

Actualités dans l'urticaire chronique spontanée

A.-C. FOUGEROUSSE

Service de Dermatologie
HIA, SAINT-MANDÉ

La prise en charge thérapeutique de l'urticaire chronique spontanée (UCS) basée sur les recommandations EAACI de 2021 repose sur les antihistaminiques (AH), l'omalizumab (anticorps anti-IgE) et, en cas de réponse inadéquate, sur la ciclosporine (**fig. 1**) [1]. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de l'UCS avec la caractérisation de 2 sous-types et l'identification de cibles thérapeutiques potentielles (**fig. 2**) [2]. L'UCS auto-immune de type I (auto-allergique) est associée aux anticorps IgE dirigés contre les auto-antigènes (ex : thyroperoxydase

et IL24). L'UCS auto-immune de type IIb est médiée par des auto-anticorps qui activent les mastocytes (ex : via les IgE et le Fc ϵ RI) ; elle est plus rare (moins de 10 % des patients atteints d'UCS). Une sous-population de patients atteints d'UCS présente les deux types. L'UCS de type IIb est caractérisée par une sévérité plus importante, une mauvaise réponse aux antihistaminiques et à l'omalizumab, et une bonne réponse à la ciclosporine [2]. Il existe par ailleurs des variations interindividuelles importantes de réponse à l'omalizumab (dose d'omalizumab nécessaire à la réponse, délai de réponse, de rechute après arrêt du traitement...) et environ un tiers des patients atteints d'UCS sont non-répondeurs à l'omalizumab. Cela justifie la nécessité de développement de nouveaux traitements pour l'UCS.

Deux études contrôlées ont évalué l'efficacité de la tolérance de la bilastine (antihistaminique d'action sélective avec un bon profil de tolérance) dans l'UCS. La première étude [3] a démontré la non-infériorité de la bilastine 20 mg/jour en comparaison à la lévocétirizine 5 mg/jour pendant une période de 28 jours chez 288 patients avec une UCS. La deuxième étude [4] a démontré la non-infériorité de la bilastine 20 mg/jour (dose standard) en comparaison au doublement de la dose d'antihistaminique chez 128 patients avec une UCS non contrôlée avec une dose standard d'antihistaminique. Ces résultats suggèrent l'intérêt de la bilastine comme antihistaminique de choix dans l'UCS.

Le ligelizumab est un anticorps anti-IgE de haute affinité qui a démontré des niveaux supérieurs à l'omalizumab en ce qui concerne l'inhibition de la liaison des IgE au Fc ϵ RI, l'activation des basophiles et la production d'IgE médierée par les cellules B dans des modèles murins. Une étude de phase III a évalué l'efficacité de 2 doses de ligelizumab (72 mg ou 120 mg toutes les 4 semaines) en comparaison à l'omalizumab (300 mg toutes les 4 semaines) et à un placebo chez 1 072 patients atteints d'UCS en échec aux antihistaminiques (et naïfs d'anti-IgE). À la semaine 12, les 2 doses de ligelizumab étaient supérieures au placebo pour la diminution du score UAS7, mais pas à l'omalizumab. Ces résultats étaient similaires à la semaine 52 [5].

L'efficacité du dupilumab (anti-IL4Ra) dans l'UCS pour des patients en échec aux antihistaminiques a été évaluée dans 2 essais de phase III versus placebo [6]. 138 patients âgés d'au moins 6 ans naïfs d'omalizumab étaient inclus dans CUPID A et 108 patients âgés d'au moins 12 ans intolérants ou répondeurs incomplets à l'omalizumab (dose d'omalizumab \geq 300 mg toutes les 4 semaines pour une durée \geq 3 mois) étaient inclus dans CUPID B. Les patients devaient avoir un

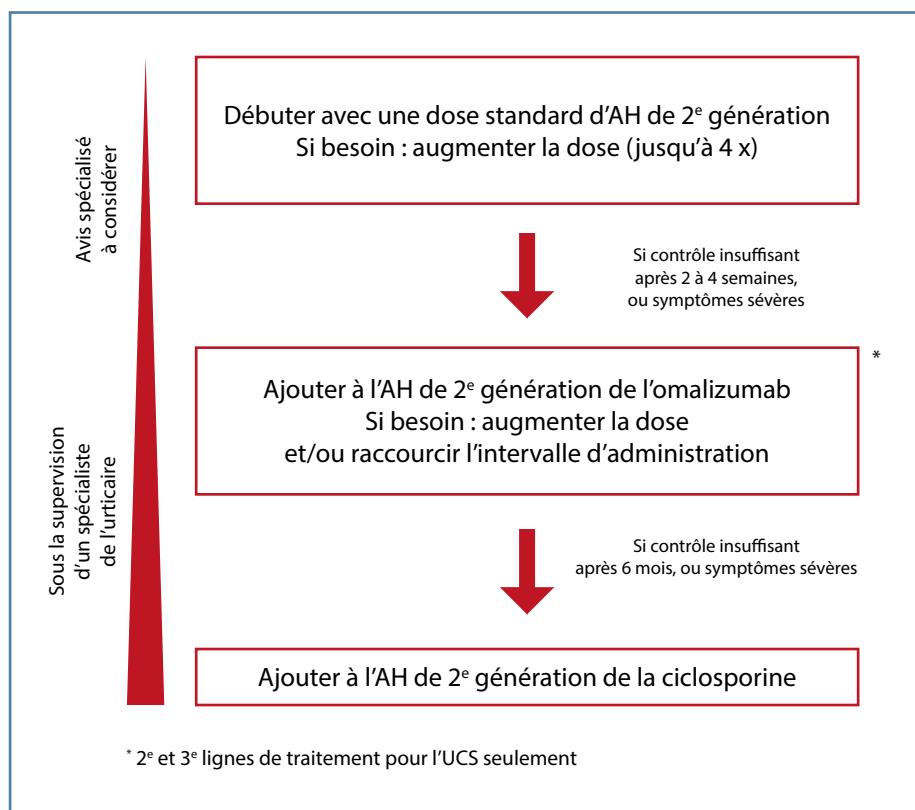


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge de l'urticaire chronique spontanée [1].

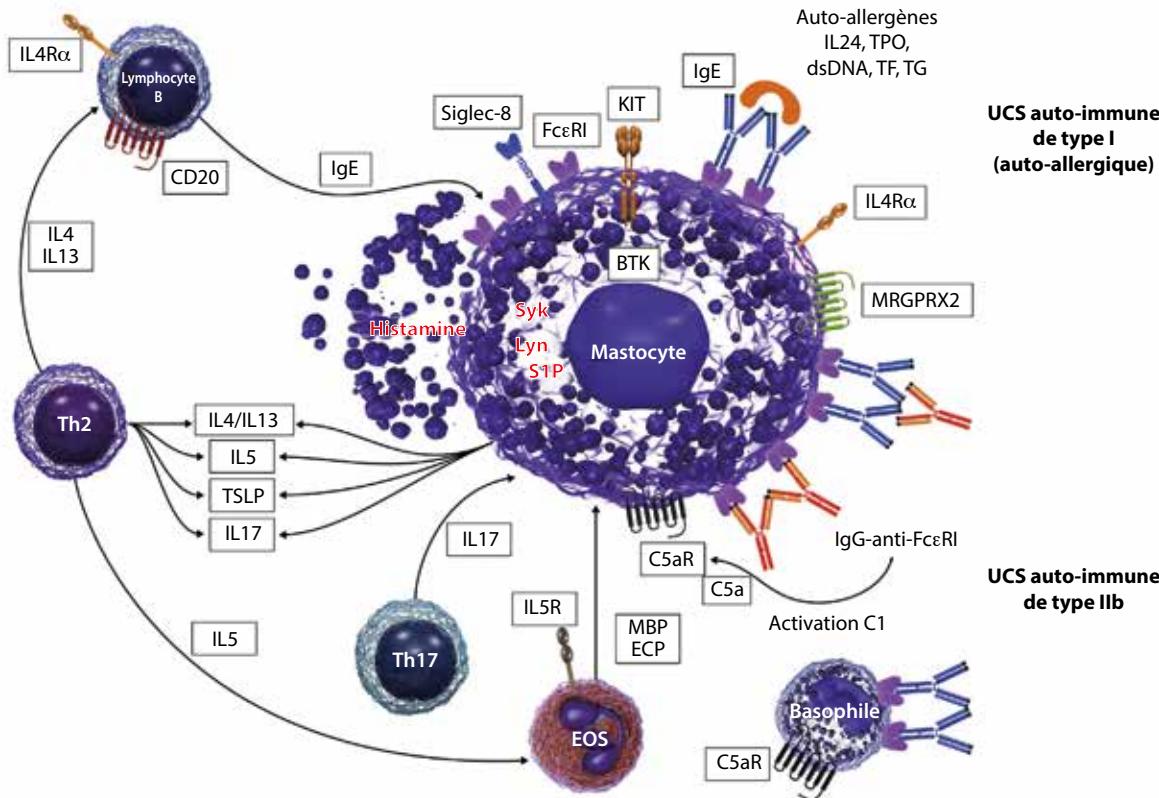


Fig. 2: Physiopathologie et endotypes d'UCS, cibles thérapeutiques potentielles.

score UAS7 ≥ 16 et un score ISS7 ≥ 8 les 7 jours précédant la randomisation. Les patients étaient randomisés 1:1 pour recevoir du dupilumab (600 mg puis 300 mg toutes les 2 semaines pour les patients ≥ 60 kg) ou un placebo pendant 24 semaines. Les patients poursuivaient l'antihistaminique à dose stable pendant la durée de l'étude (maximum 4/jour). Le critère principal d'évaluation était l'évolution du score ISS7 à la semaine 24, et le critère secondaire l'évolution du score UAS7 à la semaine 24. La **figure 3** présente ces résultats. Le profil de tolérance du dupilumab était classique et il n'existe pas de nouveau signal de toxicité. **Le dupilumab était efficace chez les patients naïfs d'omalizumab ainsi que chez ceux intolérants ou répondeurs incomplets avec une magnitude d'effet moins importante.**

Le benralizumab (anticorps anti-IL5 permettant de dépléter les éosinophiles et ayant l'AMM dans l'asthme sévère à éosinophiles et la granulomate éosinophilique avec polyangéite) a été évalué dans une étude de phase II dans l'UCS chez 155 patients [7]. À la semaine 12, aucune différence dans les scores ISS7 ou UAS7 n'était observée entre les bras benralizumab 30 ou 60 mg et le bras placebo, malgré une dépléction des éosinophiles sanguins. Dans une étude ouverte sur 10 patients atteints d'UCS en échec aux antihistaminiques, le mépolizumab (un autre anticorps anti-IL5) n'apportait une amélioration que chez 3 patients, sans facteur prédictif de réponse identifiable [8].

Le tézépélumab est un anticorps anti-TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin)

ayant l'AMM dans l'asthme sévère. Cette cytokine est impliquée dans l'activation de nombreuses cellules dont les mastocytes et les basophiles qui jouent un rôle important dans l'UCS. Des taux élevés de TSLP ont été mis en évidence chez des patients atteints d'UCS. Une étude de phase II a évalué l'efficacité du tézépélumab chez 183 patients avec une UCS en échec aux antihistaminiques (dont 58 avaient déjà reçu des anticorps anti-IgE). À la semaine 16, le critère principal (variation du score UAS7 par rapport à la *baseline*) n'était pas atteint. Il existait à la semaine 12 une amélioration nominale du score UAS7 par rapport au placebo chez les patients naïfs d'anti-IgE. Dans cette même population était observée une amélioration retardée de l'UCS à la semaine 32 (dernière injection de tézépélumab à la semaine 16). Cet effet était

Points d'actualité

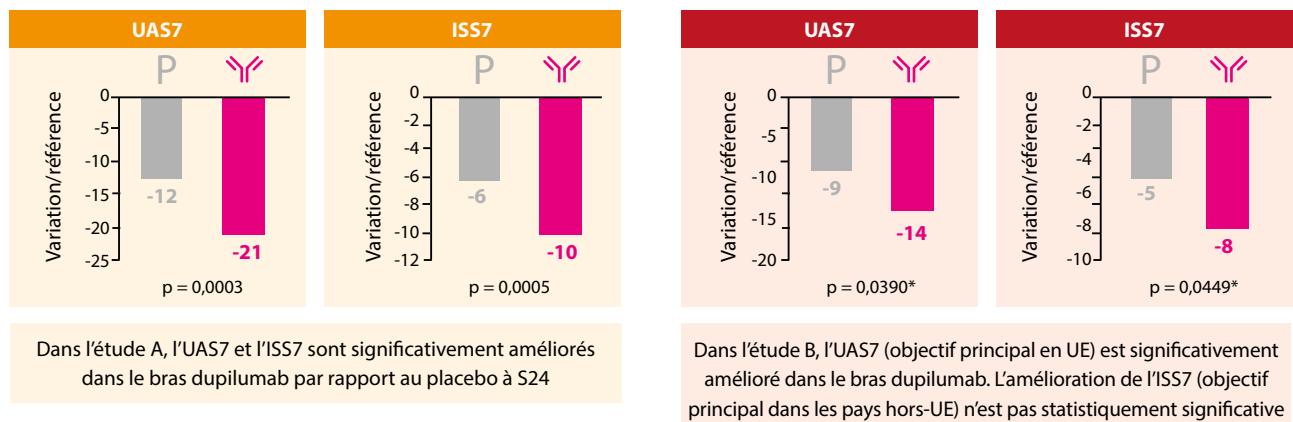


Fig. 3: Évolution des scores UAS7 et ISS7 à la semaine 24 dans les études CUPID A et B.

plus important chez les patients avec un taux d'IgE bas à la *baseline* et une longue durée d'évolution de l'UCS [9].

Le barzolvolimab est un anticorps monoclonal anti-KIT, déplétant les mastocytes en inhibant l'activation de KIT par le *Stem Cell Factor*. Un essai de phase Ib a évalué pendant 12 semaines plusieurs doses de barzolvolimab chez 45 adultes atteints d'UCS modérée à sévère réfractaire aux antihistaminiques. Avec toutes les doses de barzolvolimab, une réduction des symptômes a été observée en une semaine et maintenue pendant 12 semaines. 71 % des patients

ont obtenu un score UAS7 ≤ 6 et 57 % une réponse complète (UAS7 = 0). Ces réponses étaient maintenues jusqu'à la semaine 24. La cinétique de l'activité de la maladie était parallèle au niveau de tryptase, indicatrice de l'inhibition des mastocytes [10].

La tyrosine kinase de Bruton (BTK), exprimée dans les cellules B et les mastocytes, est considérée comme une cible thérapeutique prometteuse dans l'UCS. Une étude de phase II a évalué pendant 52 semaines l'efficacité et le profil de tolérance du rilzabrutinib, un inhibiteur oral, réversible, covalent et

de nouvelle génération de la BTK, pour le traitement de 160 patients atteints d'UCS insuffisamment contrôlée par les antihistaminiques (dont 17 répondreurs incomplets à l'omalizumab). À la semaine 12, une amélioration significative par rapport au placebo pour les scores ISS7 et UAS7 était observée pour la dose de 1 200 mg/jour de rilzabrutinib (avec un effet dose-réponse puisqu'il existait une différence nominale pour la dose de 800 mg/jour et pas de différence en comparaison au placebo pour la dose de 400 mg). Aucun effet secondaire grave n'était attribué au rilzabrutinib dans cette étude [11].

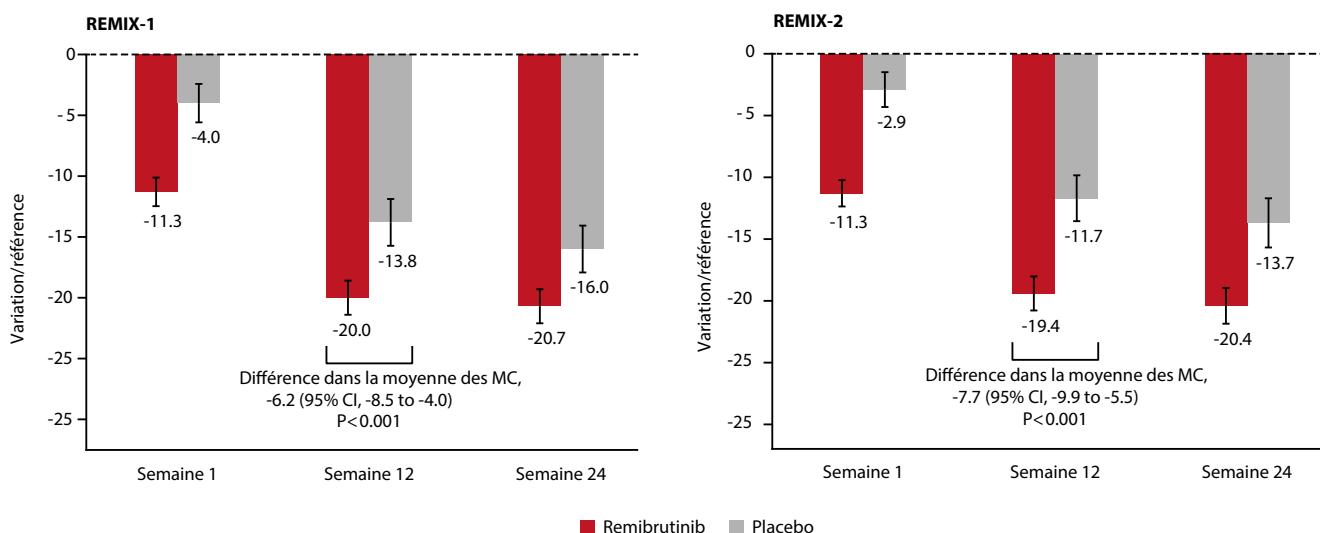


Fig. 4: Variation du score UAS7 dans les études REMIX-1 et 2 jusqu'à la semaine 24.

Le remibrutinib [12] est un inhibiteur oral hautement sélectif de BTK qui a été évalué à la dose de 25 mg deux fois par jour pendant 24 semaines (en association aux antihistaminiques) dans 2 études de phase III (REMIX-1 et 2) chez 470 patients atteints d'UCS en échec aux antihistaminiques (dont 30 % environ avaient déjà été traités par anti-IgE). À la semaine 12, le critère principal (variation du score UAS7 en comparaison à la baseline versus le placebo) était atteint. (**fig. 4**). 27,9 à 31,1 % des patients avaient un score UAS7 à 0 (aucun symptôme de l'urticaire) à la semaine 12 dans le bras remibrutinib versus 6,8 à 10,5 % dans le bras placebo. La différence entre les bras remibrutinib et placebo était significative dès la semaine 2 pour le score UAS7 ≤ 6 (correspondant à un bon contrôle de l'urticaire). Le taux d'effets secondaires était comparable dans les bras remibrutinib et placebo. Les effets secondaires les plus fréquents dans le bras remibrutinib étaient les infections au COVID-19 (10,7 %), les nasopharyngites (6,6 %), les céphalées (6,3 %), les pétéchies (3,8 %) et les infections urinaires (2,5 %).

Des essais avec d'autres cibles thérapeutiques sont en cours : MAS-related G protein-coupled receptor-X2 (présent sur les mastocytes), SIGLEC8, ou MTPS9579A, un anticorps inhibant l'acticité de la tryptase.

Bibliographie

- ZUBERBIER T, ABDUL LATIFF AH, ABUZAKOUK M et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiderm/APAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*, 2022;77:734-766.
- KOLKHIRP, MUÑOZ M, ASERO R et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:1819-1831.
- CHEN X, HAN X, CHENG B et al. Efficacy and safety of bilastine vs. levocetirizine for the treatment of chronic idiopathic urticaria: A multicenter, double-blind, double-dummy, phase III, non-inferiority, randomized clinical trial. *Chin Med J (Engl)*, 2024;137:1480-1482.
- FUKUNAGA A, KAKEI Y, MURAKAMI S et al. M. Efficacy and safety of switching to bilastine, an H1-antihistamine, in patients with refractory chronic spontaneous urticaria (H1-SWITCH): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group comparative study. *Front Immunol*, 2024;15:1441478.
- MAURER M, ENSINA LF, GIMÉNEZ-ARNAU AM et al. Efficacy and safety of ligelizumab in adults and adolescents with chronic spontaneous urticaria: results of two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet*, 2024;403:147-159.
- MAURER M, CASALE TB, SAINI SS et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*, 2024;154:184-194.
- ALTRICHTER S, GIMÉNEZ-ARNAU AM, BERNSTEIN JA et al. Benralizumab does not elicit therapeutic effect in patients with chronic spontaneous urticaria: results from the phase IIb multinational randomized double-blind placebo-controlled ARROYO trial. *Br J Dermatol*, 2024;191:187-199.
- PHILLIPPS J, BHASIN A, SLUZEVICH J. Exploring Mepolizumab Use in Chronic Spontaneous Urticaria: An Open-Label, Single-Arm, Exploratory Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2025;S2213-2198(25)00594-X.
- MCLAREN J, CHON Y, GORSKI KS et al. Tezepelumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: Results of the phase 2b INCEPTION study. *J Allergy Clin Immunol*, 2025;155:1945-1956.
- MAURER M, METZ M, ANDERSON J et al. Anti-KIT Barzolvolimab for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy*, 2025;80:2178-2186.
- GIMÉNEZ-ARNAU A, FERRUCCI S, BEN-SHOSHAN M et al. Rilzabrutinib in Antihistamine-Refactory Chronic Spontaneous Urticaria: The RILECSU Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2025;161:679-687.
- METZ M, GIMÉNEZ-ARNAU A, HIDE M et al. Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*, 2025;392:984-994.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.