l'urticaire aiguë qui est une dermatose fréquente, touchant 15% à 20% de la population au moins une fois dans leur vie (1). L'UC représente 1 à 2% des motifs de consultations en dermatologie (2).

#### 2) Définition

L'UC est définie par la présence de lésions d'urticaire quasi quotidiennes sur une période de plus de six semaines.

On distingue les urticaires chroniques spontanées (UCS), qui peuvent être idiopathiques (sans cause retrouvée) ou associées à des pathologies sous-jacentes et les urticaires chroniques inducibles (UCI), qui concernent 15% des patients, où des facteurs déclenchants les poussées sont retrouvées. Les trois quart des patients atteints de cette pathologie déclarent présenter une forme mixte, c'est-à-dire présenter ces deux formes de manière concomitantes (3). La classification des urticaires est présentée dans la **Figure 1**.



**Figure 1 - Classification des urticaires.**

*a. L'urticaire chronique spontanée*

L'UCS est définie par la présence de lésions d'urticaire évoluant depuis plus de six semaines, sans facteur déclenchant identifiable.

*b. L'urticaire chronique inducible*

A l'inverse de l'UCS, l'UCI est déclenchée par différents facteurs connus et qui peuvent être identifiés par des tests de provocation standardisés réalisés au moment du diagnostic.

Elles comprennent (4) :

- Le dermographisme déclenché par une friction cutanée (grattage, griffure, frottement...);
- L'urticaire au froid apparaissant lors d'une exposition à des températures froides ;
- L'urticaire solaire survenant après une exposition aux ultra-violet (UV), dès les premières minutes ;
- L'urticaire cholinergique déclenchée à la suite d'une augmentation de la température corporelle (effort physique, stress...);
- L'urticaire à la chaleur apparaissant à la suite d'un contact avec des éléments sources de chaleur ;
- L'urticaire aquagénique déclenchée au contact de l'eau ;
- L'urticaire de contact apparaissant après le contact de végétaux, animaux... ;
- L'urticaire retardée à la pression survenant trois à 12 heures après le stimulus ;
- L'urticaire vibratoire apparaissant à la suite d'une exposition à des vibrations (marteaux-piqueurs, instruments...).

Les lésions d'urticaire apparaissent alors à la zone stimulée par le facteur inducteur.

### 3) Présentation clinique

L'urticaire peut être superficielle, profonde ou mixte (3).

On définit cliniquement l'urticaire comme des lésions cutanées papuleuses érythémateuses ou rosées, œdémateuses à bords nets ou limités associées ou non à un œdème muqueux, d'apparition rapide et d'évolution fugace (disparition en moins de 24 heures). On observe parfois un aspect plus pâle des lésions en leur centre lié à l'œdème sous-jacent (5). Les plaques sont comparables aux piqûres d'orties, d'où le nom urticaire du latin « *urticaria* », dérivé de « *urtica* » qui signifie ortie et « *urere* » qui

signifie brûler. Elles sont prurigineuses. Le diamètre varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres comme représenté ici par les photographies de la **Figure 2**.

Dans un tiers des cas, l'urticaire superficielle est associée à un angioœdème (3). Il s'agit d'un œdème qui touche les couches plus profondes de la peau (hypoderme, derme) ou les muqueuses (**Figure 3**). Il est peu diffus, non prurigineux et non érythémateux.



**Figure 2** - Photographies représentant la symptomatologie d'une urticaire -  
Propriété du CHU de Poitiers.



**Figure 3** - Angioœdème de la main (droite) et angioœdème isolé de joue (gauche)  
(6).

#### 4) Facteurs favorisants

Même dans l'UCS, des facteurs favorisants l'apparition de la symptomatologie sont connus tels qu'une consommation d'aliments histamino-libérateurs ou riches en amines biogènes (histamine, tyramine) présentés dans le **Tableau 1**. La prise de certains médicaments (anti-inflammatoire non stéroïdien, aspirine, opiacés, codéine, antibiotique de la famille des pénicillines, bétalactamines,... , produit de contraste...) ou un stress sont également susceptibles de favoriser les poussées (7).

A ce jour, les études disponibles ne permettent pas d'établir si des facteurs psychologiques tels qu'un syndrome dépressif ou anxiodépressif sont une cause ou une conséquence de l'UC (8).

| <b>PRINCIPAUX ALIMENTS RICHES EN HISTAMINE ET HISTAMINOLIBERATEURS</b> |   |   |  |
|--|---|---|--|
| <b>Aliments frais</b>  |   | <b>Aliments en conserve</b>                   |  |
| Oeufs  | Blanc d'œuf   | Fromages fermentés                            | Camembert, Cheddar, Emmenthal, Gouda, Parmesan, Roquefort  |
| Légumes  | Epinards, tomate, petits pois, choux  | Charcuterie                                   | Saucisson sec, jambon et toute la charcuterie emballée   |
| Fruits   | Frais, jus : agrumes, banane, fraises<br>Secs : noix, noisettes, cacahuètes | Fruits  | Jus, confitures, glaces et sorbets et autres produits contenant des agrumes, banane, fraises<br>Secs : noix, noisettes, cacahuètes<br>contenues dans les pralinés, glace, biscuits, confiserie, céréales |
| Poissons, coquillages, crustacés                                       | Thon, sardine, saumon, anchois, maquereaux, crustacés                       | Légumes                                       | Choucroute   |
| Viande   | Bovine, foie de porc  | Poissons                                      | Poissons surgelés, séchés, fumés, œufs de poisson, conserves de poisson  |
|  |   | Boissons alcoolisées fermentées ou distillées | Bière, vin, vin de noix, liqueur de noisette   |
|  |   | Divers  | Chocolat et cacao  |
| <b>PRINCIPAUX ALIMENTS RICHES EN TYRAMINE</b>                          |   |   |  |
| Fromages   | Cheddar, Boursault, Gruyère, Emmenthal, Brie, Camembert, Parmesan,          |   |  |
| Poissons   | Hareng saur, salé, séché, thon, caviar                                      |   |  |
| Charcuterie  | Saucisses fermentées (salami...)  |   |  |
| Légumes  | Pommes de terre, tomate, choux, épinards, concombre                         |   |  |
| Boissons alcoolisées   | Vins rouges, vins blancs  |   |  |
| Divers   | Chocolat<br>Gibier<br>Raisin<br>Extrait de levures                          |   |  |

**Tableau 1 - Principaux aliments histaminolibérateurs ou riches en tyramine**

(9).

## 5) Diagnostics différentiels et examens complémentaires

Afin de poser le diagnostic d'UC chez un patient, le médecin doit d'abord confirmer le diagnostic d'urticaire par un examen cutané afin de constater les lésions si elles sont présentes au moment de la consultation ou éventuellement sur photographie faite au moment d'une poussée. Ensuite, il complètera l'anamnèse sur le terrain du patient, l'ancienneté de la maladie (chronique si plus de six semaines), les signes associés ou facteurs déclenchants éventuels.

La recherche de l'étiologie prend en compte les facteurs environnementaux, les prises médicamenteuses et le mode de vie (alimentation, source de stress...).

### *a. Diagnostics différentiels*

Les diagnostics à évoquer devant des lésions d'allure urticariennes d'évolution chronique sont (*liste non exhaustive*) (10) :

- La vascularite pseudo-urticarienne ;
- L'érythème polymorphe ;
- L'urticaire pigmentaire ou mastocytose ;
- La pemphigoïde bulleuse au stade pré-bulleux ;
- L'angioœdème à bradykinine et héréditaire (avec ou sans déficit en C1 inhibiteur).

### *b. Examens complémentaires*

Dans le cas d'une UCS (sans notion de facteur déclenchant), des examens complémentaires sont discutables. Certains experts ne proposent aucun examen alors que d'autres proposent un bilan biologique systématique comprenant une numération formule sanguine (NFS), une mesure de la vitesse de sédimentation (VS), un dosage de la protéine C réactive (CRP) et parfois la recherche d'anticorps (Ac)

antithyroperoxydase (anti-TPO). Le dosage d'immunoglobines E (IgE) totales n'est pas réalisé systématiquement (3).

Pour confirmer le diagnostic d'une UCI, en fonction des facteurs déclenchants décrits par le patient, des tests de provocation standardisés peuvent être réalisés.

Par exemple, afin de diagnostiquer un dermographisme, le médecin trace une ligne grâce à un objet non contendant sur une distance d'environ 10 centimètres sur le patient. Si une lésion d'urticaire apparaît dans les deux à cinq minutes, le dermographisme est classé comme immédiat. Il sera intermédiaire entre 30 minutes et deux heures, et retardé entre quatre à six heures. Un exercice physique ou un bain chaud peuvent être proposés pour le diagnostic de l'urticaire cholinergique. Concernant l'urticaire au froid, le test de provocation consiste à déposer sur la peau du patient un glaçon dans un sac plastique pendant 20 minutes, *a contrario*, une application de chaud pendant quelques minutes sera faite pour le diagnostic de l'urticaire au chaud. Pour une personne présentant une urticaire aquagénique, une compresse humide sera déposée sur elle pendant 20 à 30 minutes. Pour l'urticaire retardée à la pression, le médecin dispose une charge sur les deux épaules du patient avec une vérification de lésions sur la zone de contact à 30 minutes, trois heures et six heures puis 24 heures (8).

Un bilan allergologique est inutile. De même, la recherche de co-infection bactérienne (*Helicobacter pylori* ou autre) ou virale n'est pas justifiée. Seule la présence de *Toxocara canis* a été décrite comme pouvant être associée à une UC, cependant cette association étant très rare, la recherche systématique de l'infection n'est pas recommandée (11) (8).

## 6) Evolution et retentissement

La durée d'évolution moyenne d'une UC est variable allant généralement de trois à cinq ans. Cependant, pour 40% des patients, la dermatose persiste au-delà de 10 ans et pour 20% au-delà de 20 ans (5).

Lors des poussées, les lésions entraînent un prurit qui peut avoir un fort retentissement sur la qualité de vie et/ou du sommeil du patient. Un questionnaire évaluant spécifiquement la qualité de vie (CU-Q2oL) chez un patient atteint d'UC a été

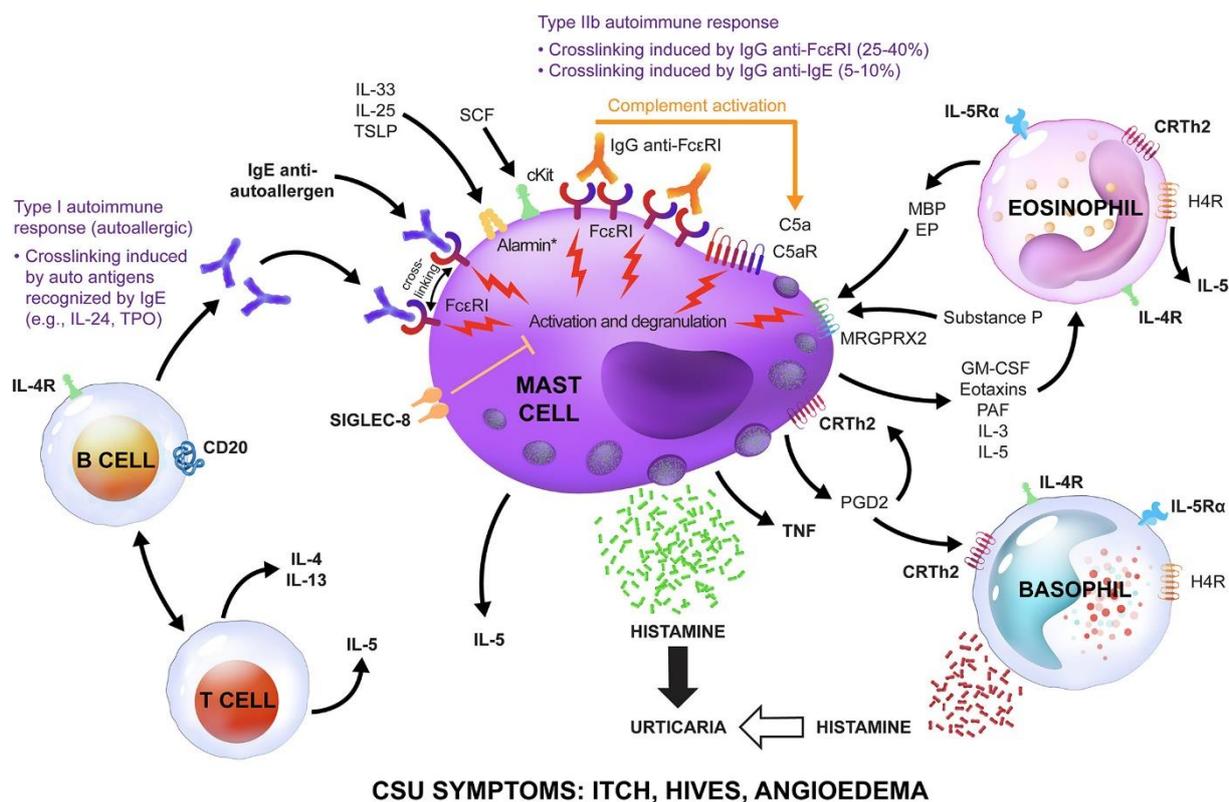
proposé (**Annexe 1**) (12). La prise en charge sera adaptée à cette évaluation. Par exemple, un anti-H1 de première génération (sédatif) pourra être proposé en cas de prurit invalidant avec trouble du sommeil et/ou anxiété. La participation à un groupe de soutien peut aussi être proposée ainsi que l'apprentissage de techniques de gestion du stress (relaxation, yoga...) (8).

## II- Physiopathologie de l'urticaire chronique

Le mécanisme principal de la pathogenèse de l'UC est l'activation des mastocytes dermiques et la libération de leurs médiateurs préformés puis la synthèse de médiateurs néoformés impliqués dans la mise en place d'une réaction inflammatoire locale avec le recrutement de polynucléaires basophiles, de polynucléaires éosinophiles, de lymphocytes T (LT) principalement de type Th2 et B (LB) et leur activation ainsi que celle des cellules endothéliales (**Figure 4**) (13).

Actuellement, deux mécanismes majeurs d'activation des mastocytes au cours de l'UC sont décrits (14) :

- La dégranulation et l'activation à la suite d'un stimulus activateur ne mettant pas en jeu les récepteurs pour le fragment Fc des IgE, que l'on considère comme l'endotype non immunologique ;
- La mise en jeu des récepteurs à haute affinité pour le fragment des IgE (FcεRI) par fixation d'IgE anti-autoantigène (endotype auto-immun de type I) ou par fixation d'IgG anti-FcεRI ou anti-IgE fixées sur les mastocytes (endotype auto-immun de type IIb) (**Figure 4**).



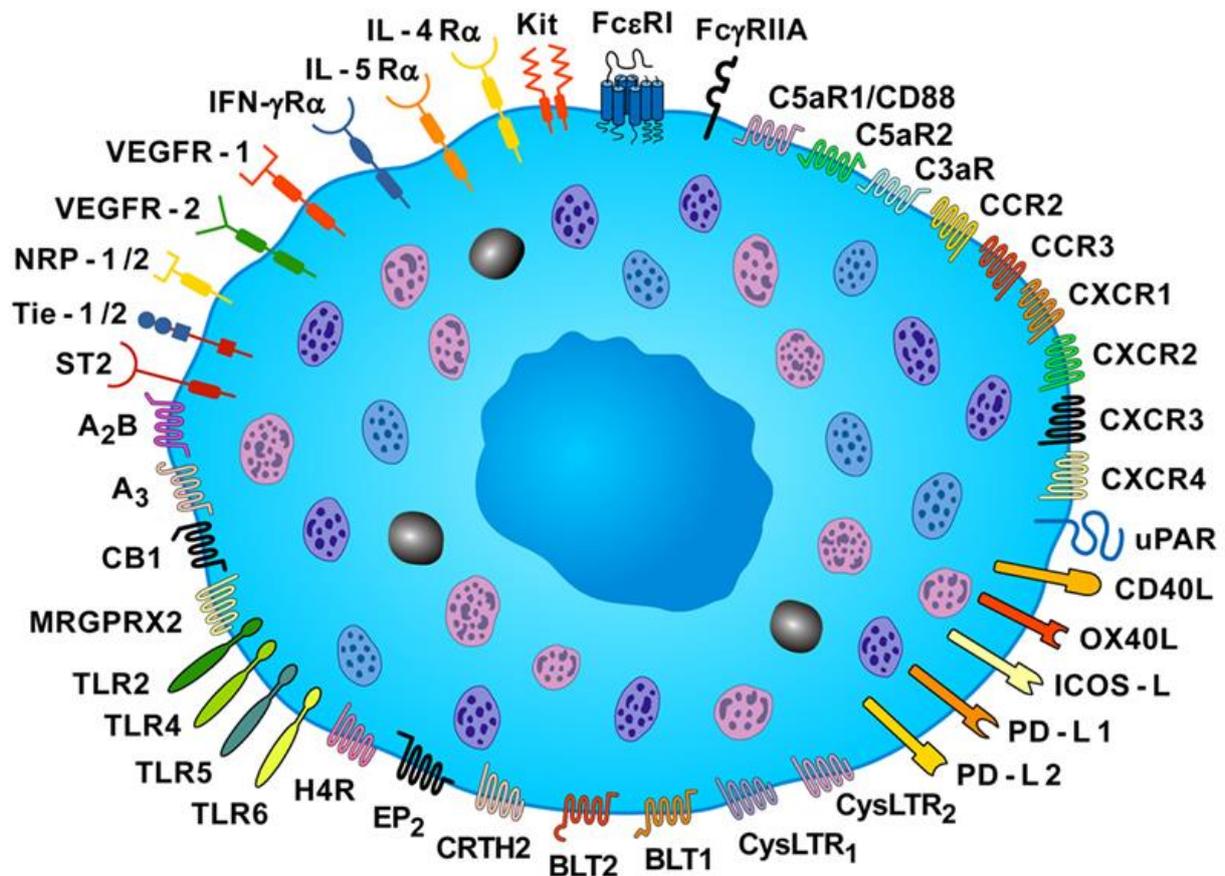
**Figure 4 - Physiopathologie de l'urticaire chronique spontanée (15).**

Quel que soit le mécanisme d'activation des mastocytes, celui-ci va être responsable de la dégranulation avec libération des médiateurs préformés contenus dans les granules comme des protéases (chymase et tryptase) et de l'histamine responsable de la vasodilatation, de l'augmentation de la perméabilité capillaire et du prurit. L'activation conduit à la synthèse de médiateurs néoformés, dont les leucotriènes et prostaglandines par la voie de la lipo-oxygénase et de la cyclo-oxygénase respectivement. De nombreuses cytokines et chimiokines sont également produites en réponse à la stimulation. Les chimiokines sont impliquées dans la constitution de l'infiltrat inflammatoire en recrutant des polynucléaires éosinophiles, lymphocytes T et B, polynucléaires basophiles et des monocytes vers les plaques d'urticaire. Les cytokines produites dans la peau lésionnelle comme l'IL-33, l'IL-25 et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP pour thymic stroma lymphopoïetin) sont impliquées dans une boucle d'activation permanente des mastocytes par interactions avec les cellules de l'infiltrat inflammatoire (15) (16).

## 1) Activation non immunologique des mastocytes (endotype non immunologique)

A la surface des mastocytes cutanés, de nombreux récepteurs sont présents et peuvent être impliqués dans leur activation comme (**Figure 5**, liste non exhaustive) (13) :

- Des récepteurs pour les anaphylatoxines du système du complément (C3a, C5a) : C3aR, C5aR ;
- Des récepteurs pour les neuropeptides (substance P), la protéine cationique (protéine basique majeure de l'éosinophile (MBP), la peroxydase de l'éosinophile (EPO) : le récepteur MRGPRX2 (MAS-related G-protein coupled receptor-X2) dont l'expression est particulièrement élevée sur les mastocytes cutanés ;
- Des Toll-like récepteurs (TLR) qui reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) et des récepteurs pour des alarmines qui sont des signaux de danger (DAMP) ;
- De nombreux récepteurs de cytokines et chimiokines ;
- Des récepteurs activés par des protéases (thrombine, trypsine ou enzymes trypsine-like) (PAR) qui activent les mastocytes après mise en jeu de la voie extrinsèque de la coagulation. Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire qui est normalement non présent dans la circulation est libéré par les cellules endothéliales. Ce facteur tissulaire va activer le facteur VII en VIIa, qui active le facteur X en Xa, qui active le facteur II (prothrombine) en IIa (thrombine) permettant ainsi la transformation du fibrinogène en fibrine et la stabilisation du thrombus plaquettaire. Les différents facteurs (VIIa, Xa et IIa) sont capables de se lier aux différents PARs et d'activer les mastocytes. De plus, la thrombine produite par la voie extrinsèque de la coagulation active également les mastocytes par le C5a et son récepteur puisqu'elle est capable de cliver le C5 (17) (18).



**Figure 5** - Principales molécules de surface présentes sur le mastocyte humain impliquées dans les fonctions de ces cellules (19).

2) Activation des mastocytes mettant en jeu des immunoglobulines (endotype auto-immun)

Le mastocyte exprime plusieurs récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines (IgE, IgG) : récepteurs de haute affinité (FcεRI) et de faible affinité (FcεRII ou CD23) pour les IgE et récepteurs de faible affinité pour les IgG (FcγRIIa, FcγRIIb, et FcγRIIIa).

Deux endotypes principaux ont été décrits, le type I et le type IIb impliqués dans la grande majorité des UCS. La forme de type I est associée à des anticorps d'isotype IgE dirigés contre des autoantigènes, dont les plus fréquents sont la peroxydase thyroïdienne (TPO), la thyroglobuline et l'IL-24 mais des IgE dirigées contre plus de

200 autoantigènes ont été décrites chez les patients atteints d'UCS. Dans cette forme, les auto-anticorps d'isotype IgE se fixent sur les FcεRI des mastocytes et des polynucléaires basophiles et le pontage de ces IgE par l'autoantigène provoque la dégranulation des cellules et la libération des médiateurs vasoactifs comme décrit précédemment. Il a été montré que les patients atteints d'UCS ont des titres plus élevés d'IgE anti-TPO que des sujets sains et que des concentrations élevées d'IgE anti-IL-24 sont associées à une activité élevée de la maladie (20). De plus, des patients présentant une UCS ont des tests cutanés type Prick-tests à la TPO positifs contrairement aux sujets sains, ce qui suggèrent un rôle des Ac anti-TPO dans la physiopathologie de l'UCS (21).

Dans la forme de type IIb, l'activation du mastocyte met en jeu des d'auto-anticorps d'isotype IgG, (A ou M moins fréquemment) anti-FcεRI ou des auto-anticorps d'isotype IgG dirigés contre les IgE elles-mêmes liées au FcεRI. Ces auto-Ac ont été observés chez 52% des adultes (22) et 47% des enfants (23) atteints d'UCS. De plus ces auto-Ac sont essentiellement des IgG1 et/ou des IgG3 qui peuvent activer le système du complément générant ainsi du C5a qui va activer les mastocytes en se fixant à son récepteur (15).

Les mécanismes conduisant à l'apparition des auto-Ac ne sont pas connus chez les patients atteints d'UCS. Les caractéristiques cliniques et la réponse aux traitements peuvent varier selon l'endotype et plusieurs études de cohorte ont montré par exemple, que les patients d'endotype IIb ont un risque plus élevé de développer une maladie auto-immune en particulier la thyroïdite d'hashimoto ou le vitiligo et présentent des formes plus sévères d'UCS (24) (25).

### **III- Stratégie de la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée idiopathique**

L'objectif principal de la prise en charge est la réduction/disparition du prurit, de la fréquence et du nombre de lésions, quel que soit le type d'UC en cause.

La prise en charge passe par l'éviction des facteurs déclenchants, la prise en charge des maladies associées, un traitement symptomatique, mais également

l'acceptation de la pathologie par le patient afin de diminuer l'impact social de celle-ci et d'améliorer la qualité de vie. Il n'y a actuellement pas de traitement curatif disponible.

1) Recommandations françaises sur la prise en charge thérapeutique de l'urticaire chronique de l'adulte ou l'enfant de plus de 12 ans

*a. Traitement de première intention : les antihistaminiques*

L'histamine est le médiateur principal dans l'UC. Elle se fixe à quatre types de récepteurs H1, H2, H3 et H4 exprimés par des types cellulaires divers comme des cellules endothéliales, épithéliales, musculaires lisses, et des fibres nerveuses. Dans la prise en charge de l'UC, ce sont les anti-H1 et les anti-H2 qui sont utilisés.

Les récepteurs H1 sont situés au niveau des muscles lisses, de l'endothélium et du système nerveux central (SNC). Ils sont impliqués dans la réaction allergique par fixation de l'histamine sur les récepteurs H1 des cellules endothéliales après sa libération par les mastocytes ; et entraînant l'augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation. Ces récepteurs participent au recrutement des polynucléaires éosinophiles par augmentation de l'expression de molécules d'adhérence par les cellules endothéliales et favorisent la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) (26). L'histamine est également considérée comme un médiateur majeur du prurit en se fixant à des récepteurs H1 sur les fibres C sensibles cutanées, qui produit un message nerveux qui sera acheminé au cortex sensitif. Les anti-H1 sont des agonistes inverses, indiqués dans le traitement des allergies et sont classés en première ou de deuxième génération.

Les récepteurs H2 sont localisés entre autres au niveau des cellules musculaires lisses notamment au niveau de la paroi de l'estomac. L'histamine est libérée ici par les cellules entérochromaffines-like et cellules entérochromaffines. Elle se fixe aux récepteurs H2 des cellules pariétales, ce qui provoque une phosphorylation de la pompe à proton, qui libère ainsi des protons (26). Les anti-H2 sont utilisés principalement pour le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'ulcère gastrique.

### *i. Les antihistaminiques anti-H1*

Les antihistaminiques H1 sont classés en première ou deuxième génération différant par leurs propriétés sédatives. Les médicaments disponibles, sont présentés dans le **Tableau 2**. Les antihistaminiques de première génération sont susceptibles de provoquer une sédation ce qui est considéré comme une entrave à leur utilisation et a conduit, par conséquent, au développement des antihistaminiques de deuxième génération. En effet, la lipophilie et la masse moléculaire des anti-H1 de première génération leur permet de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'y exercer des effets centraux. Ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les personnes âgées. De plus, étant peu sélectifs, ils peuvent être responsables d'effets secondaires tels que des troubles gastro-intestinaux, une sécheresse buccale, une tachycardie, une hypertension oculaire et/ou une rétention urinaire (26). Les anti-H1 de deuxième génération sont plus sélectifs et présentent une activité sur le SNC moindre. Ils sont moins sédatifs et leurs effets secondaires sont plus rares. Compte tenu des effets secondaires rencontrés, ce sont les anti-H1 de deuxième génération à dose usuelle (simple dose et conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM)) qui sont recommandés en première intention dans l'UC (27). A ce jour, il n'y a « *pas d'argument dans la littérature pour la supériorité d'un anti-H1 donné par rapport aux autres* » (27).

**Tableau 2** - Médicaments antihistaminiques H1 de première et deuxième génération (liste non exhaustive).

| <b><u>Antihistaminique H1 de première génération</u></b> | <b><u>Antihistaminique H1 de deuxième génération</u></b> |
|--|--|
| Chlorphéniramine (Polaramine)                            | Cétirizine (Zyrtec)                                      |
| Bromphéniramine (Dimégan)                                | Lévocétirizine (Xyzall)                                  |
| Hydroxyzine (Atarax)                                     | Fexofénadine (Telfast)                                   |
| Ketotifen (Zaditen)                                      | Loratadine (Clarityne)                                   |
| Cyproheptadine (Périactine)                              | Desloratadine (Aérius)                                   |
| Diphenhydramine (Nautamine)                              | Ebastine (Kestin)  |
| Prométhazine (Phenergan)                                 | Rypatadine (Wystamm)                                     |
| Doxepine (Quitaxon)                                      | Bilastine (Inorial)                                      |
|  | Mizalastine (Mizollen)                                   |

*ii. Les antihistaminiques anti-H2*

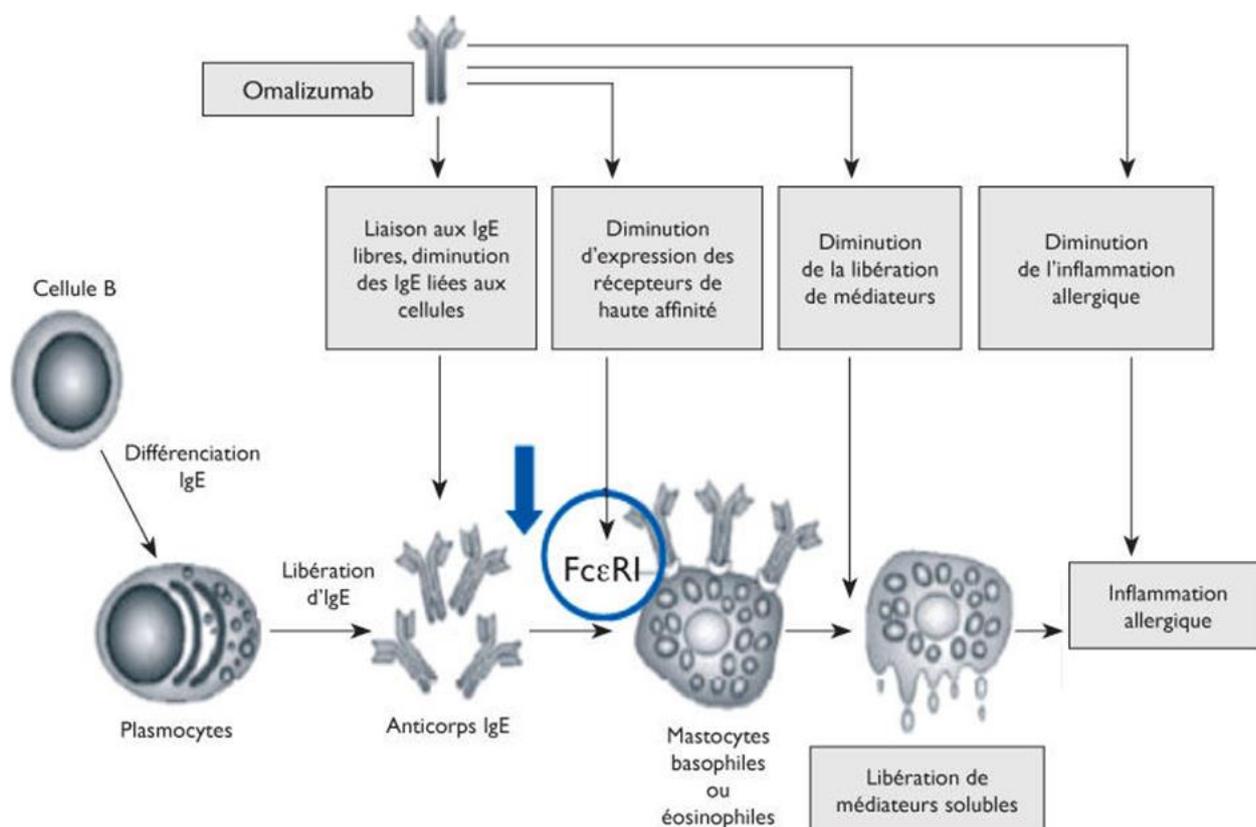
Les anti-H2 ont parfois été utilisés hors AMM pour une UC, associés à des antihistaminiques H1 si des signes extra-cutanés (troubles digestifs) étaient présents. Cependant, ils ne sont pas recommandés faute d'un niveau de preuve suffisant (27).

*b. Traitement de deuxième intention en cas de résistance au traitement par antihistaminique à dose usuelle*

Une persistance des symptômes entre quatre et huit semaines après un traitement continu par anti-H1 de deuxième génération à simple dose est considérée comme une résistance au traitement de première intention (28). Les recommandations proposent alors une augmentation progressive (< deux mois) ou immédiate de la posologie de l'anti-H1 jusqu'à quatre fois la dose de l'AMM par jour (27). De plus, à ces doses hors AMM, « *il n'a pas été mis en évidence d'effets indésirables ni plus fréquents ni plus graves par rapport à la dose conventionnelle. Les principaux effets indésirables sont la somnolence, y compris avec les anti-H1 de seconde génération, les céphalées et les nausées* » (27).

*c. Traitement de troisième intention en cas d'échec du traitement par antihistaminique à quadruple dose*

Depuis 2014, l'omalizumab détient l'AMM, en traitement additionnel, dans le traitement de l'UCS chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 à quatre fois la dose AMM pendant au moins quatre semaines. Selon les cas, l'introduction de l'omalizumab est faite dans un délai d'un à six mois après échec du traitement de deuxième intention (27). L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé d'isotype IgG1 anti-chaîne lourde  $\epsilon$ . Il se lie au domaine C $\epsilon$ 3 de l'IgE libre et interfère ainsi avec la liaison de l'IgE au récepteur de haute affinité Fc $\epsilon$ RI, présent à la surface des mastocytes, des polynucléaires éosinophiles et basophiles. Cela entraîne une diminution de l'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. L'omalizumab ne reconnaît pas les IgE déjà liées au Fc $\epsilon$ RI, ce qui permet d'éviter une activation directe des cellules qui expriment ces récepteurs et le relargage des médiateurs (29). Il entraîne également une diminution de l'expression des Fc $\epsilon$ RI à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. La densité de ces récepteurs est régulée par les IgE libres par un mécanisme de rétrocontrôle positif, c'est-à-dire que plus la concentration d'IgE libres est élevée, plus le Fc $\epsilon$ RI est exprimé à la surface des cellules (**Figure 6**) (30). L'omalizumab semble aussi entraîner une diminution des cytokines impliquées dans l'orientation du développement d'une réponse Th2 ainsi que dans le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles et des mastocytes.



**Figure 6 - Mécanismes d'action de l'omalizumab (31).**

Le médicament est administré par voie sous-cutanée. La posologie recommandée dans cette indication est de 300 milligrammes (mg) toutes les quatre semaines soit deux injections de 150 mg et peut être adaptée durant le traitement après réévaluation. Les effets indésirables sont notamment des réactions allergiques de type I (jusqu'au choc anaphylactique), une réaction au point d'injection (douleur, gonflement, érythème, prurit), des maux de tête, des arthralgies et des myalgies. L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients fait partie des contre-indications (32).

## 2) Cas particuliers

### a. *Enfants de moins de 12 ans*

Concernant la prise en charge pharmacologique de l'UC chez l'enfant, les anti-H1 de deuxième génération sont le traitement de première intention à dose usuelle et

quotidienne. Seules la cétirizine, la desloratadine, la fexofenadine, la lévocétirizine et la loratadine ont fait preuve de leur efficacité avec une bonne tolérance dans la littérature chez les enfants de moins de 12 ans. Leur posologie doit être adaptée au poids du patient.

Les formes disponibles en galénique adaptées en France sont :

- Cétirizine (Zyrtec 10mg/ml, solution buvable) ;
- Desloratadine (Aérius 0,5mg/ml, solution buvable) ;
- Loratadine (Clarityne 1mg/ml, sirop).

La dose d'anti-H1 de deuxième génération peut être augmentée en seconde intention, à quatre fois la dose de l'AMM comme chez l'adulte.

En cas d'échec, des études sont encore nécessaires concernant l'utilisation de l'omalizumab dans cette population de patients. On rapporte néanmoins plusieurs études (33) incluant des enfants de moins de 12 ans répondant partiellement ou complètement au traitement, sans effets indésirables majeurs. Ce médicament possède déjà une AMM dans le traitement de l'asthme à partir de six ans, en traitement additionnel, en dépit d'un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2-agoniste inhalé à longue durée d'action. Dans plusieurs études, l'efficacité de la ciclosporine a été démontrée chez les enfants (34). Cependant, les recommandations ne se positionnent pas plus en faveur d'un traitement par omalizumab que par ciclosporine.

#### *b. Femmes enceintes*

Chez la femme enceinte, la prise d'anti-H1 de deuxième génération simple dose par jour reste également le traitement de choix de première intention en raison de leur effet non sédatif. Certaines molécules sont à privilégier du fait d'un recul d'utilisation plus important (cétirizine, lévocétirizine, desloratadine en première intention, puis la fexofénadine) (27). Les anti-H1 de première génération ne sont pas recommandés pendant l'allaitement car ils sont excrétés dans le lait maternel. Pour la ciclosporine, il n'y a pas d'effet tératogène mais possiblement un risque accru d'infection (27). L'omalizumab passe la barrière placentaire à partir de la 14<sup>ème</sup> semaine de grossesse

sans risque malformatif. Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) indique que son utilisation serait envisageable en cours de grossesse s'il est indispensable à la prise en charge de la pathologie maternelle et que les options thérapeutiques mieux connues ne conviennent pas (35).

### 3) Intérêt des autres traitements disponibles

#### *a. Données sur le montélukast*

Le montélukast est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes. Les leucotriènes sont des médiateurs pro-inflammatoires et sont libérés notamment par les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les polynucléaires éosinophiles. Ils auront des effets sur la chimiotaxie des cellules immunitaires, la vasodilatation des vaisseaux sanguins et l'œdème. Les études concernant l'utilisation des anti-leucotriènes sont contradictoires. D'après une étude réalisée au King Khalid University Hospital, l'utilisation du montélukast associé aux anti-H1 de deuxième génération chez les patients atteints d'UC associée à un angioœdème a montré que 92 % des patients ont une résolution complète des manifestations cliniques au cours de la période du suivi (quatre mois à trois ans) (36). Cependant, d'autres études et même un essai contrôlé randomisé n'ont pas retrouvé d'amélioration significative liée à l'utilisation du montelukast (37) (38) (27). Sans preuves suffisantes, un anti-leucotriène tel que le montélukast n'est donc pas recommandé à ce jour pour la prise en charge de l'UC.

#### *b. Données sur les corticoïdes*

Les corticoïdes, qui pourraient montrer un intérêt ne sont pas recommandés dans le cadre d'une UC du fait des risques de leur utilisation à long terme. De plus, dans l'étude d'Augey *et al.*, un effet rebond a été observé chez 47% des patients traités à l'arrêt des corticoïdes (39). Ils peuvent cependant être indiqués dans un contexte de crise, pendant une très courte période.

### *c. Données sur les immunosuppresseurs*

La ciclosporine peut être utilisée dans le traitement de l'UC réfractaire associée aux anti-H1 en cas de contre-indication ou d'échec de prise en charge par l'omalizumab. C'est un médicament immunosuppresseur de la famille des anti-calcineurines. Après fixation sur un récepteur cytosolique, la ciclosporine inhibe la calcineurine, une phosphatase qui déphosphoryle le facteur de transcription NFAT et bloque ainsi sa translocation nucléaire. Elle inhibe la transcription des gènes de cytokines (IL-2, 3, 4 et TNF- $\alpha$ ) et cette inhibition de l'IL-2, inhibe les LT (34). Certaines populations lymphocytaires T sont impliquées dans la réaction inflammatoire chronique au cours de l'UC. La posologie recommandée est de 3 à 5 mg/kg/jour en initiation, puis une décroissance progressive rapide par paliers de 15 jours sur environ six mois. Des effets secondaires sont néanmoins recensés tels que l'hypertension artérielle, une néphrotoxicité, des maux de tête, des troubles digestifs et un risque accru d'infection. Une surveillance de la tension artérielle et des paramètres biologiques de la fonction rénale est recommandée.

Des essais contrôlés randomisés testant le méthotrexate dans cette indication n'ont pas montré d'efficacité de celui-ci en association à un anti-H1 versus placebo.

### *d. Autres traitements*

Diverses approches thérapeutiques ont été testées pour le traitement de l'UC réfractaire. Des essais contrôlés randomisés ont évalué notamment l'intérêt de l'utilisation de l'hydroxychloroquine, la dapsons, la sulfasalazine, la vitamine D en supplémentation, la miltefosine et la photothérapie NB-UVB dans l'UC.

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse (APS) qui possède des propriétés immunomodulatrices en inhibant la présentation de l'antigène par le complexe majeur d'histocompatibilité et ainsi que des propriétés anti-inflammatoires par l'inhibition de la phospholipase A2 et par l'inhibition de la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-6, d'IL-1 et d'IFN- $\gamma$  par les monocytes et les macrophages (40).

La dapsonsone est un antibiotique de la classe des sulfones indiqué dans le traitement de référence de la lèpre. Cette molécule est indiquée en dermatologie (dermatoses à médiation neutrophilique, certaines dermatoses bulleuses auto-immunes...) pour son effet anti-inflammatoire par son action sur les polynucléaires neutrophiles inhibant leur capacité à se déplacer et à produire des dérivés oxygénés et des cytokines. Dans un modèle de rhinite allergique chez la Souris, il a été montré que la dapsonsone diminue le nombre de polynucléaires éosinophiles infiltrant la muqueuse nasale et diminue la concentration des IgE sériques spécifiques de l'allergène (41).

La sulfasalazine a des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antibactériennes dues à ses produits de dégradation, la sulfapyridine et l'acide 5-aminosalicylique. Les effets de la sulfasalazine sont nombreux : l'inhibition de la production d'IL-1, IL-6, IL-12 par les macrophages, IL-2 par les lymphocytes T, l'inhibition de la voie de la 5-lipoxygénase avec diminution de la production de leucotriènes, la diminution de la production de dérivés oxygénés par les polynucléaires neutrophiles, la diminution de la production d'Ig (42)...

La photothérapie est utilisée en dermatologie notamment chez les patients atteints de psoriasis ou d'eczéma. Cette technique est basée sur l'utilisation d'une source artificielle de lumière UVB sur la couche superficielle de la peau. Les rayons UVB pénètrent dans la surface cutanée, réduisent l'inflammation et ralentissent le renouvellement des cellules de l'épiderme (43). Dans l'UC, la photothérapie diminuerait l'activation des mastocytes, leur dégranulation et la libération des médiateurs (44).

La vitamine D ou calciférol est une vitamine liposoluble exogène, provenant de l'alimentation et endogène, par sa synthèse par la peau sous l'effet des rayons UV du soleil. La vitamine D intervient dans l'équilibre phospho-calcique, participe à la minéralisation osseuse, au maintien des fonctions musculaire et immunitaire. Sur la peau, la vitamine D agit sur le renouvellement cellulaire, la cicatrisation, et le maintien de la barrière cutanée en régulant les glycosphingolipides (cholestérol et acides gras) de celle-ci. Elle diminuerait l'inflammation cutanée en diminuant la production de cytokine de type Th1, en activant les lymphocytes T régulateurs, en favorisant la production d'IL-10 par les mastocytes et en diminuant la production des IgE.

D'après les différentes études, on observe que (27) :

- « *La photothérapie, notamment les NB-UVB, était plus efficace après 90 jours de traitement que la PUVAthérapie dans un ECR (essai contrôlé randomisé) ouvert de faible effectif.*
- *L'hydroxychloroquine 400 mg/jour, en traitement pendant trois mois, améliorait les signes d'UCS et la qualité de vie ; le profil sécuritaire apparaissait sur un nombre très limité de patients.*
- *La supplémentation en vitamine D à la dose de 4000 UI/jour en ajout du traitement habituel de l'UCS, quelle que soit la concentration initiale en vitamine D avait un effet positif après six semaines, mais ne permettait pas de diminuer les traitements associés.*
- *L'ajout de sulfasalazine au traitement anti-H1 simple dose était efficace sur le prurit après 16 semaines, mais aucune donnée de tolérance n'est mentionnée.*
- *La dapsons à la dose de 100 mg/j semblait bénéfique sur l'UCS résistante dans une étude incluant un très faible échantillon de patients (n=22). »*

Cependant, le niveau de preuve sur l'efficacité de ces traitements reste insuffisant pour recommander leur utilisation en pratique clinique.

#### 4) Mesures associées

##### a. Régimes alimentaires

Comme décrit précédemment, la consommation d'aliments histamino-libérateurs est un facteur déclenchant d'exacerbations de l'UC. Des signes extra-cutanés peuvent être rencontrés tels que des troubles digestifs avec constipation, diarrhée, ballonnements, reflux, nausées, vomissements... Néanmoins, il n'y a pas d'argument pour recommander un régime alimentaire d'éviction chez les patients atteints d'UC. En effet, il faut distinguer les manifestations cliniques d'une UC et d'une urticaire aigue allergique d'origine alimentaire où un régime d'éviction de l'allergène concerné est indispensable.

### *b. Education thérapeutique*

L'éducation thérapeutique (ETP) joue un rôle central, démontré dans de nombreuses pathologies chroniques telles que l'asthme, le diabète ou encore le psoriasis. La Haute Autorité de Santé (HAS) la définit comme une aide aux patients afin de gérer au mieux leur quotidien avec une maladie chronique. Elle s'inscrit dans un parcours de soin, continu, partie intégrante et permanente de la prise en charge du patient. Elle a pour but d'apporter des connaissances vis-à-vis de leur maladie, de leur traitement et de permettre ainsi une acceptation et un meilleur vécu de la maladie. Le patient devient alors véritable acteur de sa santé.

Le CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Lyon, par exemple, propose une ETP autour des affections dermatologiques, incluant l'UC. Les grandes problématiques abordées sont : comprendre sa maladie et ses traitements, gérer ses poussées, vivre avec sa maladie, gérer ses facteurs déclenchants (alimentation, stress...), prendre confiance en soi... Les séances sont sous forme d'ateliers individuels (45).

### *c. Approches psychothérapeutiques*

Les recommandations actuelles évoquent deux études sur des approches psychothérapeutiques (approche holistique et l'acceptation du stress) avec un niveau de preuve insuffisant, à ce jour, pour les recommander (27).

## 5) Molécules en cours de développement

A l'heure actuelle, la prise en charge par omalizumab dans le traitement d'une UC réfractaire semble être efficace chez la plupart des patients. Néanmoins, pour les patients en échec de ce traitement, d'autres options de traitement sont en cours de développement.

### a. Ligélizumab

Le ligelizumab est actuellement en phase III de développement dans le cadre de l'UC. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé d'isotype IgG1 kappa, qui reconnaît, comme l'omalizumab, le domaine Cε3 de la chaîne lourde ε mais l'épitope reconnu est partiellement différent (chevauchement d'une séquence entre les 2 épitopes) de celui reconnu par l'omalizumab. L'affinité de la liaison aux IgE du ligelizumab est au moins 50 fois supérieure à celle de l'omalizumab. Le ligelizumab ne reconnaît pas les IgE fixées au FcεRI. Il a été montré une suppression dose et temps-dépendant des IgE libres, une diminution de l'expression du FcεRI par les polynucléaires basophiles et de la liaison des IgE à la surface des basophiles. Ces caractéristiques pourraient permettre un contrôle plus rapide, puissant et durable des symptômes de l'UC (26).

Dans une étude comparant les différents mécanismes d'actions et les différences fonctionnelles entre l'omalizumab et le ligelizumab (46), il a été montré que le ligelizumab est moins efficace que l'omalizumab dans l'inhibition de la liaison des IgE au CD23. L'interaction de l'IgE avec le CD23 exprimé par les lymphocytes B est impliquée dans la régulation négative de la synthèse des IgE.

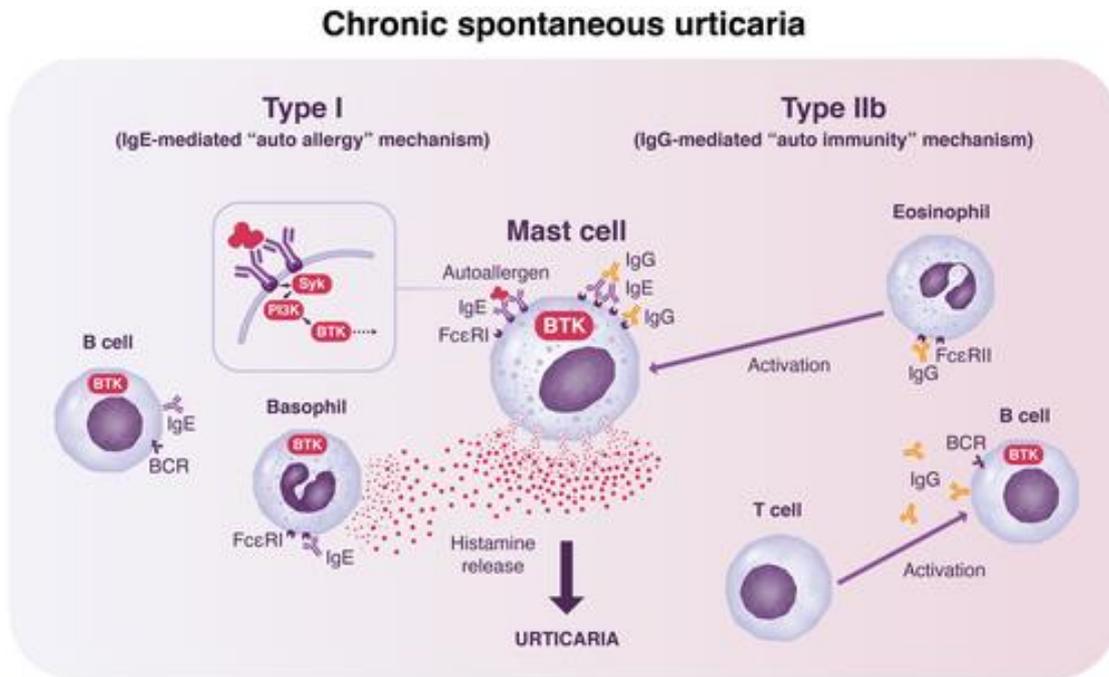
Plusieurs études ont été réalisées chez des patients atteints d'UC réfractaire aux anti-H1 avec des doses de ligelizumab de 24mg, 72mg, 120mg ou 240mg administrées toutes les deux semaines en comparaison à des doses d'omalizumab de 300mg toutes les quatre semaines ou à un placebo. Dans une étude publiée en octobre 2019 dans le *New England Journal of Medicine* incluant 382 patients randomisés, l'effet du ligelizumab à 12 semaines, était supérieur à celui de l'omalizumab et au placebo sur le critère de la réponse complète (absence de symptôme dans ce délai de temps). Un contrôle complet de l'UC était constaté chez 30% des patients traités par une dose de 24mg, 51% des patients traités par une dose de 74mg et 42% des patients traités par une dose de 240mg contre 26 % des patients traités par omalizumab à 300 mg. Aucun contrôle de l'urticaire n'était observé dans le groupe placebo. Néanmoins, dans cette étude, le taux de réponse à l'omalizumab était inférieur à celui rapporté dans d'autres études où 34 à 44% des patients traités avaient une réponse complète à 12 semaines (48). Ben-Shoshan *et al.*, ont rapporté, dans une cohorte de patients adolescents que la maladie était contrôlée pour 61,5% d'entre eux

après 24 semaines de traitement avec une dose de 120 mg de ligelizumab et pour 33,3 % d'entre eux avec une dose de ligelizumab de 24mg. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des céphalées ou des rhinopharyngites (49). W. Soong *et al.*, ont montré qu'un traitement par ligelizumab à la dose 240 mg permettait un meilleur contrôle à long terme des symptômes de l'UC en comparaison à des patients recevant 72mg de ligelizumab ou 300mg d'omalizumab. Le délai médian avant une rechute était de 16 semaines pour la dose de 240mg, huit semaines pour la dose 72mg et l'omalizumab 300mg (50). Cependant, l'actualisation de la phase III de Novartis pour l'utilisation du ligelizumab dans l'UCS a montré une efficacité supérieure à celle du placebo mais pas à l'omalizumab (51). Le programme de développement de la molécule dans cette indication a donc été arrêté mais est toujours en cours pour le traitement de l'UCI et les allergies alimentaires.

#### *a. Dupilumab*

Depuis 2017, le dupilumab a obtenu l'AMM dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, de l'adolescent et plus récemment de l'enfant à partir de six ans. Il possède également une AMM dans le traitement de fond de l'asthme sévère résistant aux corticoïdes inhalés à doses élevées. C'est un anticorps monoclonal humain spécifique de la chaîne  $\alpha$  commune aux récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13, inhibant ainsi les voies de transduction du signal et donc la cascade inflammatoire médiée par celles-ci dont la production des IgE par les lymphocytes B (29). Lors du Congrès 2022 de l'American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), il a été rapporté que l'ajout de dupilumab à des anti-H1 pour traiter l'UC réfractaire chez des patients qui n'avaient jamais eu recours à un médicament biologique (omalizumab), permettait une diminution de 65% de l'activité de l'UC contre 37 % sous anti-H1 seul. Malgré ces premiers résultats encourageants, l'étude de la phase III n'a pas permis d'obtenir des résultats significatifs en termes d'efficacité chez les patients en échec de l'omalizumab. Le programme de développement de la molécule dans cette indication a donc été interrompu (52). Des essais sont en cours notamment à l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin, avec l'appui de Sanofi, sur l'efficacité du dupilumab dans l'UC cholinergique (53).

b. Remibrutinib



**Figure 7** - Rôle de la tyrosine kinase de Bruton dans l'activation des mastocytes (54).

Le remibrutinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une kinase cytoplasmique exprimée par les cellules immunitaires dont les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les lymphocytes B et les macrophages. Elle intervient dans les cascades de signalisation après l'engagement du BCR des lymphocytes B et est essentielle pour la signalisation par le FcεRI. L'inhibition de la BTK inhibe l'activation et dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles (**Figure 7**) (54). Par son mécanisme d'action, le remibrutinib inhibe la dégranulation médiée par la BTK dans les mastocytes et la production d'auto-Ac dans les lymphocytes B. Une étude multicentrique de phase IIb, randomisée en double aveugle contrôlée par placebo incluant 311 patients atteints d'UCS mal contrôlée par les anti-H1 a montré que le remibrutinib permettait une amélioration significative du contrôle de la symptomatologie par rapport au placebo à quatre et 12 semaines de traitement avec une bonne tolérance (55). Trois essais de phase III sont actuellement

en cours (56) (57) (58) et un autre inhibiteur de la BTK, le rilzabrutinib est en essai de phase 2.

### *c. Benralizumab*

Indiqué dans le traitement de l'asthme à polynucléaires éosinophiles, le benralizumab est un Ac monoclonal humanisé afucosylé d'isotype IgG1 kappa dirigé contre le récepteur de l'IL-5. Il se lie à la sous-unité  $\alpha$  du récepteur de l'IL-5 (IL-5R $\alpha$ ) exprimé à la surface des polynucléaires éosinophiles et basophiles et induit l'apoptose de ces cellules par cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac ce qui réduit l'inflammation (59). De récentes études rapportent une efficacité clinique du benralizumab versus placebo pour le traitement de l'UCS (60) (61). Actuellement, un essai clinique en double aveugle par placebo en phase IIb est en cours (62).

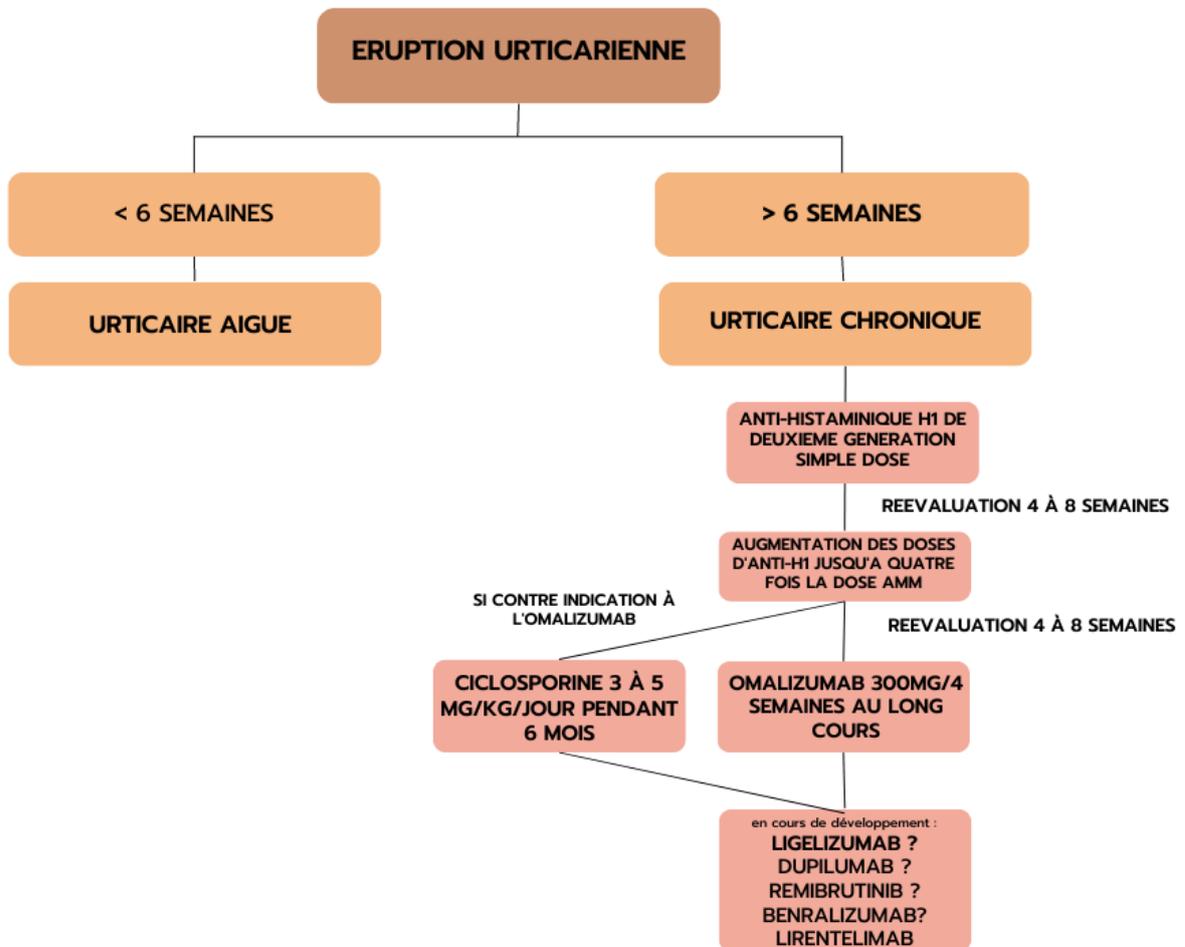
Les deux Ac monoclonaux anti-IL-5 actuellement disponibles, le mepolizumab et le reslizumab ne font pas actuellement l'objet d'études ni d'essais cliniques dans le traitement de l'UC.

### *d. Lirentelimab*

Le lirentelimab est un Ac monoclonal humanisé non fucosylé d'isotype IgG1 dirigé contre une lectine Siglec8 (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin8). Siglec 8 est un récepteur inhibiteur exprimé principalement par les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles et avec une expression plus faible par les polynucléaires basophiles. La liaison du lirentelimab à Siglec8 sur le mastocyte inhibe son activation et cet Ac monoclonal est impliqué dans l'apoptose des polynucléaires éosinophiles. Dans un essai de phase Ia chez des patients atteints d'UC et n'ayant jamais reçu de traitement par omalizumab ou résistants à l'omalizumab, il a montré une amélioration des symptômes (63). Un essai en phase IIb est en cours (64).

## 6) Synthèse des recommandations thérapeutiques

La **Figure 8** montre les dernières recommandations concernant la prise en charge d'une UC et les nouveaux traitements en cours d'étude pour cette dermatose.



**Figure 8** – Algorithme de la prise en charge de l'urticaire chronique.

## **PARTIE 2 : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'omalizumab dans l'urticaire chronique réfractaire au CHU de Poitiers : Etude rétrospective**

### 1) Etat de la question

L'omalizumab est un anticorps de type IgG1 humanisé anti-IgE recombinant. Il est indiqué dans le traitement de l'UCS chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 à quatre fois la dose AMM pendant quatre semaines.

Dans les essais cliniques, l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab aussi bien dans le traitement de l'UCS que celui de l'UCI était bonne avec un taux de réponse complète variant de 34 à 70% des patients selon les études (65) (66) (67) (68).

L'évaluation en vie réelle de l'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de l'UCS apporte des données importantes, complémentaires de celles recueillies dans les études cliniques. Elles permettent également d'évaluer les pratiques dans un centre donné.

### 2) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité en condition de vie réelle de l'omalizumab utilisé dans le traitement de l'UC réfractaire aux traitements de première et deuxième intention au sein du CHU de Poitiers.

Les objectifs secondaires étaient :

- De décrire les modalités de prise en charge diagnostique en pratique ;
- De décrire les modalités d'utilisation de l'omalizumab (initiation, suivi du traitement) ;
- D'évaluer la tolérance du traitement en condition de vie réelle.

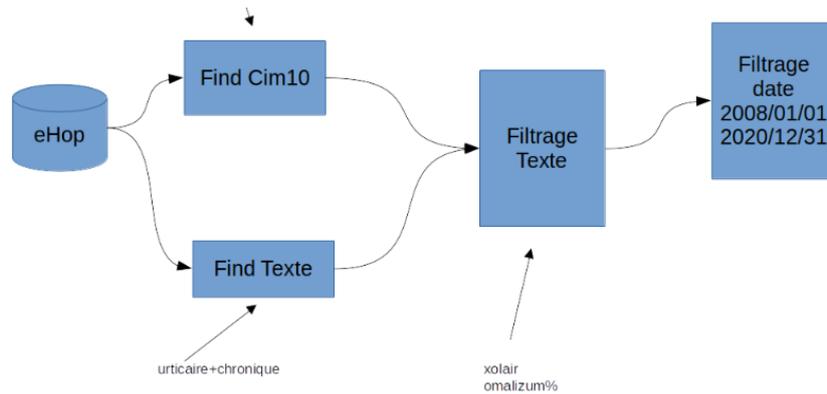
### 3) Matériel et méthodes

#### *a. Schéma de l'étude*

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au sein du CHU de Poitiers.

#### *b. Critère d'inclusion et de non-inclusion*

Les patients ont été sélectionnés sur la période du 01/01/2008 au 31/12/2020 en utilisant le logiciel eHop (CHU de Rennes, Rennes, France) dans la base Télémaque® (CHU de Poitiers, Poitiers, France) du CHU de Poitiers, en utilisant les codes de la classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> révision, CIM-10. Les codes utilisés ont été : L50 Urticaire, L50.0 Urticaire allergique, L50.1 Urticaire idiopathique, L50.2 Urticaire provoquée par le froid et la chaleur, L50.3 Dermographisme, L50.4 Urticaire provoquée par la vibration, L50.5 Urticaire cholinergique, L50.6 Urticaire de contact, L50.8 Autres formes d'urticaire, L50.9 Urticaire, sans précision et une recherche par mots-clés « urticaire+chronique» + « omalizu% » ou « xolair » dans les courriers des patients. La recherche a été réalisée sur une période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2020 (**Figure 9**). Tous les patients atteints d'UC réfractaires aux traitements de première et deuxième intention et traités au moins une fois par omalizumab dans cette indication ont été inclus. Il n'y a pas eu de critères d'exclusion.



**Figure 9** - Algorithme de la recherche des patients à inclure.

### c. Paramètres analysés

#### i. Données démographiques

Les données démographiques récoltées étaient l'âge, le sexe, la présence de comorbidités atopiques personnelles ou familiales (asthme, rhinite, conjonctivite, eczéma, allergie alimentaire...).

#### ii. Données sur l'urticaire chronique

Les données concernant l'UC étaient la date du début des symptômes, s'il y avait eu un évènement déclenchant (médicaments, infections, consommation d'un aliment, stress psychologique...), la date du diagnostic, le type d'UC (spontanée, inducible), s'il y avait des signes extra-cutanés associés (digestif, articulaire, respiratoire, cardiologique, urinaire...), et les traitements antérieurs à l'omalizumab (anti-H1, anti-H2, montelukast, immunosuppresseurs...).

### iii. Données exploratoires pour le diagnostic

Le contenu du bilan réalisé au diagnostic était recueilli (tests allergologiques, dosage des IgE totales, de la tryptase, de la CRP, des Ac anti-TPO, NFS, mesure de la VS, tests de provocation ou biopsie cutanée).

### iv. Données sur le traitement par omalizumab

Concernant le traitement par omalizumab, le recueil comportait la spécialité du prescripteur qui avait initié le traitement (dermatologue, allergologue, interniste...), la date de la première prescription, la posologie à l'initiation, l'initiation en monothérapie ou bithérapie et les molécules utilisées en cas d'association médicamenteuse.

### v. Données sur l'effet et les modalités d'utilisation de l'omalizumab au cours de suivi

Les modalités d'utilisation de l'omalizumab au cours du suivi étaient l'efficacité du traitement, les effets indésirables rencontrés, le délai avant le premier signe d'efficacité, s'il avait été nécessaire d'augmenter la dose, si le patient espaçait les doses et avec quel intervalle, si le traitement antihistaminique était toujours pris, si l'injection était réalisée seul ou avec une aide et si l'arrêt du traitement était prévu et pourquoi.

#### *b. Analyses statistiques*

Le recueil était réalisé grâce au logiciel Excel (Microsoft, Redmond, Etats-Unis). L'analyse descriptive reposait sur l'ensemble des variables recueillies. Les variables qualitatives étaient décrites par leurs effectifs (n) et leurs pourcentages (%). Les variables quantitatives étaient décrites à l'aide du minimum (min), du maximum (max) et de la moyenne (moy).

#### 4) Résultats

##### *a. Description de la population*

A partir de l'algorithme de recherche, 301 patients ont initialement été identifiés comme pouvant être possiblement inclus dans l'étude. Après lecture des dossiers, seuls 79 patients avaient été traités au moins une fois par omalizumab au cours de la prise en charge de leur UC et ont donc été inclus.

Il s'agissait de 60 femmes (76%) et 19 hommes (24%) d'un âge moyen de 48 ans [16-92]. Cinquante-huit patients (73%) ne présentaient pas de comorbidités atopiques personnelles. Parmi les 21 patients (27%) ayant des comorbidités atopiques, 13 (62%) présentaient un asthme, quatre (19%) une dermatite atopique, deux (10%) des allergies alimentaires et cinq (24%) une rhinite allergique. Une seule personne présentait un antécédent d'atopie familiale qui était une urticaire (non renseignée comme étant aigue ou chronique).

##### *b. Prise en charge diagnostique*

Soixante-cinq patients (82%) ont été diagnostiqués l'année de l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Six ont été diagnostiqués entre un et quatre ans après l'apparition, deux après sept ans. Les données disponibles ne nous ont pas permis de déterminer le délai de diagnostic pour six patients.

Les lésions d'UC chez les patients étaient pour 53 d'entre eux (67%) superficielles, mixtes chez 25 (32%) et non précisées pour un (1%). Aucun patient ne présentait des angioœdèmes isolés.

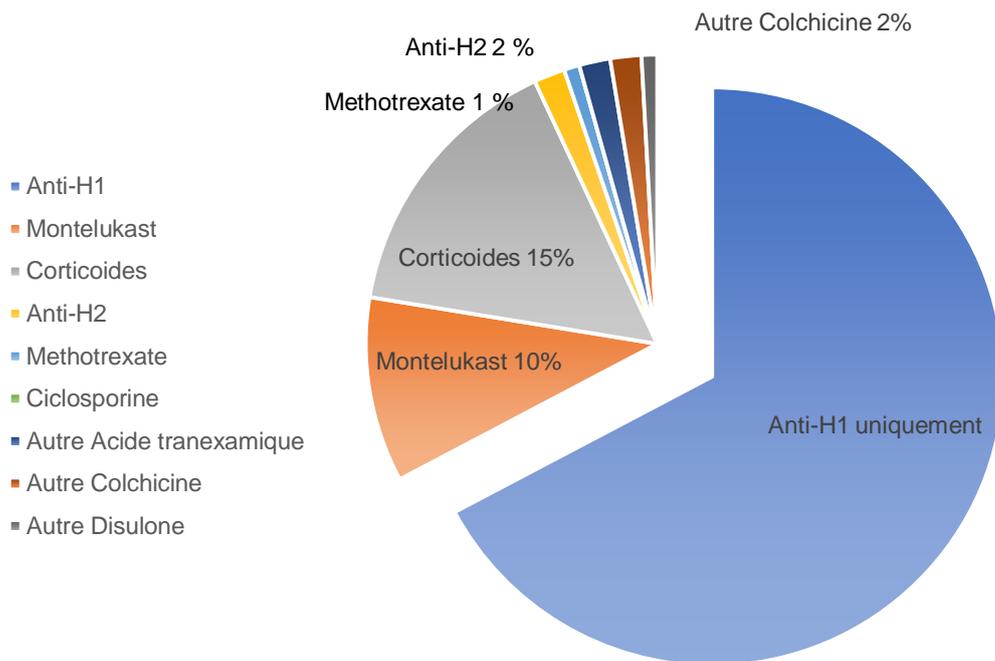
Onze patients (17%) ont rapporté pendant l'anamnèse un facteur déclenchant. Pour 6 patients (8%), il n'y avait pas d'information sur ce point. Les différents facteurs sont présentés dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3 - Répartition des évènements déclenchants dans la cohorte des patients (n : 79).**

| <b><u>Facteurs déclenchants</u></b>               | <b><u>N</u></b> | <b><u>%</u></b> |
|---|-----------------|-----------------|
| <i>Stress psychologique évoqué par le patient</i> | 3               | 4%              |
| <i>Médicaments</i>                                | 4               | 5%              |
| <i>Infection</i>                                  | 3               | 4%              |
| <i>Consommation d'aliments</i>                    | 1               | 1%              |

Quarante-neuf patients (62%) avaient une UCS, 12 (15%) avaient une UCI, 17 (22%) une UC mixte (spontanée et inducible). Le caractère spontané ou inducible n'était pas connu pour un patient (1%). Parmi les UCI, 15 patients (19%) rapportaient une induction par la pression, six (8%) par l'effort physique et un (1%) par le froid. Des signes extra-cutanés étaient observés chez huit patients de la cohorte (10%) avec des signes digestifs pour sept (9%) et respiratoires pour un patient (1%).

Avant l'initiation du traitement par l'omalizumab, tous les patients avaient reçu un traitement par anti-H1. Quarante-neuf patients (62%) n'avaient reçu que des anti-H1. Tous les autres avaient reçu au moins une autre classe thérapeutique (corticoïde, montelukast, méthotrexate...) en association à l'anti-H1 (**Figure 10**).



**Figure 10** - Répartition des traitements antérieurs.

### c. Paramètres biologiques

Soixante-six patients (84%) avaient eu d'un bilan initial. Parmi eux, huit patients (12%) avaient eu la totalité du bilan proposé par certains experts dans les recommandations, à savoir NFS, CRP, VS et Ac anti-TPO.

En plus de ce bilan minimal :

- Dix-huit patients (27%) avaient effectué des tests allergologiques ;
- Dix-neuf patients (29%) avaient eu un dosage des IgE totales ;
- Quinze patients (23%) avaient eu un dosage de la tryptase ;
- Cinq patients (8%) avaient eu une biopsie cutanée ;
- Douze patients (18%) avaient bénéficié de tests de provocation.

L'ensemble des UCS étaient idiopathiques en dehors d'un cas associé à une thyroïdite d'Hashimoto.

#### *d. Efficacité et tolérance de l'omalizumab en vie réelle*

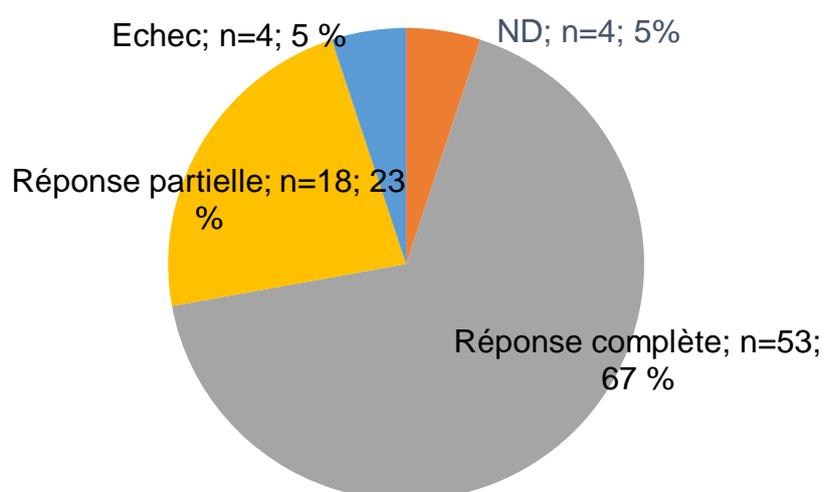
Le délai médian entre le début des symptômes de l'UC et l'initiation du traitement par omalizumab était de deux ans [0-28]. Au sein du CHU, le traitement était initié pour 70 patients (89%) par un dermatologue, pour quatre (5%) par un allergologue, pour quatre (5%) par un interniste et pour un par un pneumologue. La posologie initiale était de 300 mg toutes les quatre semaines pour 77 patients (98%), de 600 mg par mois pour un patient et de 150 mg par mois pour un autre. L'omalizumab était utilisé en association à un anti-H1 chez 67 patients (97%), au montelukast chez un patient (2%) ou à un anti-H2 chez un patient (2%). En plus d'un anti-H1, un patient recevait une corticothérapie, quatre du montelukast, et un patient un anti-H2. L'omalizumab était initié en monothérapie pour 11 patients (14%).

Quand le traitement était associé à un anti-H1, la prise quotidienne de celui-ci était en moyenne de 3,6 comprimés [1-4]. Un patient (2%) prenait un comprimé d'anti-H1, neuf (14%) en prenaient deux, cinq (8%) en prenaient trois et 50 patients (77%) en prenaient quatre conformément aux recommandations actuelles. Les molécules les plus prescrites étaient la cétirizine et la desloratadine. La répartition des molécules anti-H1 est présentée dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4** - Répartition des molécules anti-H1 prescrites en association avec l'omalizumab.

| <u>Molécules</u> | <u>Nombre d'effectif</u> | <u>Pourcentage de l'effectif (n : 65)</u> |
|------------------|--------------------------|---|
| Cétirizine       | 20                       | 31%                                       |
| Desloratadine    | 19                       | 29%                                       |
| Lévocétirizine   | 8                        | 12%                                       |
| Fexofénadine     | 5                        | 8%  |
| Ebastine         | 4                        | 6%  |
| Rupatadine       | 1                        | 2%  |
| Hydroxyzine      | 1                        | 2%  |
| Loratadine       | 0                        | 0%  |
| Bilastine        | 0                        | 0%  |
| ND               | 7                        | 11%                                       |

L'efficacité du traitement était évaluable chez 75 patients. Elle a été définie par l'appréciation et l'observation du praticien hospitalier. La répartition des réponses est présentée dans la **Figure 11**.



**Figure 11** - Répartition des réponses sous omalizumab.

L'efficacité du traitement, c'est-à-dire la disparition des plaques d'urticaire, était complète chez 67% (n : 53) des patients, partielle pour 23% (n : 18) et non connue pour 5% (n : 4). Le traitement était un échec pour quatre patients (5%).

Cinquante-trois patients (71%) ont déclaré avoir observé les premiers signes d'efficacité immédiatement après la prise du médicament (diminution et/ou arrêt de la symptomatologie de l'UC). Lors des injections, 9 personnes (11%) ont présenté des événements indésirables, qui étaient des réactions au point d'injection (n=5), des céphalées (n=1) ou d'autres événements comme des palpitations (n=1) ou des paresthésies (n=1).

Dans le cas d'une réponse incomplète ou d'une absence de réponse, les posologies ont été augmentées chez sept patients, à 450 mg toutes les quatre semaines (soit trois injections de 150 mg), à 300 mg tous les quinze jours ou 600 mg par mois (soit quatre injections de 150 mg).

#### *e. Modalités d'utilisation du traitement en pratique*

L'espacement des injections a été possible au cours du suivi pour 25 patients (32%) avec un intervalle moyen entre deux injections de 6,6 semaines [5-10]. Chez les patients répondeurs, l'omalizumab était poursuivi en monothérapie pour 21 patients (28%) et toujours associé à un anti-H1 pour 54 patients (83%). L'interrogatoire des patients permettait d'estimer que 49 patients en bithérapie (89%) continuaient la prise concomitante de l'omalizumab et des anti-H1. La moyenne du nombre des comprimés d'anti-H1 était de 2,9 comprimés [1-4]. En pratique, la technique d'injection d'omalizumab était connue chez 17 patients (22%). Elle était réalisée par les patients eux-mêmes pour neuf d'entre eux et par un(e) infirmier(e) à domicile pour les huit autres.

L'arrêt du traitement a été noté chez 15 patients (19%) avec une moyenne entre la date de l'initiation et son arrêt de 0,8 an [0-2]. Cinq rémissions ont été constatées avec une moyenne entre la date de l'initiation et son arrêt de 0,8 an [0-2].

Les motivations de l'arrêt du traitement étaient l'échec de celui-ci pour six patients. Un arrêt a été réalisé par un patient de lui-même et une grossesse avait motivé l'arrêt de la biothérapie. Deux patients ont été perdus de vue.

## 5) Discussion

### *a. Résultats globaux*

Dans notre étude au sein du CHU de Poitiers incluant 79 patients, nous avons pu observer un délai qui reste long avant l'initiation du traitement par omalizumab chez des patients atteints d'UC. L'efficacité et la tolérance du traitement était bonne sans aucun évènement indésirable grave rapporté ou justifiant l'arrêt du traitement. On notait un espacement des injections chez près d'un tiers des patients et un arrêt des anti-H1 chez près d'un tiers des répondeurs. Les patients poursuivant la prise concomitante d'anti-H1 avaient diminué la posologie de ce traitement (3,6 versus 2,9 comprimés par jour).

### *b. Confrontations aux données de la littérature*

Conformément aux études publiées, la population de notre cohorte avait une prédominance féminine.

Dans notre étude, l'omalizumab est mis en place avec une médiane de deux ans soit plus rapidement que dans une autre étude en vie réelle française (69) (médiane de 5,9 ans). Néanmoins, la prise en charge reste tardive malgré un diagnostic clinique qui peut être rapide et la possibilité, d'après les recommandations, d'initier le traitement par omalizumab à partir de huit semaines après le diagnostic dans un cadre optimal. Ce retard de prise en charge peut être corrélé à la réticence du médecin de soins premiers à augmenter la posologie de l'anti-H1 à quatre fois la dose AMM et au retard d'orientation vers un praticien hospitalier à la suite d'un diagnostic d'UC.

Notre étude a montré une efficacité de l'omalizumab chez 71 patients (90%) avec 67% de réponses complètes. Dans les études en vie réelle publiées, le taux de réponse complète à l'omalizumab varie entre 67% (70), 77% (71), 82% (72), voire 85% (73). Notre étude est donc en accord avec les études publiées. L'évaluation est faite généralement sur 12 semaines mais une inefficacité au traitement sans

amélioration de la symptomatologie est conclue après six mois de traitement. A ce jour, il n'y a pas de recommandation sur l'évaluation de l'efficacité du traitement par omalizumab dans l'UC. La plupart de nos patients ont indiqué avoir eu les premiers signes d'amélioration dès la première injection alors que la littérature montre des chiffres allant de 46 à 62% selon les études (74) (72). Dans notre étude, la fréquence de non-répondeur était de 5% contre 7 à 12% dans deux études (75) (74). L'espacement des doses en cas de réponse au traitement était observé dans les autres études en vie réelle (65) (76) avec une moyenne d'espacement comparable. Il n'y avait pas de notion sur la poursuite ou l'arrêt des anti-H1 dans ces cas-là. La tolérance de l'omalizumab était bonne, sans évènement indésirable potentiellement grave qui aurait pu conduire à un arrêt brutal du traitement. Les évènements rencontrés étaient ceux décrits dans la littérature.

### *c. Forces et limites*

Plusieurs limites sont à souligner dans cette étude rétrospective monocentrique. L'effectif reste faible et l'hétérogénéité des données liée au caractère rétrospectif de l'étude limite les conclusions à tirer de l'étude. Cependant, les observations et conclusions rapportées dans notre étude au sein du CHU de Poitiers en vie réelle sont comparables avec celles des essais cliniques sur l'omalizumab dans le traitement de l'UC et des études en vie réelle internationales ce qui renforce sa validité interne.

Des facteurs (mode de vie, influence du médecin, score Cu-QoL sur la qualité de vie) qui n'ont pas été pris en compte dans les analyses pourraient influencer les résultats. De plus, nos rapports de l'efficacité de l'omalizumab sont principalement descriptifs, ils sont sujets à des biais (biais d'information, de déclaration, de suivi, d'interprétation) par l'interprétation du médecin. Ceci rend la comparaison de nos résultats à ceux des autres études de la littérature difficile et aurait pu être limité par l'utilisation systématique de score de sévérité standardisé de l'UC (UAS7 **Annexe 2**).

Enfin, nous n'avons pas de données sur du très long terme puisque la moyenne du suivi de la prise en charge par omalizumab était de trois ans [0-7].

### **PARTIE 3 : Evaluation de l'état des connaissances sur l'urticaire chronique et sa stratégie thérapeutique en pharmacies d'officine de Nouvelle Aquitaine.**

#### 1) Etat de la question

D'après une étude de la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), la moyenne de délai pour obtenir un rendez-vous chez un dermatologue est de 61 jours (77). Ceci semble finalement plutôt rassurant mais la réalité dans la région Poitou-Charentes est bien plus alarmante. Le délai pour avoir un rendez-vous en dermatologie dans la région varie selon l'urgence du motif d'adressage et peut être de moins d'un mois pour des motifs carcinologiques ou de plus de deux ans pour des pathologies bénignes.

Dans ce contexte, la médecine prend un nouveau tournant en cherchant un moyen de limiter les conséquences de ce problème démographique. Ceci peut passer par la formation continue des médecins de soins premiers ou des collaborations avec des spécialités médicales ou paramédicales.

Les pharmaciens d'officine sont des professionnels de santé accessibles à tous, immédiatement et sans rendez-vous. Ils peuvent ainsi apporter des conseils et améliorer le parcours du patient dans ce contexte difficile. Cependant, cette activité nouvelle et grandissante de leur profession nécessite une actualisation des connaissances et compétences en continu d'autant plus devant l'accès à de multiples nouveaux traitements biologiques notamment dans des dermatoses inflammatoires chroniques.

#### 2) Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail était de faire un point sur l'état des connaissances sur l'UC et sa prise en charge thérapeutique par les pharmaciens d'officine.

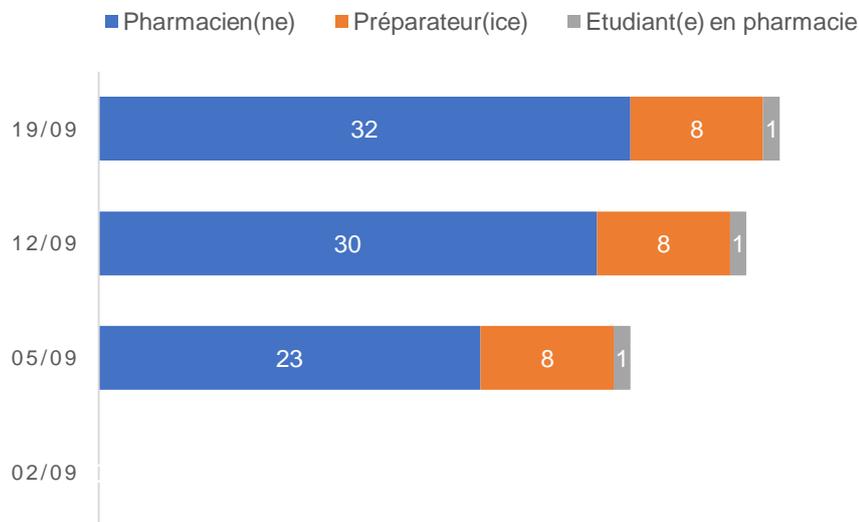
### 3) Matériel et méthodes

#### a. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale multicentrique réalisée entre août et septembre 2022 à partir d'un questionnaire envoyé via des boîtes mails sécurisées.

Il s'agissait d'un questionnaire anonyme comprenant des questions fermées, réalisé à l'aide du logiciel google form., disponible sur : <https://forms.gle/hd27GLR7XxmpfquH7>.

Le questionnaire était adressé à 127 pharmacies de la Nouvelle-Aquitaine. Les préparateurs et étudiants en pharmacie ont été exclus par manque de données (respectivement une et huit réponses), non représentatifs des populations de l'échantillon (**Figure 12**).



**Figure 12** - Répartition dans le temps des réponses obtenues.

### *b. Paramètres analysés*

Les données évaluées concernaient la profession (pharmacien, préparateur, étudiant en pharmacie...), une auto-évaluation de la capacité à reconnaître des lésions d'urticaire grâce à des photographies, l'orientation proposée au patient se présentant avec une UC (médecin généraliste, dermatologue, allergologue, interniste...). Nous avons également cherché à savoir si les pharmaciens avaient notion de la possibilité d'un traitement par antihistaminique à quatre fois la dose de l'AMM dans cette indication, leur sentiment de sécurité face à cette délivrance (échelle de 0 à 10), l'évaluation de leur connaissance concernant la prescription de l'omalizumab dans cette indication, s'ils avaient déjà délivré ce traitement, s'ils pensaient qu'il existait des précautions particulières à respecter avant la mise en route du traitement et, enfin, s'ils avaient notion d'une stratégie d'espacement des injections (hors AMM).

### *c. Analyses statistiques*

Le recueil de données a été effectué à l'aide du logiciel Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Etats-Unis). L'analyse descriptive repose sur l'ensemble des variables recueillies au cours du questionnaire. Les variables qualitatives sont décrites par leurs effectifs (n) et leurs pourcentages (%). Les variables quantitatives sont décrites à l'aide du minimum (min), du maximum (max) et de la moyenne (moy).

## 4) Résultats

### *a. Données démographiques*

Sur les 127 pharmacies sollicitées, un total de 32 réponses de pharmacien(ne) d'officine ont été obtenues soit un taux de participation de 25%. Les pharmaciens exerçaient en moyenne depuis 17 ans (1-42). La moyenne d'âge était de 43 ans (24-64).

*b. Evaluation des connaissances au sujet de l'urticaire chronique*

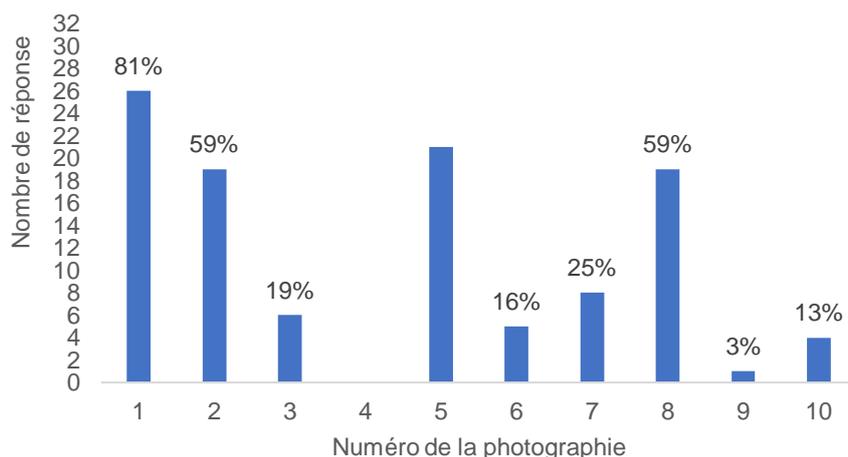
Vingt-quatre pharmaciens (75%) ont déclaré se sentir capable de reconnaître des lésions d'urticaire.

Sur les dix photographies qui leur ont été proposées, les réponses attendues identifiant une lésion d'urticaire étaient l'option 1, 2, 5, 7, 8 et 10 (**Figure 13**).



**Figure 13** - Photographies composant le test de compétence sur la reconnaissance de lésions d'urticaire (1. Urticaire. 2 Urticaire. 3. Eczéma. 4. Purpura. 5. Urticaire. 6. Eczéma. 7. Urticaire. 8. Urticaire. 9. Psoriasis. 10. Urticaire)

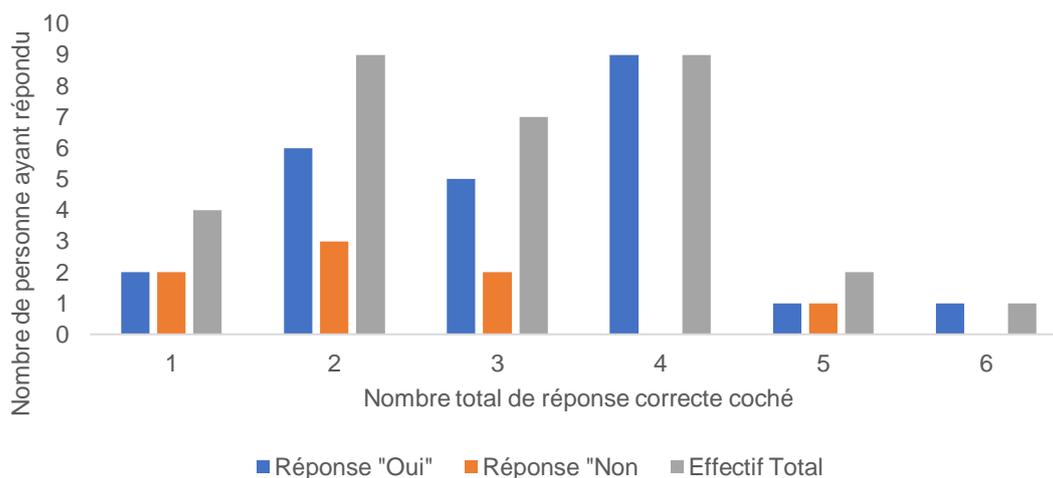
Quand on regarde la répartition des réponses, on peut observer sur l'histogramme que les réponses attendues ont été les plus sélectionnées (**Figure 14**). On note une possible confusion de reconnaissance avec l'eczéma (option 3 et 6). L'identification de l'urticaire sur les photographies 7 et 10 a été moins aisée. Le psoriasis, représenté par l'option 9, a été confondu par 3% des participants.



**Figure 14** - Nombre de réponses par photographie.

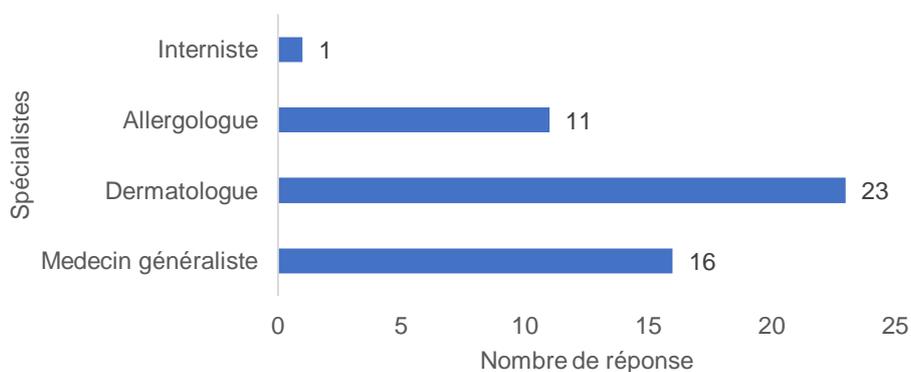
Quand on divise la population en sous-groupes ayant répondu « Oui » ou « Non » à la question « Pensez-vous être capable de reconnaître une lésion d'urticaire ? » (**Figure 15**) :

- Dans le sous-groupe « Oui » (n=24) : une personne a pu identifier la totalité des photographies données et une personne a pu en identifier cinq. La moyenne se trouve entre deux et quatre photographies identifiées sur six.
- Dans le sous-groupe « Non » (n=8) : les participants ont identifié une à trois options correctes sur six. Une personne a pu en identifier cinq.



**Figure 15** - Comparaison des sous-groupes "Oui", "Non" et population totale pour la reconnaissance des 6 photographies d'urticaire.

La majorité des pharmaciens sollicités ont répondu adresser un patient présentant une urticaire chronique vers un dermatologue ou vers un médecin généraliste (**Figure 16**). Enfin, 72% (n=23) estimaient qu'un bilan allergologique était nécessaire.

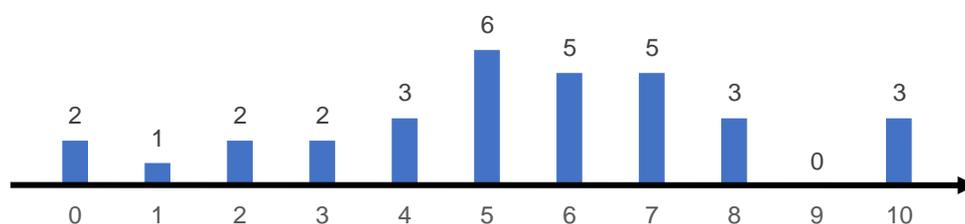


**Figure 16** - Répartitions de l'orientation vers un spécialiste.

c. *Evaluation des connaissances et de la délivrance des traitements de l'urticaire chronique*

Une grande proportion de l'effectif (n : 20, 62%) exprimait ne pas avoir connaissance de l'utilisation d'un anti-H1 jusqu'à quatre fois la dose de l'AMM dans le cadre d'une UC, contre 12 l'affirmant.

L'évaluation de la sécurité de cette délivrance des anti-H1 à cette dose était plutôt limitée estimée à 5,4/10 en moyenne (**Figure 17**).



**Figure 17** - *Evaluation de la sécurité des pharmaciens dans la délivrance d'un anti-H1 à une dose hors AMM (0 = insécurité totale ; 10 = délivrance sans réserve).*

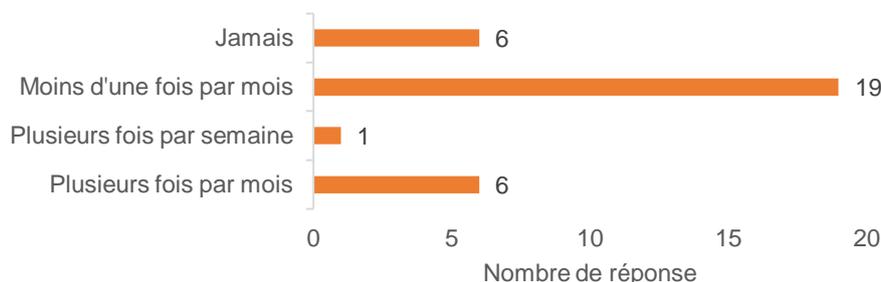
Les principales raisons décrites par les pharmaciens de cette réticence à la délivrance sont :

- Peur des risques du traitement pour le patient ;
- Pas de connaissance de ce protocole ;
- Peur de la non prise en charge du traitement par l'assurance maladie.

Dix-neuf pharmaciens (59%) contactaient systématiquement le prescripteur pour confirmer cette posologie hors AMM. Dix-sept pharmaciens (53%) n'avaient pas connaissance de l'utilisation de l'omalizumab dans le traitement d'une UC en cas d'échec des anti-H1. Quatorze (44%) avaient déjà délivré ce traitement pour ce motif, 16 (50%) ne l'avaient jamais délivré, deux (6%) ne s'en rappelaient pas.

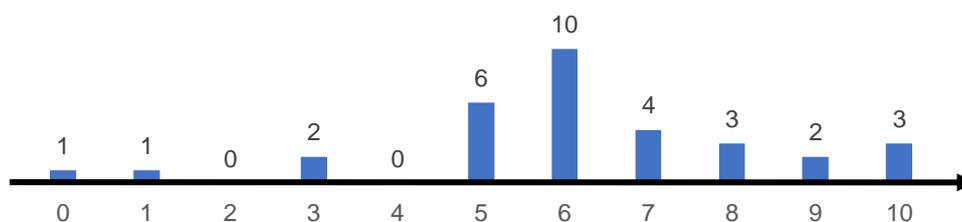
Dans les pharmacies d'officine interrogées, l'omalizumab était délivré toutes indications confondues moins d'une fois par mois par 19 de celles-ci, plusieurs fois par

mois par six, et plusieurs fois par semaine par une d'entre elles. Six pharmaciens ont déclaré ne jamais délivrer ce médicament (**Figure 18**).



**Figure 18** - Fréquence de la délivrance de l'Omalizumab en officine par les pharmaciens interrogés (toutes indications confondues).

Sur une échelle de zéro à dix évaluant leur sécurité dans la délivrance de ce traitement (**Figure 19**), on recense quatre réponses en dessous de cinq. La majorité de l'effectif se place entre cinq et six. L'évaluation de la sécurité de cette délivrance était estimée à 6,2/10 en moyenne. Les principales inquiétudes par rapport à ce traitement étaient liées au manque d'information et de connaissance du traitement.



**Figure 19** - Evaluation de la sécurité des pharmaciens dans la délivrance de l'omalizumab (0= insécurité totale ; 10 = délivrance sans réserve)

Enfin, 28 pharmaciens (81%) n'avaient pas de connaissance quant à l'espacement des doses d'omalizumab au cours de la prise en charge d'une UC.

## 5) Discussion

Dans cette étude observationnelle, seul un pharmacien identifie la totalité des photographies d'UC proposées parmi les 24 pharmaciens qui déclarent se sentir capable de reconnaître des lésions d'urticaires. On note une confusion avec l'eczéma et le psoriasis. A la différence de l'UC, l'eczéma forme des plaques érythémateuses, prurigineuses, épaisses, créant dans la phase chronique des lésions cutanées asséchés et lichénifiées. Le psoriasis quant à lui présente des plaques érythémateuses, prurigineuses et squameuses.

Une confusion avec l'urticaire aigue allergique est notable pour 72% des participants qui préconiserait un bilan allergologique lors d'une prise en charge d'une UC. Or, il est important de rappeler que l'UC n'est pas une dermatose allergique mais bien une dermatose inflammation chronique liée à des mécanismes immunologiques. L'urticaire aigue est quant à elle une dermatose qui peut être allergique mais qui ne l'est pas dans la plupart des cas (réactionnelle à des infections virales ou bactériennes).

Une méconnaissance de la prise en charge de cette pathologie par les pharmaciens interrogés est rencontrée sur la prise d'anti-H1 à quatre fois la dose de l'AMM. Ceci explique que l'évaluation de la sécurité de cette délivrance est faible. Cela interroge sur l'intérêt de la mise à jour des résumés caractéristiques produits (RCP) des médicaments même en dehors du cadre réglementaire d'extension d'AMM.

De plus, 53% des pharmaciens interrogés déclarent ne pas avoir connaissance de l'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de l'UC malgré la délivrance mensuelle voire hebdomadaire dans certaines pharmacies. On note une meilleure aisance de délivrance de cette biothérapie face aux anti-H1 à quatre fois la dose AMM. Les principales inquiétudes sont liées au manque d'information et de connaissance sur le traitement. La plupart des pharmaciens n'ont pas connaissance de l'espacement des doses d'omalizumab au cours de la prise en charge d'une UC alors que cela était pratiqué pour près d'un tiers des patients répondeurs du CHU de Poitiers.

Ce défaut de connaissance globale sur la dermatose mais également sur sa prise en charge et ses traitements peut être en partie expliqué par la moyenne d'âge des participants qui ont fini leurs études avant la publication des recommandations pour la

prise en charge de l'UC et avant la commercialisation de l'omalizumab dans cette indication. Il interroge tout de même sur la nécessité de mettre en place des formations ou des outils d'aide aux conseils des patients. En effet, le pharmacien d'officine est un professionnel de santé, le premier accessible à tous sans rendez-vous. Il peut avoir un rôle de prévention, d'information, d'éducation et d'orientation de la population pour qu'elle bénéficie d'une prise en charge optimale. Dans la prise en charge de l'UC, il assure la dispensation et le bon usage du médicament prescrit et doit s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient. Il est ainsi nécessaire pour lui de connaître les recommandations et notamment que la posologie de l'anti-H1 peut être augmentée jusqu'à quatre fois la dose de l'AMM. Ceci permet d'éviter une réaction anxiogène pour le patient et de le rassurer sur cette pratique bien validée. Dans l'avenir, le pharmacien pourrait même initier les traitements de première et deuxième ligne de cette maladie qui sont délivrables sans ordonnance. Ceci impliquerait de proposer d'une formation spécifique, une possibilité d'adressage direct à des dermatologues et/ou un accès à des avis de téléexpertise.

L'omalizumab est à prescription initiale hospitalière et son renouvellement est réservé aux dermatologues, pédiatres, pneumologues ou internistes. Sa prescription nécessite une ordonnance d'exception (4 volets). Le pharmacien doit préciser au patient que ce médicament se conserve au réfrigérateur, qu'après une formation par une infirmière, les injections peuvent être faites seul et l'informe des effets secondaires pouvant survenir à la suite de l'injection (réactions allergiques de type I (jusqu'au choc anaphylactique), réaction au point d'injection, arthralgie, myalgie...). Nous avons noté qu'une adaptation du rythme des injections est faite au cas par cas dans la vie réelle alors que les pharmaciens n'en ont pas connaissance.

Au vu de tous ces constats, nous nous interrogeons sur l'intérêt d'outils ou de fiches pratiques pour les pharmaciens d'officine sur les différentes pathologies (**Figure 20**).

DERMATOSE  
INFLAMMATOIRE  
CHRONIQUE  
**URTICAIRE  
CHRONIQUE**

Touche environ 0,1% à 1% de la population

Prédominance féminine

Cliniquement :

- Forme superficielle ou profonde
- Papuleuses, érythémateuses ou rosées, oedémateuses à bords nets ou limités et/ou d'un oedème muqueux
- Evolution fugace (<24h)
- Prurigineuses

Evolution depuis plus de 6 semaines

Différents types :

- Urticaire chronique spontanée (idiopathique ou associées à des pathologies sous-jacentes)
- Urticaire chronique inducible (dermographisme, urticaire au froid, urticaire cholinergique...)



**NON, L'URTICAIRE  
CHRONIQUE N'EST  
PAS ALLERGIQUE !**

**LE MASTOCYTE AU COEUR DE  
LA DERMATOSE**

- Lors d'une stimulation mécanique telle qu'une griffure ou une pression cutanée, ou alors un choc thermique, les mastocytes sont "hyperexcitables" et vont alors libérer de l'histamine, responsable des plaques d'urticaire et du prurit.
- L'éruption peut survenir spontanément sans cause retrouvée ou bien lors de maladie sous-jacentes également.
- Des facteurs favorisants sont connus tels qu'une consommation d'aliments histamino-libérateurs ou riches en amines biogènes, la prise de certains médicaments (anti-inflammatoire non stéroïdien, aspirine, opiacés, codéine, antibiotique avec la famille des pénicillines, bêtalactamine), un stress...

**RECOMMANDATION  
DE PRISE EN CHARGE :  
(SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE  
DERMATOLOGIE, 2019)**

Première intention :  
Antihistaminique de type 1 (anti-H1) (2ème génération) monodose

**REEVALUATION ENTRE 4 et 8 SEMAINES**

Deuxième intention :  
Augmentation de l'anti-H1 jusqu'à 4 fois la dose AMM  
Augmentation progressive ou immédiate

**REEVALUATION ENTRE 4 et 8 SEMAINES**

Troisième intention :  
Omalizumab 300 mg/mois  
Ou ciclosporine 4 à 5 mg/kg/jour  
En association avec l'anti-H1



POUR ALLER PLUS LOIN :  
THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
"URTICAIRE CHRONIQUE ET OMALIZUMAB :  
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ENQUÊTES DE PRATIQUE EN VIE  
REELLE DU POINT DE VUE DU MEDECIN ET DU PHARMACIEN  
D'OFFICINE" DE MME PEREIRA ARAUJO RITA

Figure 20 - Plaquette d'information destinée aux pharmaciens d'officine sur l'urticaire chronique.

## CONCLUSION

Notre 1<sup>ère</sup> étude au sein du service de dermatologie du CHU de Poitiers confirme le bon profil d'efficacité et de tolérance de l'omalizumab décrit dans les différentes études cliniques en vie réelle publiées. Nous constatons que le délai du diagnostic et de la prise en charge de l'UCS est encore trop long malgré une stratégie de prise en charge thérapeutique reconnue et efficace conformément aux recommandations officielles. Nous avons observé l'utilisation de schémas posologiques individualisés notamment par l'adaptation de l'intervalle des injections de l'omalizumab en fonction des réponses obtenues au traitement ainsi qu'une diminution et/ou un arrêt des anti-H1 au cours du traitement. A ce jour, aucun consensus n'existe sur la manière d'arrêter l'omalizumab ou les anti-H1 en cas de réponse complète (décroissance progressive ou arrêt brutal).

La seconde étude rapporte des connaissances fragiles sur cette maladie dermatologique et ses traitements chez les pharmaciens d'officine de la région. Il nous paraît important de rappeler le rôle central du pharmacien d'officine dans la prise en charge globale des patients qui peut aider grandement à optimiser leur parcours de soins et le traitement des patients atteints d'urticaire chronique.

Des formations complémentaires spécifiques, des outils d'aide à la prise en charge des patients ou un accès direct à des avis de téléexpertise pour les pharmaciens d'officine qui sont souvent les premiers interlocuteurs pour les malades atteints de pathologies dermatologiques pourraient être développés. Un outil sous forme de fiche d'information est proposé ici.

## ANNEXES

Nom du patient: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

### **L'urticaire chronique : Questionnaire sur la qualité de vie (CU-Q<sub>2</sub>oL)**

**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?                                   |             |        |             |          |            |

2

***Annexe 1 - Questionnaire sur la qualité de vie des patients atteints l'urticaire chronique.***



## BIBLIOGRAPHIE

1. 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.* 1 juin 2021;14(6):100533.
2. A. Soria, M.-S. Doutre E. *Urticaires*. EM-Consulte. 2020.
3. 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.* juin 2021;14(6):100533.
4. Du Thanh A. Urticaires inductibles et urticaires chroniques spontanées. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 nov 2014;141:S570-9.
5. A. Soria, C. Francès. *Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement* | Elsevier Enhanced Reader. 2014.
6. Boccon-Gibod I, Bouillet L. Les angioœdèmes dans l'urticaire. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 nov 2014;141:S586-95.
7. POURQUOI UN GROUPE « URTICAIRE » AU SEIN DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE ? Société Française de Dermatologie.
8. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Société Française de Dermatologie. [Management of chronic urticaria. Recommendations (short text). French Society of Dermatology. National Agency for Health Accreditation and Evaluation]. *Ann Dermatol Venereol.* mai 2003;130 Spec No 1:1S174-181.
9. Listes d'aliments à éviter dans les urticaires chroniques | e-Allergo - Votre site de formation en allergologie [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://fr.eallergo-refonte.elsevier.cc/listes-daliments-eviter-dans-les-urticaires-chroniques>
10. Dermatologie SF de. Définition urticaire chronique spontanée. 2020.
11. Prise en charge de l'urticaire chronique, mercredi 8 janvier 2003 Institut Pasteur, Paris. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* juin 2003;43(4):249-60.

12. questionnaire-qualite-de-vie-urticaire-cu-q2ol-a0342771c894c237d2536eddc5e34ec1.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2022].  
Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/scores/questionnaire-qualite-de-vie-urticaire-cu-q2ol-a0342771c894c237d2536eddc5e34ec1.pdf>
13. 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.* juin 2021;14(6):100533.
14. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2022;149(6):1819-31.
15. Kaplan A, Lebwohl M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy.* févr 2023;78(2):389-401.
16. Hide M, Kaplan AP. Concise update on the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria (CSU). *J Allergy Clin Immunol.* 5 sept 2022;S0091-6749(22)01172-1.
17. Yanase Y, Takahagi S, Hide M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* avr 2018;67(2):191-4.
18. Krisinger MJ, Goebeler V, Lu Z, Meixner SC, Myles T, Pryzdial ELG, et al. Thrombin generates previously unidentified C5 products that support the terminal complement activation pathway. *Blood.* 23 août 2012;120(8):1717-25.
19. Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Marone G, Iannone R, Marone G, et al. Are Mast Cells MASTers in Cancer? *Front Immunol* [Internet]. 2017 [cité 12 avr 2023];8. Disponible sur:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00424>
20. Zhang L, Qiu L, Wu J, Qi Y, Wang H, Qi R, et al. IgE and IgG Anti-Thyroid Autoantibodies in Chinese Patients With Chronic Spontaneous Urticaria and a Literature Review. *Allergy Asthma Immunol Res.* janv 2022;14(1):131.

21. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by In Vitro and In Vivo Tests. *Allergy Asthma Immunol Res.* janv 2019;11(1):29-42.
22. Kaplan AP, Joseph K. Basophil secretion in chronic urticaria: autoantibody-dependent or not? *J Allergy Clin Immunol.* sept 2007;120(3):729-30.
23. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2004;114(4):922-7.
24. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E H Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy.* déc 2019;74(12):2427-36.
25. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, Daschner A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* juill 2021;13(4):545-59.
26. Ince M, Ruether P. Histamine and antihistamines. *Anaesth Intensive Care Med.* nov 2021;22(11):749-55.
27. SFD\_urticaire-chronique-spontanée\_synthèse\_2019-11.pdf [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: [https://document.sfdermato.org/reco/urticaire-chronique-spontan%C3%A9e/SFD\\_urticaire-chronique-spontan%C3%A9e\\_synth%C3%A8se\\_2019-11.pdf](https://document.sfdermato.org/reco/urticaire-chronique-spontan%C3%A9e/SFD_urticaire-chronique-spontan%C3%A9e_synth%C3%A8se_2019-11.pdf)
28. Prise en charge de l'urticaire chronique. Haute Autorité de Santé. 2006.
29. Tabardel M, Clark E, Demoly P, Caimmi D. Les anticorps monoclonaux à disposition des allergologues pour traiter l'asthme sévère. *Rev Fr Allergol.* 1 oct 2022;62(6):572-7.
30. Chang TW, Shiung YY. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2006;117(6):1203-12; quiz 1213.
31. Di Lucca-Chrisment J. Implications dermatologiques de l'omalizumab, un anticorps anti-IgE. *Rev Med Suisse.* 1 avr 2015;468:779-83.
32. EMA. Xolair. European Medicines Agency. 2018.

33. Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, Petroni DH. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. août 2019;123(2):208-210.e2.
34. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J*. juin 2021;14(6):100546.
35. Omalizumab - Grossesse et allaitement. CRAT. 2022.
36. Alkeraye S, AlRuhaimi DK. The Addition of Montelukast for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria. *Cureus*. 13(7):e16137.
37. Kosnik M, Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respir Med*. oct 2011;105 Suppl 1:S84-88.
38. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2014;10(1):24.
39. Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. [Impact of corticosteroid withdrawal in chronic urticaria: a prospective study of 17 patients]. *Ann Dermatol Venereol*. janv 2008;135(1):21-5.
40. Morgado-Carrasco D, Ibaceta-Ayala J, Piquero-Casals J. [Translated article] Hydroxychloroquine: An Essential Drug in Dermatology and Its Controversial Use in COVID-19. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 févr 2022;113(2):T166-75.
41. Madanipour MR, Fatehi-zardalou M, Rahimi N, Hemmati S, Alaeddini M, Etemad-Moghadam S, et al. The anti-inflammatory effect of dapson on ovalbumin-induced allergic rhinitis in balb/c mice. *Life Sci*. 15 mai 2022;297:120449.
42. Mushtaq S, Sarkar R. Sulfasalazine in dermatology: A lesser explored drug with broad therapeutic potential. *Int J Womens Dermatol*. 1 juin 2020;6(3):191-8.
43. Photothérapie | Réseau canadien du psoriasis. 2021.
44. Kocaturk E, Saini SS, Rubeiz CJ, Bernstein JA. Existing and Investigational Medications for Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: Safety, Adverse

Effects, and Monitoring. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 déc 2022;10(12):3099-116.

45. TPA CAP : programme thérapeutique d'accompagnement dans les affections chroniques et allergiques de la peau (Programme d'éducation thérapeutique) | Fiche santé HCL.
46. Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, Brigger D, Ruppli R, Zbären N, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun.* 8 janv 2020;11(1):165.
47. Maurer et al. - 2019 - Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sinclairdermatology.com.au/wp-content/uploads/2020/05/201910-NEJM-Ligelizumab-for-Chronic-Spontaneous-Urticaria.pdf>
48. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med.* 3 oct 2019;381(14):1321-32.
49. AAAAI 2022: Ligelizumab Safe and Effective for Chronic Spontaneous Urticaria in Adolescents. *PracticeUpdate.*
50. Soong W, Bernstein JA, Sussman G, Lanier B, Sitz K, Maurer M, et al. Le traitement à long terme par le ligélizumab permet un contrôle prolongé des symptômes chez les patients atteints d'urticaire chronique spontanée pendant le suivi post-traitement. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 déc 2020;147(12, Supplement):A344.
51. Novartis provides an update on Phase III ligelizumab (QGE031) studies in chronic spontaneous urticaria (CSU). Novartis.
52. Groupe SA. Des données de phase III de dernière minute présentées au Congrès annuel de l'AAAAI 2022 montrent que Dupixent® (dupilumab) diminue significativement les démangeaisons et l'urticaire des patients souffrant d'urticaire chronique spontanée. *GlobeNewswire News Room.* 2022.
53. Maurer M. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof of Concept, Multicenter, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With

- Cholinergic Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 janv. Report No.: NCT03749148.
54. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, Frischbutter S, Scheffel J, Moñino-Romero S, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition—An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. 2022;77(8):2355-66.
55. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, Hayama K, Jain V, Reich A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1 déc 2022;150(6):1498-1506.e2.
56. Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Open-label Phase 3 Study of Remibrutinib (LOU064) to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy for 52 Weeks in Adult Japanese Chronic Spontaneous Urticaria Patients Inadequately Controlled by H1-antihistamines. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 janv. Report No.: NCT05048342.
57. Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Remibrutinib (LOU064) to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability for 52 Weeks in Adult Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Patients Inadequately Controlled by H1-antihistamines. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 mars. Report No.: NCT05032157.
58. Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Remibrutinib (LOU064) to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability for 52 Weeks in Adult Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Patients Inadequately Controlled by H1-antihistamines. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 mars. Report No.: NCT05030311.
59. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R $\alpha$  with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*. janv 2012;12(1):113-8.
60. Singh U, Bernstein J. Clinical Efficacy Of Benralizumab And Its Role In Modifying Mechanistic Pathways In Chronic Idiopathic Urticaria Refractory To H1-Antagonists. *J Allergy Clin Immunol*. 1 févr 2020;145(2):AB249.

61. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Benralizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 1 oct 2020;383(14):1389-91.
62. AstraZeneca. A Phase 2b Multinational, Randomised, Double-blind, Parallel-Group, 24-week Placebo-controlled Study With 28-week Extension to Investigate the Use of Benralizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Who Are Symptomatic Despite the Use of Antihistamines (ARROYO). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 janv. Report No.: NCT04612725.
63. Altrichter S, Staubach P, Pasha M, Singh B, Chang AT, Bernstein JA, et al. An open-label, proof-of-concept study of lirenelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2022;149(5):1683-1690.e7.
64. Allakos Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lirenelimab in Adult Subjects With H-1 Antihistamine Refractory Chronic Spontaneous Urticaria. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 mars. Report No.: NCT05528861.
65. 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*. juill 2013;132(1):101-9.
66. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juill 2011;128(1):202-209.e5.
67. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine–refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1 sept 2011;128(3):567-573.e1.
68. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H 1

- Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* janv 2015;135(1):67-75.
69. Hamelin A, Amsler E, Mathelier-Fusade P, Pecquet C, Bayrou O, Barbaud A, et al. Traitement de l'urticaire chronique par omalizumab : données en vie réelle. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 janv 2019;146(1):9-18.
70. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol.* août 2016;175(2):404-6.
71. Rottem M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J IMAJ.* août 2014;16(8):487-90.
72. 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.* sept 2013;13(9):1225-8.
73. 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.
74. Song CH, Stern S, Giruparajah M, Berlin N, Sussman GL. Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* févr 2013;110(2):113-7.
75. 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.* janv 2014;73(1):57-62.
76. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, 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.* 1 janv 2015;135(1):67-75.

77. Christelle Millien, Hélène Chaput, Marie Cavillon (K. Stat Consulting). La moitié des rendez-vous sont obtenus en 2 jours chez le généraliste, en 52 jours chez l'ophtalmologiste | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. 2018.

## Faculté de Médecine et Pharmacie

### **SERMENT DE GALIEN**

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018.

## RESUME

### Introduction :

Dans le cadre de cette thèse d'exercice, deux études ont été menées en parallèle. La première étude (Etude 1) concernait l'évaluation en vie réelle de l'utilisation de l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée idiopathique ou inducible au CHU de Poitiers. La seconde étude (Etude 2) évaluait l'état des connaissances de pharmaciens d'officine sur l'urticaire chronique et sa prise en charge thérapeutique.

### Matériel et méthodes :

Etude 1 : Etude rétrospective monocentrique réalisée en septembre 2022 à partir des dossiers informatiques des patients suivis au CHU de Poitiers traités au moins une fois par omalizumab dans le traitement d'une urticaire chronique résistant aux traitements conventionnels.

Etude 2 : Etude observationnelle transversale multicentrique réalisée entre août et septembre 2022 à partir d'un questionnaire (Google form) adressé à 127 pharmacies d'officine de la Nouvelle Aquitaine.

### Résultats :

Etude 1 : Parmi les 79 patients inclus, la réponse au traitement a été constatée pour 71 (90%) patients avec 67% de patients en réponse complète et 23% en réponse partielle. Les premiers signes d'efficacité étaient rapportés après la première injection pour 71% des patients. La tolérance était bonne, sans évènement indésirable grave rencontrer. Le traitement par omalizumab était mis en place avec une médiane de 2 ans après le diagnostic d'urticaire chronique. On notait un espacement des injections chez 25 patients (32%) patients avec un délai moyen entre 2 injections de 6,6 semaines. Cinq rémissions avec arrêt de l'omalizumab ont été recensées.

Etude 2 : Parmi les 32 réponses des pharmaciens d'officine, seul un pharmacien a identifié la totalité des photographies d'urticaire proposées. Soixante-trois pourcent des pharmaciens n'avaient pas de connaissance de l'utilisation d'anti-H1 à quatre fois la dose de AMM dans cette indication. La plupart n'avait pas de notion d'une possibilité d'espacement des doses.

### Conclusion :

Nos études confirment un bon profil d'efficacité et de tolérance de l'omalizumab dans la vie réelle. On notait une prise en charge personnalisée avec des ajustements de traitement au cas par cas. Cependant, le délai de prise en charge de l'urticaire chronique semble encore long. Nous avons, via l'étude 2, observé des limites dans la connaissance sur cette dermatose et sa prise en charge par les pharmaciens d'officine interrogés. Ce travail soulève la nécessité de mieux informer et former les pharmaciens sur les pratiques en dermatologie peut être via l'utilisation d'outils (fiche d'information par exemple). Ceci pourrait notamment améliorer le délai de prise en charge des patients.

Mot clef : urticaire chronique, urticaire chronique spontanée, urticaire chronique idiopathique, omalizumab, dermatologue, antihistaminique, prise en charge, étude en vie réelle.