

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

Traitement de l'urticaire chronique

RÉSUMÉ : En plus du contrôle des facteurs favorisants et de la prise en compte du retentissement de l'urticaire chronique (UC) sur la vie quotidienne des patients, un traitement de fond adapté doit être institué. Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible dans l'urticaire chronique. La majorité des patients atteints d'UC répond aux traitements antihistaminiques anti-H1.

Les antihistaminiques anti-H1 de 2^e génération prescrits en continu sont la base du traitement de l'UC. Initialement prescrits à posologie AMM (1 comprimé/jour), ils peuvent être rapidement augmentés (jusqu'à 4 comprimés/jour) en cas de mauvaise réponse. En cas d'échec, l'ajout d'un antileucotriène (montélukast : Singulair®) peut être essayé.

En 3^e ligne de traitement, plusieurs thérapeutiques sont possibles : le méthotrexate, la ciclosporine ou l'omalizumab. Ces traitements doivent être associés aux antihistaminiques. L'omalizumab à 300 mg/semaine en injection sous-cutanée reste le seul à avoir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication ; il est d'initiation hospitalière.



→ **A. SORIA**

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon ; UPMC Sorbonne Universités ; Inserm, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (Cimi-Paris), UMR 1135, PARIS.
Membre du Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie.

Les traitements utilisés dans l'urticaire chronique (UC) spontanée (UCS) ou inducible (UCI) sont uniquement suspensifs ; actuellement, aucun traitement curatif n'a fait la preuve de son efficacité dans l'UC.

Traitements disponibles

1. Les antihistaminiques

>>> Les antihistaminiques anti-H1

Ceux de 2^e génération sont plus sélectifs et ont moins d'effets cholinergiques et sédatifs que les antihistaminiques anti-H1 de 1^{re} génération ; ils sont le traitement de choix dans l'urticaire. Ce traitement est uniquement symptomatique. Entre 45 et 80 % des urticaires chroniques sont améliorées par les antihistaminiques selon les études [1]. Une méta-analyse récente sur les antihistaminiques anti-H1 au cours de l'UC a retrouvé que plusieurs antihistaminiques étaient efficaces comparés

au placebo dans l'urticaire chronique, mais peu d'études sont de bonne qualité méthodologique et, surtout, le suivi est limité : entre 2 semaines et 3 mois au maximum. Cette méta-analyse ne retrouve pas de supériorité d'un antihistaminique par rapport aux autres compte tenu du peu d'études et des différentes méthodologies [2].

Les antihistaminiques anti-H1 de 2^e génération sont le traitement de première intention de l'UC. Une conférence d'experts internationaux récente (2014) propose de majorer jusqu'à 4 fois les doses d'anti-H1 de 2^e génération en cas d'inefficacité à posologie classique (1 comprimé/jour) [3]. Le **tableau 1** reprend les différents antihistaminiques anti-H1 commercialisés en France. La Conférence de consensus française, plus ancienne, préconise en cas d'UC un traitement en monothérapie par antihistaminiques anti-H1 de 2^e génération à posologie AMM pendant 4 à 8 semaines puis, en cas de résistance à ce traitement, un changement d'anti-

Familles	1 ^{re} génération	2 ^e génération
Alkylamines	Chlorphéniramine (Polaramine®) Bromphéniramine (Dimégan®) Triprolidine (Actifed Rhume®)	-
Pipérazines	Hydroxyzine (Atarax®)	Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) Levocétirizine (Xyzall®)
Pipéridines	Kétotifène (Zaditen®) Cyproheptadine (Périactine®)	Fexofénadine (Telfast®) Loratadine (Clarityne®) Desloratadine (Aérior®) Mizolastine (Mizocler®, Mizollen®) Ébastine (Kestin® Kestinlyo®) Rupatadine (Wystamm®)
Éthanolamines	Diphénhydramine (Actifed Rhume jour et nuit®, Nautamine®) Doxylamine (Donormyl®, Dolirhumepro®)	-
Phénothiazines	Prométhazine (Phenergan®)	-
Autres	Doxépine (Quitaxon®)	Bilastine (Inoréal®, Bilaska®)

TABEAU 1 : Antihistaminiques anti-H1 commercialisés en France (D'après Thériaque, janvier 2016).

histaminiques anti-H1 de 2^e génération ± une association à un anti-H1 de 1^{re} génération. Elle recommande de réévaluer toutes les 4 à 8 semaines l'efficacité de ce traitement et, en cas de mauvaise réponse au traitement, de changer d'antihistaminiques [4].

>>> Les antihistaminiques anti-H2

Des publications récentes n'ont pas retrouvé d'amélioration de l'urticaire lors de l'association des antihistaminiques anti-H1 et anti-H2 [5, 6]. La Conférence d'experts internationaux sur l'UC va aussi dans ce sens : les antihistaminiques anti-H2 (type ranitidine, cimétidine) n'ont pas leur place dans le traitement de l'UC [3].

2. Les antileucotriènes

Les antileucotriènes ont comme indication l'asthme persistant léger à modéré et l'asthme à l'effort de l'adulte et de l'enfant ; ils n'ont pas l'AMM dans l'urticaire en France. Le seul commercialisé en France est le montélukast (Singulair®). Plusieurs études contrôlées en double aveugle ont montré une efficacité du

montélukast avec, parfois, une action synergique en association avec un antihistaminique anti-H1, non retrouvée dans d'autres études [7]. L'efficacité propre du montélukast est difficile à évaluer, car il est le plus souvent associé à un antihistaminique anti-H1 dans les études. Néanmoins, il serait efficace dans environ 50 % des cas.

3. Les immunomodulateurs

>>> Corticothérapie générale

Elle n'est pas recommandée et n'a pas sa place dans le traitement de l'urticaire aiguë ou chronique non allergique, d'après la Conférence de consensus française de 2003 [4]. Elle aurait des effets délétères favorisant la corticodépendance, l'escalade thérapeutique et l'aggravation de l'UC lors de son arrêt. Les Anglo-Saxons la recommandent à petites doses dans l'UC (environ 10 mg/jour) de façon prolongée [1]. La Conférence d'experts internationaux de 2014 la préconise en cures courtes de 3 à 7 jours dans les exacerbations (sans précision sur les posologies utilisées) [3].

>>> Ciclosporine

La ciclosporine semble efficace dans le traitement de l'UCS. Elle est utilisée, selon les études, à des doses variant entre 3 mg/kg/jour à 5 mg/kg/jour pendant plusieurs mois, mais elle reste un traitement suspensif [8]. Pour certains auteurs, elle serait efficace chez 70 à 80 % des patients après 6 semaines de traitement.

>>> Méthotrexate

Des études non contrôlées portant sur de faibles effectifs, utilisant des doses variables de méthotrexate (7,5 mg à 25 mg/semaine) et des critères d'inclusion variables semblent montrer une efficacité du méthotrexate. Un essai randomisé multicentrique en cours à l'initiative du Centre Hospitalier de Tours dans le cadre d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRN09-AM/MUCIS : NCT01960283) devrait permettre de définir la place de cette molécule dans la prise en charge de l'UCS. Ce protocole compare l'efficacité du méthotrexate en association aux antihistaminiques anti-H1 au placebo dans l'UCS sévère réfractaire aux antihistaminiques anti-H1 seuls.

>>> Immunoglobulines polyvalentes

Plusieurs études ont évalué l'effet des immunoglobulines polyvalentes dans l'urticaire chronique, mais les doses administrées, la fréquence d'administration, les critères d'inclusion variables et les faibles effectifs (une quarantaine de patients au total ont été inclus), ainsi que l'absence d'essai contrôlé, rendent leur interprétation difficile.

4. Les anticorps monoclonaux

>>> L'omalizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé IgG1κ, se fixant aux immunoglobulines E (IgE) et empêchant leur

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

fixation sur le récepteur de haute affinité de IgE (FcεRI) exprimé à la surface des mastocytes. Les mécanismes d'action de l'omalizumab au cours de l'UCS restent mal compris. L'omalizumab a obtenu l'AMM européenne en traitement additionnel dans l'urticaire chronique spontanée (UCS) chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

Plusieurs études randomisées contrôlées retrouvent une efficacité significative dans l'UCS chez 75 à 80 % des patients, avec un bon profil de tolérance [9, 10]. Les UCI représentent jusqu'à 25 % des UC et les traitements sont souvent inefficaces. Aucune étude sur l'efficacité de l'omalizumab dans les UCI n'a encore été publiée, mais plusieurs études randomisées sont en cours. En revanche, il existe des observations de l'efficacité, et parfois de l'échec, de l'omalizumab dans les urticaires cholinergiques, les urticaires au froid, les urticaires retardées à la pression et les urticaires solaires [11-13]. La Conférence d'experts internationaux de 2014 positionne l'omalizumab en 3^e ligne de traitement de l'UCS, au même niveau que la ciclosporine ou le montélukast [3]. L'initiation de l'omalizumab dans l'UCS est hospitalière, annuelle, et son renouvellement est réservé aux spécialistes en dermatologie, pédiatrie ou médecine interne. La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, la demi-vie d'élimination étant d'environ 26 jours. La durée de traitement n'est actuellement pas définie. Des études récentes, préliminaires, observationnelles ont montré l'efficacité de la reprise de l'omalizumab dans l'urticaire chronique après son arrêt [14]. Il reste, au même titre que les antihistaminiques dans l'urticaire chronique spontanée, un traitement symptomatique et non curatif.

L'omalizumab est bien toléré et son délai d'action est rapide, de l'ordre de la semaine. Des réactions anaphylactiques

retardées, survenant plusieurs heures ou le lendemain de l'administration de l'omalizumab, ont été rapportées ainsi que des pseudo-anaphylaxies pour lesquelles le polysorbate, un excipient contenu dans l'omalizumab, a été incriminé. Des anticorps anti-omalizumab ont été détectés chez un faible nombre de patients dans les études cliniques, leur signification clinique n'étant actuellement pas connue. Compte tenu de son mode d'action sur les IgE, la prudence est recommandée chez les patients exposés au risque d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (dans plus de 3 % des cas) au cours des études cliniques dans l'UCS sont des céphalées, des infections des voies aériennes supérieures, des sinusites, des arthralgies et des réactions locales aux points d'injection. Des cas de thrombopénie ont été rapportés, en particulier dans l'asthme. Les données disponibles concernant l'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte et allaitante sont limitées. L'omalizumab traverse la barrière placentaire; son excrétion dans le lait maternel n'est pas connue.

>>> Le rituximab

Il permet une diminution de la production des auto-anticorps par les lymphocytes B. Seuls des cas cliniques isolés sont publiés, pour lesquels les résultats en termes d'efficacité sont contradictoires [15].

>>> Les anti-TNFα

Ils ont été utilisés dans des études ouvertes ou rétrospectives chez un petit nombre de patients atteints d'UC ou d'urticaire retardée à la pression [16].

5. Autres traitements

D'autres traitements ont été essayés dans le traitement de l'UC avec des résultats variables dans des études non contrôlées: la colchicine, la dapsone, la salazo-

pyrine, le plaquénil, les anticoagulants ou la persantine.

Urticaire chronique et régimes d'éviction

Les données publiées concernant le rôle des aliments dits "riches en histamine" ou "histamino-libérateurs" ne sont pas convaincantes. Les données publiées sur les régimes sans pseudo-allergènes (excluant les conservateurs artificiels, les colorants...) sont très controversées. Une revue récente sur les régimes alimentaires dans les maladies dermatologiques rapporte un bénéfice du régime sans pseudo-allergènes en cas d'UC et le recommande chez certains patients atteints d'UC [17]. À l'opposé, dans une revue récente systématique, l'Académie Américaine d'Allergie, d'Asthme et d'Immunologie (AAAAI) rapporte le faible niveau de preuves d'un tel régime dans l'UC, au vu des études actuellement disponibles [18].

Urticaire chronique et qualité de vie

L'UC a un réel impact sur la qualité de vie des patients, les poussant à rechercher la cause de la maladie, alors que celle-ci est multifactorielle. De nombreuses études ont évalué l'impact de l'UC sur la qualité de vie en utilisant différents scores d'activité de la maladie, le plus utilisé étant le score UAS7 (*Urticaria Activity Score* sur les 7 derniers jours), des échelles évaluant l'impact de l'UC sur la qualité de vie – DLQI (*Dermatological Life Quality Index*) et CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*) – ou encore un score de contrôle de l'UC (UCT: *Urticaria Control Test*) [19]. Ces différents scores d'activité ou échelles d'intensité de l'UC ont montré que les patients atteints d'UC avaient une importante altération de la qualité de vie. En outre, dans 48 % des cas, l'UC est associée à des troubles psychia-

triques : anxiété, syndrome dépressif, troubles émotionnels [20, 21] pouvant requérir une prise en charge spécialisée. Certaines équipes proposent des séances d'éducation thérapeutique dans l'UC : cette démarche, en apportant au patient une information claire et détaillée sur sa maladie et en évaluant son retentissement sur la vie quotidienne, peut améliorer l'adhésion thérapeutique et la prise en charge globale. Il existe un nomadisme médical important chez les patients atteints d'urticaire chronique. Il est donc important, une fois le diagnostic porté, de fournir des explications claires et compréhensibles au malade sur la chronicité, le caractère bénin de la maladie (même s'il existe un fort retentissement sur la qualité de vie) et l'absence actuellement d'un traitement curatif. Un document explicatif sur la maladie peut être donné au patient, téléchargeable sur le site de la Société Française de Dermatologie : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/information-patient/fiche-urticaire-logo-6aba5b-b7a56f66222163db43389b0ea5.pdf>.

Traitement de l'urticaire chronique : en pratique

1. Mesures générales

En plus du contrôle des facteurs favorisants et de la prise en compte du retentissement de l'UC sur la vie quotidienne des patients, un traitement de fond adapté doit être institué. L'objectif du traitement n'est pas d'obtenir une disparition complète des lésions, mais une bonne qualité de vie et des lésions acceptables du point de vue du patient. En effet, de nombreux patients sous antihistaminiques ont encore des plaques d'UC mais peu ou non symptomatiques, non prurigineuses.

2. Traitement médicamenteux

Les antihistaminiques anti-H1 de 2^e génération prescrits en continu sont

la base du traitement ; ils sont prescrits initialement à posologie AMM (soit 1 comprimé/jour). Le traitement antihistaminique continu est dans la plupart des cas efficace, mais il faut laisser un certain délai d'action – de 4 à 8 semaines – pour que l'UC soit bien contrôlée. Rapidement (dans un délai de 2 semaines), ce traitement peut être majoré (augmentation jusqu'à 4 comprimés/jour des antihistaminiques) en cas de non-contrôle de l'UC. Il faut préférer, pour la majoration, des doses d'antihistaminiques pour lesquels des données ont été publiées à ces posologies (fexofénadine, cétirizine, desloratadine, rupatadine, lévocétirizine).

En cas d'échec de ce traitement, l'ajout d'un antileucotriène (montélukast : Singulair®) peut être essayé. Ce traitement doit être systématiquement associé à des antihistaminiques à posologies augmentées et doit être prescrit en continu pour plusieurs semaines avant de parler d'échec.

En 3^e ligne de traitement, plusieurs options thérapeutiques sont possibles : l'omalizumab, le méthotrexate ou la ciclosporine. Ces traitements doivent être associés aux antihistaminiques. L'omalizumab à 300 mg/semaine en injection sous-cutanée reste le seul ayant l'AMM dans cette indication ; il est d'initiation hospitalière. Il est difficile de donner un ordre d'initiation des traitements de 3^e ligne. En effet, la ciclosporine et le méthotrexate ont probablement une place importante dans le traitement de l'UC, mais ne sont pas dénués d'effets secondaires. L'absence actuelle d'étude de bonne qualité méthodologique et d'AMM dans cette indication en limite probablement leurs prescriptions.

Bibliographie

1. KAPLAN AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012;4:326-331.
2. SHARMA M, BENNETT C, CARTER B *et al*. H1-antihistamines for chronic sponta-

neous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:710-716.e4.

3. ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R *et al*. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014;69:868-887.
4. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé ; Société Française de Dermatologie. [Management of chronic urticaria. Recommendations (long text). French Society of Dermatology. National Agency for Health Accreditation and Evaluation]. *Ann Dermatol Venerol*, 2003;130 Spec No 1:1S182-192.
5. FEDOROWICZ Z, VAN ZUUREN EJ, HU N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;3:CD008596.
6. GUEVARA-GUTIERREZ E, BONILLA-LOPEZ S, HERNÁNDEZ-ARANA S *et al*. Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: Double-blind randomized placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat*, 2015; 26:548-550.
7. DI LORENZO G, D'ALCAMO A, RIZZO M *et al*. Leukotriene receptor antagonists in monotherapy or in combination with antihistamines in the treatment of chronic urticaria: a systematic review. *J Asthma Allergy*, 2008;2:9-16.
8. VENA GA, CASSANO N, COLOMBO D *et al*. Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:705-709.
9. MAURER M, ROSÉN K, HSIEH HJ *et al*. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*, 2013;368:924-935.
10. URGERT MC, VAN DEN ELZEN MT, KNULST AC *et al*. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol*, 2015;173:404-415.
11. LE MOING A, BÉCOURT C, PAPE E *et al*. Effective treatment of idiopathic chronic cold urticaria with omalizumab: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69:e99-101.
12. BALIU-PIQUÉ C, AGUILERA PEIRÓ P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2015. doi: 10.1111/jdv.13001. [Epub ahead of print]
13. MÜLLER S, SCHEMPF CM, JAKOB T. Failure of omalizumab in the treatment of solar urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2014. doi: 10.1111/jdv.12922. [Epub ahead of print]
14. METZ M, OHANYAN T, CHURCH MK *et al*. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

- and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*, 2014;150:288-290.
15. CHAKRAVARTY SD, YEE AF, PAGET SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:1354-1355.
 16. SAND FL, THOMSEN SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)*, 2013; 2013:130905.
 17. MURZAKU EC, BRONSNICK T, RAO BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1053.e1-1053.e16.
 18. BERNSTEIN JA, LANG DM, KHAN DA *et al*. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1270-1277.
 19. WELLER K, GROFFIK A, CHURCH MK *et al*. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1365-1372, 1372.e1-6.
 20. MAURER M, ORTONNE J-P, ZUBERBIER T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy*, 2009;64: 581-588.
 21. ENGIN B, UGUZ F, YILMAZ E *et al*. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008;22:36-40.

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