

Revue générale

Urticaire chronique spontanée : perspectives thérapeutiques

RÉSUMÉ : L'urticaire chronique spontanée (UCS) est une pathologie fréquente qui a vu sa prise en charge révolutionnée depuis une dizaine d'années par l'arrivée de l'omalizumab. Les recommandations européennes successives proposent une prise en charge thérapeutique claire en trois paliers : antihistaminiques, omalizumab, ciclosporine. Il reste des besoins médicaux non couverts par l'omalizumab. La meilleure compréhension de la physiopathologie de l'UCS permet de définir de nouvelles cibles thérapeutiques et des molécules innovantes sont en cours de développement, telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (remibrutinib, fenebrutinib), les anti-Siglec8 (lirentelimab) ou encore les inhibiteurs de C-kit (barzolvolimab, briquilimab).



F. TÉTART

Centre Erik-Satie, Allergologie,
clinique dermatologique, CHU ROUEN.

L'urticaire chronique spontanée (UCS) est une pathologie fréquente qui touchent environ 1 % de la population dans le monde [1]. Les symptômes sont des papules érythémateuses mobiles fugaces et prurigineuses associées, ou non, à des angioœdèmes. Son impact sur la qualité de vie des patients est majeur du fait du prurit, de l'imprévisibilité des symptômes et du caractère affichant des lésions, notamment en cas d'angioœdèmes. Sa physiopathologie est de mieux en mieux comprise : le mastocyte reste une cellule clé dans la compréhension de l'UCS même s'il est désormais admis que plusieurs cellules sont impliquées : les polynucléaires basophiles, les lymphocytes et les éosinophiles. De plus, il existerait au moins deux types d'UCS : l'UCS de type I "auto-allergique" et l'UCS de type IIb "auto-allergique". Ce deuxième type serait plus résistant à l'omalizumab. Il reste donc des besoins non couverts dans la prise en charge des UCS [2].

De nombreuses molécules sont étudiées dans la prise en charge thérapeutique de l'UCS. La liste des thérapeutiques innovantes citées ici n'est pas exhaustive.

Rappel physiopathologique et phénotypes des UCS

Dans l'état actuel des connaissances, le mastocyte reste une cellule clé dans la compréhension de la physiopathologie de l'urticaire, même s'il est admis que plusieurs cellules, notamment les polynucléaires basophiles, les éosinophiles et les lymphocytes sont impliqués dans la survenue de l'urticaire chronique.

L'urticaire résulte de l'activation des mastocytes cutanés. Cette activation a trois conséquences :

- la dégranulation du mastocyte avec libération de médiateurs préformés, dont l'histamine ;
- la synthèse secondaire de leucotriènes et de prostaglandines ;
- la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires.

Dans l'allergie, l'activation du mastocyte est immunologique médiée par les immunoglobulines (Ig) E spécifiques de l'allergène. À l'inverse, dans l'urticaire chronique, l'activation est non immunologique, médiée par un ou plusieurs récepteurs membranaires. Les *toll like*

Revue générale

récepteurs ou TLR sont des récepteurs impliqués dans l'immunité innée et présents à la surface du mastocyte. Ils sont capables de fixer les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs). Le mastocyte exprime aussi des récepteurs capables de fixer des fractions du complément, ou des récepteurs capables de fixer des neuropeptides. Il exprime également le récepteur aux opioïdes MRGPRX2.

Chez le patient atteint d'urticaire chronique, les mastocytes sont probablement en quelque sorte "pré-activés" :

– soit par la présence de nombreuses Ig E circulantes, dont des probables Ig E dirigées contre des antigènes du soi : ce sont les urticaires de type I dites "auto-allergiques" ou "atopiques". En effet, 40 % des UCS sont associés à un terrain atopique ;

– soit par la présence d'Ig G anti Ig E ou anti-récepteur aux Ig E (les Ig G anti Fcε RI). Ce sont les urticaires de type IIb dites "auto-immunes" : la présence d'anticorps antithyroïdiens notamment les Ig G anti-TPO est un bon marqueur d'UCS auto-immune [3] (**tableau I**).

À noter que certaines équipes décrivent quatre clusters de patients atteints d'urticaires chroniques : le cluster 1 (environ 7 %) regroupe les patients porteurs d'urticaire inducible sans urticaire chronique spontanée. Le cluster 2 (environ 42 %) regroupe les patients qui ont un taux d'Ig E élevé et correspond aux urticaires de type I "auto-allergique". Le cluster 3 (environ 38 %) regroupe les patients avec un taux d'Ig E normal, des anticorps anti-TPO élevés et des

angioœdèmes fréquents et correspond aux urticaires de type IIb "auto-immun". Le cluster 4 (environ 13 % des patients) est intermédiaire entre le cluster 2 et le cluster 3 et regrouperait les patients avec de nombreuses comorbidités, comme l'hypertension artérielle, le diabète de type II et l'hypothyroïdie [4].

Recommandations européennes pour la prise en charge de l'UCS

Les recommandations européennes ont été simplifiées en 2021 : l'algorithme de prise en charge ne comporte plus que trois stades. Le score de choix pour décider de passer d'un palier à l'autre est le score UCT (*Urticaria Control Test*) [5] (**fig. 1**).

1. Premier palier: les antihistaminiques

Il est recommandé en première intention de prescrire des antihistaminiques de seconde génération et de les augmenter jusqu'à quatre fois la dose en cas d'échec. Les antihistaminiques de seconde génération recommandés sont la bilastine, la cétirizine, la desloratadine, l'ébastine, la fexofénadine, la lévocétirizine, la loratadine, la mizolastine et la rupatadine. Certains antihistaminiques (la bilastine, la mizolastine et l'ébastine en particulier) nécessitent des précautions d'emploi en cas d'allongement du QT.

La cétirizine et la lévocétirizine sont les deux antihistaminiques pour lesquels il y a le plus de preuves à quadruple dose.

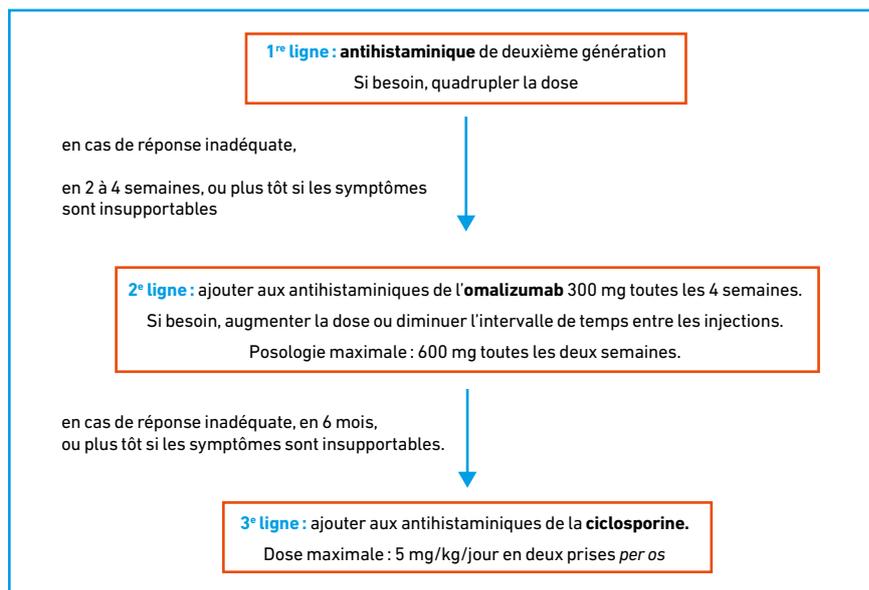


Fig. 1: Recommandations européennes de 2021 pour la prise en charge de l'UCS, d'après [5].

	Urticaire de type I "auto-allergique"	Urticaire de type IIb "auto-immun"
Terrain	Atopie	Auto-immunité
Physiopathologie	Ig E contre un antigène du soi	Ig G anti-IgE, Ig G anti-FcεRI
Biomarqueurs	Taux d'Ig E totales élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● Taux d'Ig E totales normal ou bas ● Facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-TPO positifs ● Basopénie, éosinopénie
Réponse aux traitements	Bonne réponse à l'omalizumab	Moins bonne réponse à l'omalizumab, meilleure réponse à la ciclosporine

Tableau I: Deux types d'urticaires chroniques spontanées d'après [3].

Environ 50 % des UCS sont bien contrôlés par les antihistaminiques seuls.

Les UCS non répondeurs aux antihistaminiques sont en général sévères. Une CRP élevée, les D dimères élevés dans le sang et une basopénie seraient de bons marqueurs de non-réponse aux antihistaminiques [6].

2. Second palier: l'omalizumab

Au bout de 2 à 4 semaines, en cas d'échec ou intolérance aux antihistaminiques à quadruple dose, il est recommandé d'ajouter aux antihistaminiques de l'omalizumab. La dose AMM est une injection sous-cutanée de 300 mg (soit actuellement deux seringues préremplies de 150 mg) toutes les 4 semaines.

Pour mémoire, l'omalizumab permet une diminution du taux d'Ig E circulantes, une dissociation des Ig E fixées sur le récepteur FcεRI, une réduction du nombre de récepteurs Ig E à la surface des mastocytes et des basophiles, une diminution de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, une correction de la basopénie et une diminution de l'activité des auto-anticorps Ig G anti IgE et Ig G anti FcεR-I et des auto-anticorps IgE contre les auto-antigènes.

La balance bénéfique/risque est meilleure pour l'omalizumab que pour la ciclosporine. Ainsi, en cas d'échec, il est recommandé d'optimiser le traitement soit en augmentation la posologie, soit

en diminuant l'intervalle de temps entre deux injections. La posologie maximale est de 600 mg toutes les 2 semaines.

Selon les études, 50 à 70 % des UCS sévères sont répondeurs à l'omalizumab à dose AMM. Il existe différents profils de réponse à l'omalizumab : réponse rapide, réponse complète, réponse partielle, non répondeurs. Les UCS auto-immunes de type IIb seraient moins bons répondeurs à l'omalizumab. Un taux d'IgE totales faibles est associé à une moins bonne réponse ou à une réponse plus lente à l'omalizumab.

3. Dernier palier: la ciclosporine

Après 6 mois ou en cas d'urticaire intolérable, il est recommandé d'ajouter aux antihistaminiques de la ciclosporine par voie orale à la dose maximale de 5 mg/kg par jour, répartie en deux prises.

Selon les études, 40 à 100 % des UCS sont contrôlés par la ciclosporine. Les UCS de type IIb semblent être mieux contrôlés par la ciclosporine que par l'omalizumab.

Environ 1/3 des patients atteints d'UCS ne répondent pas à une dose AMM de l'omalizumab et nécessitent une optimisation de ce traitement. De plus, les patients ne répondent pas toujours rapidement au traitement. Enfin, la tolérance de la ciclosporine n'est pas toujours satisfaisante en particulier chez les sujets âgés. Il reste donc de la place pour de nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge de l'UCS [7].

Cibles thérapeutiques potentielles

La mastocytose reste une cellule-cible "clé" pour les thérapeutiques innovantes [8].

Trois grands mécanismes d'action sont possibles :

- **Inhiber l'activation des mastocytes** en diminuant le taux d'Ig E circulantes : c'est la stratégie de l'omalizumab, du ligélizumab et du dupilumab soit en fixant les Ig E libres (omalizumab, ligélizumab) soit en diminuant leur production en bloquant l'action d'IL4 et IL13 (dupilumab).

- **Bloquer la dégranulation mastocytaire** : c'est le cas des inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (BTKi) qui bloquent la cascade enzymatique "au cœur" du mastocyte. À noter que les BTKi inhibent la production de toutes les immunoglobulines en bloquant la cascade enzymatique dans les lymphocytes B (qui, lorsqu'ils sont activés, deviennent des plasmocytes et fabriquent les Ig E mais aussi les Ig G, parmi lesquels se trouvent, entre autres, les auto-anticorps).

- **Diminuer le nombre des mastocytes** : c'est le cas du barzolizumab et du briquilumab qui, en bloquant le récepteur C-kit à la surface des mastocytes, empêche le *Stem Cell Factor* SCF de se fixer à la surface du mastocyte, limitant ainsi sa multiplication et sa survie, ce qui *in fine* induit une déplétion en mastocyte (**tableau II**).

Mécanismes d'action	Nom de la molécule	Voie d'administration	Stade de développement
Anticorps monoclonal anti Ig E	Ligélizumab	SC	Arrêt de développement
Anticorps monoclonal anti-IL4Rα	Dupilumab	SC	Phase III
Inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton	Fenebrutinib	PO	Phase II,
	Remibrutinib	PO	Phase III, Phase IIIb vs omalizumab en cours
Anticorps anti-Siglec8	Lirentelimab	IV	Phase II
Inhibiteur de C-Kit	Barzolvolimab	IV	Phase II
	Briquilumab	SC	Phase II en cours

Tableau II : Molécules innovantes dans l'UCS, cibles thérapeutiques et stade de développement.

Revue générale

POINTS FORTS

- La prise en charge thérapeutique de l'urticaire chronique fait l'objet de recommandations européennes.
- Elle repose à ce jour sur trois classes thérapeutiques : les antihistaminiques, l'omalizumab et la ciclosporine.
- Environ 1/3 des patients ne répondent pas à l'omalizumab aux doses définies par l'AMM et la ciclosporine n'est pas toujours bien tolérée. Il y a donc la place pour de nouveaux traitements.
- Les nouvelles thérapeutiques en développement sont les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton *per os* et des inhibiteurs du C-kit par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Le remibrutinib par voie orale est le traitement le plus avancé dans son développement.

Thérapeutiques innovantes dans la prise en charge de l'UCS

1. Ligélizumab

Le ligélizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE humanisé qui diffère de l'omalizumab : son site de fixation à l'IgE et sa plus forte affinité avec les IgE. Les résultats de phase II et IIB *vs* placebo étaient concluants mais les essais de phase III *vs* omalizumab n'ont pas montré de supériorité du ligélizumab et son développement dans l'UCS a été arrêté [9].

2. Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur alpha à l'IL4 bloquant ainsi à la fois l'action de l'IL4 et de l'IL13 ce qui bloque la différenciation Th2, ce qui empêche la production d'IgE et réduit indirectement la prolifération des mastocytes et des basophiles. Dans les essais de phase III, le dupilumab a montré une efficacité contre placebo chez des patients naïfs d'omalizumab avec une réduction significative du score d'activité de l'urticaire à 6 mois mais ces résultats ne sont pas retrouvés chez les patients en échec ou intolérants à l'omalizumab [10].

3. Inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (fénébrutinib, remibrutinib)

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une enzyme tyrosine kinase qui joue un rôle fondamental, à la fois dans l'activation des mastocytes par la voie du récepteur de haute affinité aux IgE, le FcεR1, et dans le développement des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (BTKi) sont des petites molécules administrées *per os*. Ils ont d'abord été développés en hématologie. Ces BTKi de première génération se sont montrés efficaces dans les hémopathies de type B mais avec une tolérance moyenne (cytopénies, infections, troubles digestifs, troubles cardiaques...). Le fénébrutinib et le remibrutinib sont des BTKi de nouvelle génération plus sélectifs et mieux tolérés [11].

Le fénébrutinib a fait l'objet d'un essai de phase II dans l'urticaire [12] et il est en cours de développement dans la sclérose en plaques.

Le remibrutinib a montré dans un essai de phase IIB une efficacité intéressante et une rapidité d'action dès la première semaine de traitement à la posologie de 25 mg 2 x j. L'efficacité est observée, que le patient soit naïf ou en

échec d'omalizumab. 42 % des patients présentaient un score d'activité de l'urticaire UAS7 à zéro [13]. Dans la phase d'extension, l'efficacité et la bonne tolérance du traitement était maintenue à 52 semaines. Les effets secondaires notables sont des céphalées et des infections [14]. Les essais de phase III sont également très prometteurs, confirment la bonne efficacité du traitement et la rapidité d'action dès la première semaine. Un essai *vs* omalizumab est en cours.

4. Lirentelumab

Le lirentelumab est un anticorps monoclonal humanisé qui lie Siglec 8. Siglec 8 est un récepteur de la famille des lectines qui est exprimé à la surface des mastocytes et des éosinophiles et, à un degré moindre, à la surface des basophiles. La fixation de Siglec 8 par le lirentelumab inhibe la dégranulation des mastocytes et induit l'apoptose des éosinophiles. Ce traitement a été expérimenté dans un essai de phase II chez 45 patients. La voie d'administration est intraveineuse, à raison de trois perfusions à 1 mois d'intervalle environ. Le traitement a montré une efficacité intéressante avec un score UCT > 12, à la fois chez des patients porteurs d'UCS naïf ou en échec d'omalizumab, et aussi sur des patients présentant des urticaires inducibles (urticaire cholinergique et dermographisme). La tolérance semblait acceptable. Des réactions de perfusion étaient rapportées chez 43 % des patients. [15]

5. Inhibiteurs de C-kit (barzolvolimab, briquilimab)

Le barzolvolimab et le briquilimab sont deux anticorps monoclonaux qui ciblent le récepteur C-kit qui s'exprime à la surface des mastocytes. En se fixant sur le C-Kit, ils bloquent l'action du facteur de croissance SCF et empêchent ainsi la survie des mastocytes. Ils induisent une déplétion en mastocytes [16].

Le barzolvolimab s'administre par voie intraveineuse. Dans un essai ouvert sur

20 patients porteurs d'UCS, de dermographisme ou d'urticaire au froid, une diminution de la tryptase sérique et du nombre de mastocytes mettait en évidence la déplétion en mastocytes attendue et une efficacité importante était notée avec un contrôle complet de la maladie chez 19 patients sur 20. Aucun effet secondaire grave n'était rapporté (modification de la couleur des cheveux, réaction de perfusion) [17].

Le briquilimab s'administre par voie sous-cutanée. Les études sont en cours.

■ Conclusion

L'omalizumab a révolutionné la prise en charge de l'UCS ces dernières années mais il existe des patients non répondeurs ou répondeurs partiels. Plusieurs molécules innovantes disponibles par voies orale, sous-cutanée ou intra-veineuse semblent prometteuses. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton sont les molécules les plus avancées dans leur développement. Le remibrutinib semble présenter une rapidité d'action et une efficacité aussi bien chez les patients naïfs ou en échec d'omalizumab. Les essais vs omalizumab sont en cours. Le choix de plusieurs traitements pourrait permettre à l'avenir une prise en charge plus personnalisée de nos patients atteints d'urticaire chronique.

BIBLIOGRAPHIE

- GONÇALO M, GIMENEZ-ARNAU A, AL-AHMAD M *et al.* The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*, 2021;184:226-236.
- GREINER B, NICKS S, ADAME M *et al.* Pathophysiology, diagnosis, and management of chronic spontaneous urticaria: a literature review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022;63:381-389.
- ASERO R, FERRER M, KOCATURK E *et al.* Chronic spontaneous urticaria: the role and relevance of autoreactivity, autoimmunity, and autoallergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023;11:2302-2308.
- TURK M, ERTAS R, ZEYDAN E *et al.* Identification of chronic urticaria subtypes using machine learning algorithms. *Allergy*, 2022;77:323-326.
- ZUBERBIER T, ABDUL LATIFF AH, ABOUZAKOUK M *et al.* The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*, 2022;77:734-766.
- KOLKHIR P, GIMÉNEZ-ARNAU AM, KULTHANAN K *et al.* Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*, 2022;8:61.
- NGUYEN W, LIU W, YAMAUCHI P. Drugs in development for chronic spontaneous urticaria. *J Drugs Dermatol*, 2023; 22:393-397.
- KAPLAN A, LEBWOHL W, GIMENEZ-ARNAU AN *et al.* Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*, 2023;78: 389-401.
- MAURER M, ENSINA LF, GIMENEZ-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:S0091-6749:00196-9.
- MENDES-BASTOS P, BRASILEIRO A, KOLKHIR P *et al.* Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*, 2022;77:2355-2366.
- METZ M, SUSSMAN G, GAGNON R *et al.* Fenebutinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*, 2021;27:1961-1969.
- MAURER M, BERGER W, GIMENEZ-ARNAU A *et al.* Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;150:1498-1506.
- JAIN V, GIÉNEZ-ARNAU A, HAYAMA K *et al.* Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. *J Allergy Clin Immunol*, 2024; 153:479-486.
- ALTRICHTER S, STAUBACH P, PASHA M *et al.* An open-label, proof-of-concept study of lirenelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2022; 149:1683-1690.
- WEDI B. Inhibition of KIT for chronic urticaria: a status update on drugs in early clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*, 2023;32:1043-1054.
- TERHORST-MOLAWI D, HAWRO T, GREKOWITZ E *et al.* Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria. *Allergy*, 2023;78:1269-1279.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: consultante, investigatrice ou oratrice pour Abbvie, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi Genzyme.