

À PROPOS DE L'AUTEUR

Marcus Maurer, MD

*Professeur de dermatologie et d'allergologie
Directeur de la recherche
Département de dermatologie et d'allergologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin*

Dermatologue et allergologue, le professeur Maurer a aussi reçu une formation en pathologie expérimentale à l'Hôpital Beth Israel Deaconess et à la Faculté de médecine de l'Université Harvard à Boston (1995-1998). Il a obtenu sa certification du Conseil en dermatologie (2000) et en allergologie (2003). Professeur adjoint à l'Allergie-Centrum-Charité – Universitätsmedizin Berlin (2004-2005). Depuis 2005, il est professeur titulaire à Charité. Le professeur Maurer est coordinateur des réseaux européens de centres de référence et d'excellence pour l'urticaire et l'angioœdème, UCARE et ACARE. Ses domaines d'intérêt clinique comprennent l'angioœdème, l'urticaire, la mastocytose, les prurits, les infections cutanées et les maladies allergiques. Ses recherches sont axées sur la biologie des mastocytes, la neuro-immunologie, l'inflammation, l'immunité innée et la tolérance. Il a supervisé plus de 60 essais cliniques, de la phase 1 à la phase 4. Le professeur Maurer a contribué à plus de 600 publications dans des revues évaluées par des pairs et 40 livres et chapitres de livres.



PRISE EN CHARGE DE L'URTICAIRE CHRONIQUE ET DES DÉMANGEAISONS : QUOI D'AUTRE QUE L'INHIBITION DE L'ACTION DE L'HISTAMINE ?

L'importance du facteur d'activation plaquettaire dans l'urticaire et sa prise en charge

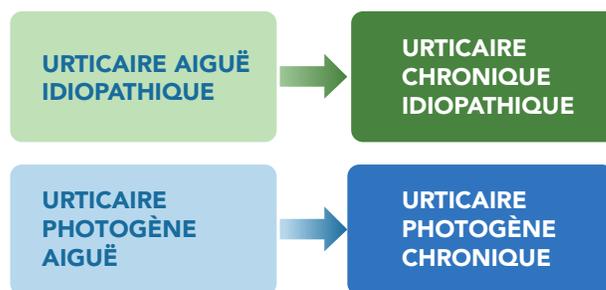
PRINCIPAUX POINTS CLINIQUES À RETENIR

- L'urticaire, bien qu'elle ne soit pas généralement dangereuse, a une incidence importante sur la qualité de vie et justifie une attention mondiale. L'urticaire chronique idiopathique (UCI) peut durer plusieurs années.
- La pathophysiologie de l'UCI met en cause la dégranulation des mastocytes de la peau et la libération d'histamine et d'autres médiateurs proinflammatoires, y compris le facteur d'activation plaquettaire (PAF).
- L'algorithme de prise en charge de l'UCI commence par les antihistaminiques de deuxième génération, dont la dose peut être ajustée à la hausse en toute confiance jusqu'à quatre fois la dose standard si nécessaire.
- La rupatadine est le seul antihistaminique de deuxième génération qui inhibe l'histamine et le PAF, ce qui en fait un choix de première intention approprié pour combattre l'urticaire.
- La rupatadine a un excellent profil d'efficacité et d'innocuité dans le traitement contre l'UCI chez les adultes et les enfants.

L'urticaire est une affection cutanée caractérisée par la présence de papules (aussi appelées urticaire), d'un angioœdème ou des deux. Les papules sont des zones enflées de taille variable qui sont souvent entourées d'un érythème réflexe (appelé poussée)¹. Elles provoquent généralement une sensation de démangeaison ou de brûlure qui se résorbe en moins de 24 heures¹. L'angioœdème se manifeste

la forme d'une enflure prononcée, parfois douloureuse, qui prend plus de temps que les papules à se résorber (jusqu'à 72 heures)¹.

L'urticaire se divise en deux catégories distinctes : l'urticaire photogène ou solaire, qui survient dans des conditions environnementales spécifiques comme l'exposition à la chaleur, au froid ou au soleil, et l'urticaire idiopathique, qui n'a pas de facteur déclencheur connu¹. L'urticaire photogène et l'urticaire idiopathique peuvent toutes les deux être aiguës ou chroniques (d'une durée supérieure à 6 semaines, **Figure 1**).



PRÉVALENCE ET CONSÉQUENCES

Au moins 25 % des personnes sont atteintes d'une forme ou l'autre d'urticaire au cours de leur vie, tandis que l'urticaire chronique idiopathique (UCI) touche jusqu'à 1 % de la population². Cette affection peut survenir chez les adultes, tout comme chez les enfants. Elle touche deux fois plus souvent les femmes que les hommes². Comme l'UCI dure entre 3 et 5 ans en moyenne², il n'est pas réaliste de la « laisser suivre son cours ». La qualité de vie des patients repose sur l'efficacité du traitement.

Bien qu'elle soit autolimitée et généralement sans danger, l'urticaire chronique peut provoquer un inconfort physique important et une détresse psychologique. Par exemple, un prurit intense peut altérer considérablement les capacités fonctionnelles au quotidien et perturber le sommeil³. Presque la moitié des patients présentent des troubles psychosociaux associés à l'urticaire chronique, comme l'anxiété, la dépression ou l'insomnie⁴. Les patients craignent également que les symptômes soient un signe préoccupant et que, lorsqu'elle est présente dans les voies aériennes supérieures ou à proximité, puisse entraver leur capacité de respirer. Le réconfort est donc primordial et contribue à préparer le terrain pour le succès du traitement.

FACTEURS DÉCLENCHEURS ET DIAGNOSTIC DE L'UCI

Nous savons que les signes et les symptômes de l'UCI sont attribuables à l'activation pathologique des mastocytes. Mais quels sont les facteurs déclencheurs de ce processus au départ? La forte association entre l'UCI et les principales maladies auto-immunes, comme la thyroïdite d'Hashimoto et la polyarthrite rhumatoïde, indique une étiologie auto-immune dans au moins une partie des cas.

Nous pouvons faire la distinction entre deux types de réponses médiées par des auto-anticorps en présence d'urticaire : une réponse autoallergique, dans laquelle

les IgE liées aux récepteurs des mastocytes réagissent à des auto-antigènes, comme la peroxydase thyroïdienne ou l'interleukine 24, et (moins fréquemment) une réponse auto-immune de type IIb, qui tend à être plus grave. Ces deux processus provoquent la dégranulation des mastocytes et la libération de l'histamine, des interleukines, du facteur d'activation plaquettaire (PAF), du facteur de croissance endothélial vasculaire et de diverses autres substances vasoactives².

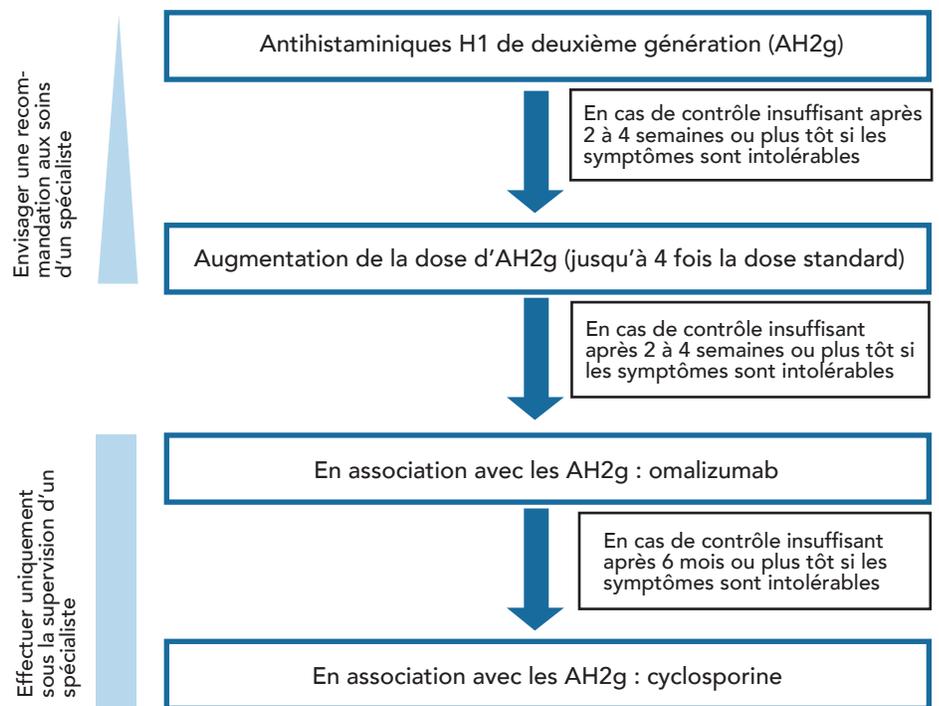
Le diagnostic d'UCI commence par une anamnèse (qui pourrait justifier le recours à des analyses plus poussées) et un examen physique dans le but de déterminer la nature des lésions. Un bilan limité et non spécifique peut aider à éliminer les diagnostics différentiels³. Les tests actuels de dépistage

des auto-anticorps de l'UCI comprennent le test cutané au sérum autologue (TCSA) et le test d'activation des basophiles. Ces tests peuvent contribuer à prédire le cours d'évolution de l'UCI et la réponse aux traitements spécifiques².

RELEVER LA BARRE DU TRAITEMENT

L'objectif du traitement contre l'UCI est tout simple, mais ambitieux : prendre la maladie en charge jusqu'à l'élimination complète. Les progrès récents en matière de traitement font que cet objectif est réalisable. L'équipe qui a élaboré les lignes directrices internationales EAACI/GA²LEN/EDF/WAO sur l'urticaire en 2018 a décrit l'objectif du traitement des patients atteints d'urticaire comme « visant un contrôle complet des symptômes, tout

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE L'UCI¹



La prise en charge à court terme des poussées à l'aide de corticostéroïdes peut être envisagée à tout moment.

en tenant compte autant que possible de la sécurité et de la qualité de vie de chaque patient »¹. À cette fin, le traitement devrait suivre le principe de « traiter autant que nécessaire, mais aussi peu que possible »¹.

L'algorithme thérapeutique proposé par les lignes directrices décrit une approche par étape qui commence par les antihistaminiques de deuxième génération¹. Par rapport à leurs prédécesseurs de première génération, ces nouveaux antihistaminiques ont l'avantage d'offrir un meilleur profil d'innocuité, notamment une propension réduite à la sédation. Si la dose standard ne permet pas d'obtenir un contrôle complet, elle peut être augmentée jusqu'à quatre fois. Si cette stratégie ne parvient pas à contrôler la maladie, le médicament biologique omalizumab est ajouté à l'antihistaminique (il convient de noter que le traitement a tendance à être moins efficace chez les patients atteints d'UCI auto-immune de type IIb). La dernière étape de la séquence de l'algorithme est la cyclosporine. Un traitement de courte durée par glucocorticostéroïdes peut également être envisagé en cas d'exacerbation grave.

De nombreux antihistaminiques de deuxième génération sont disponibles, mais l'un des antihistaminiques de deuxième génération les plus récents, la rupatadine, offre

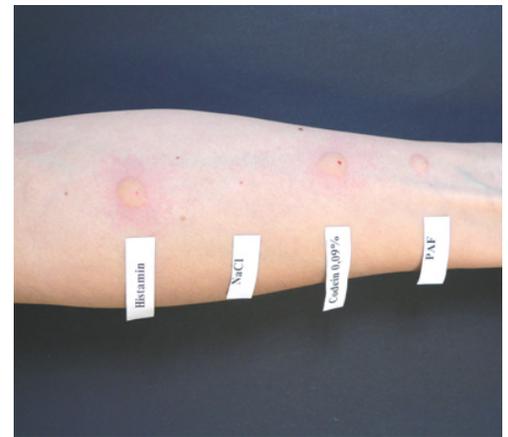
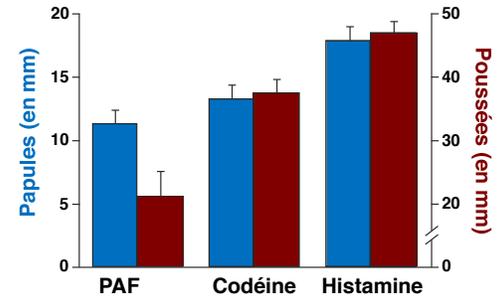
l'avantage unique d'inhiber à la fois l'histamine et le facteur d'activation plaquettaire (PAF). Cette caractéristique en fait un bon choix contre l'urticaire, surtout lorsque l'on soupçonne que le PAF contribue de façon importante au processus morbide.

POURQUOI LE PAF EST-IL IMPORTANT DANS L'URTICAIRE

Le PAF est l'une des substances proinflammatoires libérées par les mastocytes. Mais le PAF est également produit par d'autres cellules immunitaires, comme les basophiles, les lymphocytes et les macrophages, ainsi que les plaquettes et les cellules endothéliales⁶.

Le PAF, un puissant phospholipide de signalisation, contribue au développement du prurit et joue un rôle majeur dans le recrutement des cellules sanguines de la peau, ce qui produit les lésions caractéristiques de l'urticaire⁵. Ces effets du PAF se produisent indépendamment de la synthèse et de la libération d'histamine par les mastocytes⁵. L'histamine est préformée dans les granules des mastocytes pour ensuite être libérée par dégranulation, tandis que

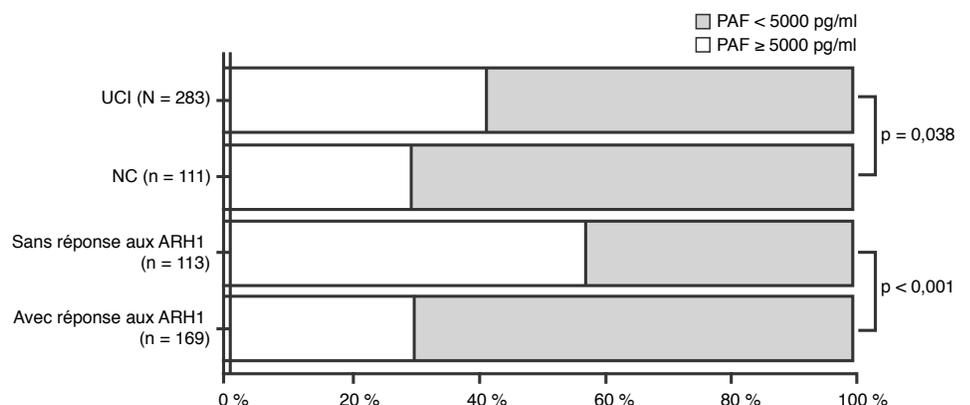
PAPULES ET POUSSÉES INDUITES PAR LE PAF



Krause, K., et al., 2013

le PAF est synthétisé pendant l'activation et la dégranulation des mastocytes et se lie ensuite à son propre récepteur. Le PAF et l'histamine agissent indépendamment l'un de l'autre sur les cellules endothéliales.

PLUS LE PAF EST ÉLEVÉ, MOINS LA RÉPONSE AUX ANTIHISTAMINIQUES L'EST



Ulabayar, et al. Clin Transl Allergy 2019; 9:33.

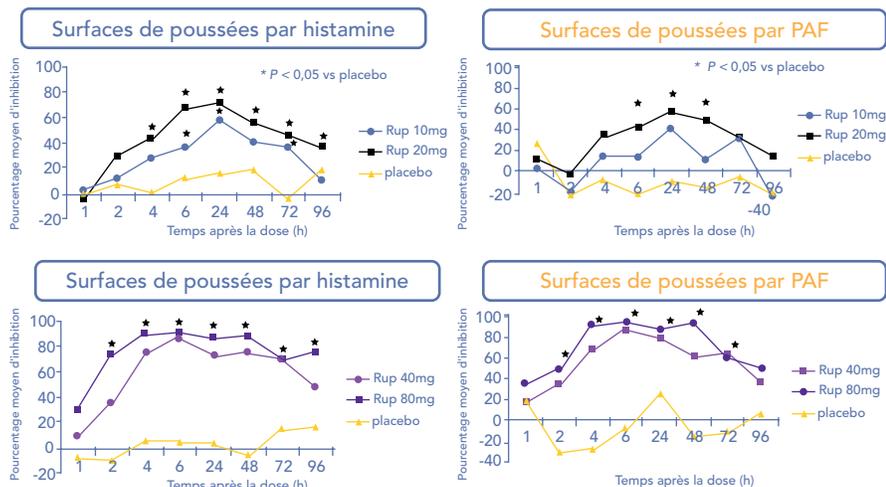
Lorsqu'il est injecté dans la peau, le PAF produit une papule, tout comme l'histamine. Les papules, associées au PAF, apparaissent et disparaissent dans le même schéma que les papules histaminiques, bien qu'elles produisent des réactions de poussée moins intenses⁵. Une présentation de papules proéminentes avec de petites poussées laisse entendre que le PAF est un important facteur en cause dans le processus de la maladie. En fait, des données probantes obtenues indirectement laissent entendre que l'UCI pourrait avoir sa propre « signature de PAF ». Par rapport aux patients du groupe témoin, les patients atteints d'UCI produisent plus de PAF. Cette constatation s'applique tout particulièrement aux

du groupe de référence, les patients qui ne répondaient pas aux traitements d'antihistaminiques présentaient des concentrations de PAF sérique significativement plus élevées que celles des patients qui répondaient aux traitements par antihistaminiques et aux patients du groupe de référence⁶. Dans le cadre de cette étude, un score d'activité urticaire plus élevé et un niveau du PAF élevé prédisaient tous deux de manière significative une réponse inadéquate au traitement par antihistaminiques⁶. Les chercheurs ont donc conclu que les thérapies qui modulent les effets du PAF pourraient être efficaces chez les patients atteints d'UCI réfractaires aux traitements par antihistaminiques⁶.

une classe à part des autres antihistaminiques de deuxième génération. Comme une étude *in vivo* l'a démontré, les antihistaminiques de deuxième génération, soit la cétirizine et la loratadine, inhibent une papule induite par l'histamine aussi efficacement que la rupatadine mais n'ont aucun effet sur une papule induite par le PAF⁷. Compte tenu de ce que nous savons au sujet du rôle du PAF dans l'urticaire chronique, il est logique de cibler à la fois l'histamine et le PAF dans le traitement contre l'UCI.

La rupatadine révèle une réponse à la dose claire dans son effet inhibiteur sur les zones de flambées induites par l'histamine et le PAF. Les doses de 40 mg et 80 mg sont plus efficaces que les doses de 10 mg et 20 mg, avec une inhibition de presque 100 % des poussées d'histamine et de PAF. En terme clinique, « plus est mieux ».

INHIBITION DES ZONES DE POUSSÉES PAR LA RUPATADINE



Izquierdo I. *Drugs Today* 2003; 39:451.
Picado C. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1989.

patients atteints d'UCI qui ne répondent pas adéquatement au traitement standard par antihistaminiques : dans une étude portant sur 283 patients atteints d'UCI et 111 patients

RUPATADINE ET INHIBITION DU PAF

Le double mode d'action de la rupatadine—l'histamine et le PAF qui inhibe—est

LA RUPATADINE DANS LA PRATIQUE ET LES ESSAIS CLINIQUES

De nombreux essais cliniques ont documenté l'efficacité de la rupatadine contre l'UCI et d'autres formes d'urticaire. Dans une étude conçue pour évaluer la supériorité, 70 patients atteints d'UCI ont été affectés de façon aléatoire au traitement par cétirizine ou au traitement par rupatadine. Après 3 semaines, les évaluations du score total des symptômes, du nombre de papules et du prurit ont révélé des réductions plus importantes de ces paramètres

TEST DE CONTRÔLE DE L'URTICAIRE

avec la rupatadine qu'avec la cétirizine⁸. À la 6^e semaine, une réduction significativement plus importante par rapport au nombre de papules et à leur taille, ainsi qu'à l'intensité de l'érythème, chez les sujets traités par la rupatadine versus les sujets traités par la cétirizine ($p < 0,05$)⁸. Dans le cadre d'une étude à double insu, parallèle, multicentrique et contrôlée par placebo portant sur l'UCI pédiatrique, des patients âgés de 2 à 11 ans ont été assignés au hasard pour recevoir pendant 6 semaines un traitement par rupatadine, un traitement par desloratadine ou un placebo, en solutions orales, ajusté selon l'âge. Les deux traitements actifs ont été associés à une amélioration très significative par rapport aux symptômes de l'urticaire, comparativement au placebo ($p < 0,001$), sans aucun effet secondaire préoccupant⁹. À noter, la rupatadine s'est avérée statistiquement supérieure au placebo ($p < 0,005$) pour réduire le prurit (-57 %), mais pas la desloratadine. Un traitement actif a également été associé à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie⁹.

La rupatadine s'est également avérée efficace contre l'urticaire photogène. Une étude effectuée sur des patients atteints d'urticaire qui ont été assignés au hasard pour recevoir un placebo ou un traitement par rupatadine, à raison de 20 mg ou de 40 mg. Les deux doses se sont révélées très efficaces pour réduire les seuils de

1. Dans quelle mesure avez-vous souffert des troubles corporels liés à l'urticaire (démangeaisons, formations de papules et/ou d'enflures) au cours des 4 dernières semaines?

[0] Très fortement [1] Beaucoup [2] Modérément [3] Peu [4] Pas du tout

2. Dans quelle mesure votre qualité de vie était-elle entravée par l'urticaire au cours des 4 dernières semaines?

[0] Très fortement [1] Beaucoup [2] Modérément [3] Peu [4] Pas du tout

3. Au cours des 4 dernières semaines, le traitement contre l'urticaire a-t-il été souvent insuffisant pour contrôler les troubles corporels liés à l'urticaire?

[0] Très souvent [1] Souvent [2] Parfois [3] Rarement [4] Pas du tout

4. Dans quelle mesure aviez-vous votre urticaire sous contrôle au cours des 4 dernières semaines?

[0] Très fortement [1] Beaucoup [2] Modérément [3] Peu [4] Pas du tout

Weller, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133;1365.

température critiques ($p < 0,001$) et les seuils de temps de stimulation critiques ($p < 0,001$) sans augmentation des effets secondaires¹⁰. Chez certains patients atteints d'urticaire déclenchée par le froid, la sensibilité est telle que toute température de l'eau inférieure à 27°C, ce qui peut difficilement être qualifié de froid, déclenche les symptômes. La rupatadine s'est avérée efficace chez ces patients car elle permet de ramener le seuil de déclenchement des symptômes à seulement 4 °C¹¹.

L'action dose-réponse bien définie de la rupatadine ajoute à la souplesse du médicament car les patients dont l'état ne s'améliore pas avec la dose standard (10 mg) pourraient obtenir une réponse à une dose plus élevée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose par étapes : conformément aux directives internationales, la dose peut passer directement de 10 à 40 mg¹. Si les symptômes de l'urticaire se résorbent, la dose

peut être ramenée à 20 mg et à 40 mg s'ils réapparaissent. Si même la dose de 40 mg s'avère insuffisante, elle peut être augmentée en toute sécurité à 60 ou 80 mg comme solution de rechange à l'utilisation de l'omalizumab en concomitance. L'approche clinique consiste à établir le contrôle le plus tôt possible, puis à déterminer la dose efficace la plus faible, en suivant le principe de « traiter autant que nécessaire, mais aussi peu que possible ». Le soulagement des démangeaisons observé avec le traitement par rupatadine est souvent assez rapide. Dans une analyse par sous-groupe effectuée sur 206 patients japonais souffrant de démangeaisons, soit comme symptôme isolé, soit associées à l'urticaire ou à la dermatite, les personnes qui ont obtenu une réponse au traitement par rupatadine, à raison de 10 mg, ont constaté une amélioration de 1 point selon le score total d'évaluation du prurit dans les 3 à 7 jours suivant l'administration du traitement¹². Compte tenu du

déclenchement rapide de cette réponse, il est raisonnable d'envisager une augmentation de la dose (20 mg) si un patient n'a pas réagi de façon notable dans les deux semaines à la dose de 10 mg¹².

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

Plusieurs instruments et échelles validés peuvent être utilisés pour évaluer la réponse au traitement. Certains mesurent l'activité de la maladie, d'autres évaluent le contrôle de la maladie. Enfin, d'autres se concentrent sur la qualité de vie. Les scores aident les cliniciens à prendre des décisions thérapeutiques tout en donnant aux patients un indicateur tangible des progrès réalisés.

Le test UCT (test d'évaluation du contrôle de l'urticaire), un instrument validé, est particulièrement efficace et facile à utiliser en contexte clinique^{13,14}. Composé de seulement 4 questions, ce test porte sur les symptômes physiques, la qualité de vie et le degré de contrôle de la maladie. Les patients répondent aux questions par un nombre de 0 à 4, 4 représentant le meilleur résultat. Un score total de 12 ou plus (sur 16) indique que la maladie est bien contrôlée. Compte tenu des traitements actuellement à notre disposition, il n'y a aucune raison de ne pas viser un contrôle complet ou presque complet.

PERSPECTIVES

Les chercheurs ont utilisé la rupatadine pour d'autres

troubles cutanés associés à des démangeaisons, souvent avec d'excellents résultats. Ces résultats n'ont rien de surprenant, étant donné que les mastocytes sont à l'origine de l'inflammation dans de nombreuses maladies de la peau. Si la dose standard ne fonctionne pas, elle peut être augmentée.

L'avenir est prometteur pour les personnes atteintes d'urticaire ou d'autres troubles cutanés provoquant des démangeaisons. L'avènement de l'omalizumab a stimulé la recherche d'autres produits biologiques qui ciblent des cellules spécifiques ou des cibles solubles dans le processus de la maladie. La liste comprend entre autres, le sékukinumab, le benralizumab, le lirentelimab, l'avdoralimab et le ligezulimab.

Heureusement, les cliniciens n'ont pas besoin d'attendre ces agents pour offrir une option thérapeutique efficace à nos patients atteints d'urticaire. Les outils dont nous disposons actuellement nous permettent de dire à ces patients : « Vous êtes entre bonnes mains. Nous pouvons vous aider. »

PRISE EN CHARGE DE L'UCI EN SITUATION RÉELLE : QUESTIONS-RÉPONSES AVEC LE DR MAURER

Q : Quel est le rôle des pseudoallergènes et des régimes d'élimination dans l'UCI?

R : Si les pseudoallergènes présents dans les aliments

peuvent jouer un rôle dans une minorité de cas, nous ne préconisons plus un régime sans pseudoallergènes comme stratégie de routine car il exige trop d'efforts pour une récompense trop faible. Il peut toutefois être utile si les antécédents du patient fournissent des indices convaincants. Nous savons que l'UCI est une maladie auto-immune et, à ce titre, nous savons comment la traiter.

Q : L'UCI peut-elle survenir pendant la grossesse, et la rupatadine est-elle inoffensive chez les femmes enceintes?

R : Des recherches ont montré que l'UCI peut s'aggraver, se résorber ou ne pas changer du tout pendant la grossesse. Si tous les nouveaux antihistaminiques semblent sûrs pendant la grossesse, il faut faire preuve de prudence et opter pour ceux dont les données de sécurité à long terme sont les plus fiables, comme la loratadine et la cétirizine.

Q: La sédation augmentée-elle avec des doses plus élevées de rupatadine?

R : Je n'ai jamais observé de sédation à 40 mg et seulement de rares cas à 80 mg. Comme c'est le cas avec tous les médicaments, le juste équilibre entre efficacité et effets secondaires varie selon les patients.

Q : Quelle est l'importance du stress en tant que facteur déclencheur de l'urticaire et quel est le mécanisme en cause?

R : Environ la moitié des patients déclarent que le stress est un facteur déclencheur. Le stress induit la libération périphérique de neuropeptides, notamment la substance P, qui est un ligand prototype du récepteur MRGPRX2. Ce phénomène engendre une réponse inflammatoire périphérique qui peut entraîner la dégranulation des mastocytes.

Q : La rupatadine a-t-elle une incidence sur la numération plaquettaire?

R : Non, elle n'en a aucune. Il n'y a donc pas lieu de s'inquiéter à ce sujet, ni chez les enfants ni chez les adultes.

Q : Dans quelle mesure la rupatadine est-elle efficace contre la dermatite atopique (DA)?

R : L'expérience clinique nous a appris que les antihistaminiques ne sont pas aussi efficaces contre la DA que contre l'urticaire ou la rhinite allergique. Bien que la DA soit en partie provoquée par les mastocytes, d'autres voies indépendantes de l'histamine contribuent probablement à la composante « démangeaison ». Cependant, il n'y a pas de mal à essayer un antihistaminique chez les patients atteints de DA, même s'il ne faut pas s'attendre au

même niveau de réponse. En cas d'échec, d'autres traitements peuvent être utilisés.

Q : La mesure des niveaux de PAF permettrait-elle de mieux adapter le traitement en fonction des besoins des patients atteints d'UCI?

R : La mesure du PAF s'est révélée très difficile jusqu'à présent. Pour l'instant, des mesures indirectes, comme la dégradation des niveaux d'enzymes, ont été utilisées. Par conséquent, il n'est pas encore possible d'ajuster le traitement en fonction des niveaux de PAF.

Q : Peut-on prédire quels sont les patients qui répondront mal au traitement par omalizumab et adapter le traitement en conséquence?

R : Je recommande généralement d'effectuer des tests d'IgE et d'anticorps thyroïdiens (anti-TPO). Un taux d'IgE peu élevé et un taux élevé d'anti-TPO sont de bons marqueurs de l'UCI auto-immune qui réagit moins bien au traitement par omalizumab. Dans un tel cas, il faut être prêt à augmenter la dose d'antihistaminiques plus rapidement.

Q : Lorsqu'un patient commence un traitement par omalizumab, faut-il poursuivre ou interrompre le traitement par antihistaminiques?

R : En l'absence de réponse à un traitement par antihistaminiques, à raison de doses élevées, ce traitement peut être interrompu avant l'instauration du traitement par omalizumab. En présence d'une réponse partielle, le traitement par antihistaminiques est maintenu jusqu'à ce que le traitement par omalizumab fasse pleinement effet. Dans certains cas, il est logique de poursuivre le traitement d'association indéfiniment.

Références

1. Zuberbier, Torsten, et al. "The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria." *Allergy* 73.7 (2018): 1393-1414.
2. Mandel, Victor Desmond, et al. "Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Pathological Mechanisms, Diagnosis, Clinical Management, and Treatment." *EMJ* 5.1 (2020): 29-39.
3. Schaefer, Paul. "Acute and chronic urticaria: evaluation and treatment." *American family physician* 95.11 (2017): 717-724.
4. Kolkhir, Pavel, et al. "New treatments for chronic urticaria." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 124.1 (2020): 2-12.
5. Krause, K., et al. "Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation." *Allergy* 68.2 (2013): 256-258.

6. Ulambayar, Bastsetseg, et al. "Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study." *Clinical and translational allergy* 9.1 (2019): 1-8.

7. Queralt, Mireia, et al. "Dual effect of a new compound, rupatadine, on edema induced by platelet-activating factor and histamine in dogs: Comparison with antihistamines and PAF antagonists." *Drug development research* 39.1 (1996): 12-18.

8. Dakhale, Ganesh N., et al. "Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial." *International journal of dermatology* 53.5 (2014): 643-649.

9. Potter, Paul, et al. "Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2–11 years." *Pediatric Allergy and Immunology* 27.1 (2016): 55-61.

10. Abajian, Marina, et al. "Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria." *Acta dermatovenereologica* 96.1 (2016): 56-59.

11. Metz, Martin, et al. "Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 104.1 (2010): 86-92.

12. Hide, Michihiro, et al. "Efficacy of increased dose of rupatadine up to 20 mg on itching in Japanese patients due to chronic spontaneous urticaria, dermatitis, or pruritus: A post hoc analysis of phase III clinical trial." *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy* 2.5 (2019): 128-134.

13. Ohanyan, Tatevik, et al. "Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140.6 (2017): 1710-1713.

14. Kocatürk, Emek, et al. "Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria." *World Allergy Organization Journal* 12.1 (2019): 100009.

**POUR VOUS INSCRIRE ET RECEVOIR LES PROCHAINS
NUMÉROS DE L'ACTUALITÉ EN ALLERGOLOGIE ET EN
IMMUNOLOGIE AU CANADA, VEUILLEZ VISITER LE SITE
CANADIANALLERGYANDIMMUNOLOGYTODAY.CA**