

Mises au point interactives – Allergo. et environnement



A. SORIA
Service de Dermatologie
et d'Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Actualités dans l'urticaire

L'urticaire chronique (UC) est une maladie fréquente. Son incidence est d'environ 1 %, avec une nette prédominance féminine chez l'adulte [1].

Actualités: il y a eu ces dernières années deux publications sur l'urticaire.

La 6^e Conférence de consensus internationale sur l'urticaire, soutenue par différentes sociétés savantes à travers le monde, a réuni 64 experts représentant 50 sociétés savantes de 31 pays. La France a participé et a validé ces recommandations au nom de la Société française de Dermatologie, publiées en ligne en 2021 et en version électronique en 2022 [2]. D'autre part, une actualisation des recommandations françaises sur la prise en charge thérapeutique portant uniquement sur l'urticaire chronique spontané qui dataient de 2003 [3], a été réalisée en 2020, sous l'égide du Centre de preuves en Dermatologie, avec la participation du Groupe urticaire (GUS) de la Société française de Dermatologie [4]. Elles ont été publiées en 2021.

Actualités dans le diagnostic de l'urticaire chronique

1. Un diagnostic clinique

La nomenclature classant l'urticaire chronique en urticaire chronique spontané (UCS), caractérisée par la survenue des poussées chroniques sans facteur spécifique particulier et en urticaires chroniques inductibles (UCind) caractérisées par la survenue de poussées

déclenchées par des facteurs spécifiques, a été validée avec un consensus fort. En comparaison de la dernière conférence de consensus internationale, il n'y a pas eu de modifications sur la classification des urticaires. Certains aspects ont cependant été détaillés ou décrits plus précisément. En particulier, l'association fréquente entre l'UCS et les UCind.

Comme cela était déjà le cas dans la dernière conférence de consensus de 2016, l'urticaire doit être différenciée de nombreuses autres maladies parfois associées à des poussées de type urticariennes mais dont la physiopathologie, la prise en charge diagnostique et thérapeutique et parfois l'évolution sont bien différentes de l'urticaire classique.

Les différents diagnostics différentiels de l'urticaire sont détaillés **tableau I**.

2. Les examens complémentaires doivent être limités dans l'urticaire

En cas d'urticaire aiguë spontanée, aucun examen complémentaire n'est

nécessaire ; cette recommandation allant contre la réalisation d'un bilan systématique en cas d'urticaire aiguë spontanée est un consensus fort (≥ 90 % de votes). La seule exception est pour l'urticaire aiguë allergique, au cours de laquelle un bilan allergologique doit être réalisé.

En cas d'UCS, un bilan restreint mais minimal doit être systématiquement réalisé avec une numération formule sanguine et un dosage de la C-reactive protein (CRP). Dans les centres experts dans la prise en charge de l'urticaire, des examens additionnels sont à réaliser ; dosage des IgE totales et des Immunoglobulines G anti-thyropéroxydase (IgG anti-TPO) afin d'affiner le sous-type physiopathologique d'UCS.

D'autres examens complémentaires additionnels peuvent être nécessaires en fonction des manifestations cliniques présentées par le patient (tryptase, dosage de TSH...) mais elles ne sont pas à réaliser systématiquement. Ces recommandations sur les explorations à réaliser au cours de l'UCS et de faire un bilan

- Mastocytose maculo-papuleuse (urticaire pigmentaire) et mastocytose indolente systémique avec atteinte cutanée.
- Syndrome d'activation mastocytaire.
- Angioedèmes liés à la bradykinine.
- Anaphylaxie induite par l'effort.
- Cryopyrinopathies associées aux syndromes périodiques (CAPS) ; *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* (FCAS), *Muckle-Wells Syndrome* (MWS) ou *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease* (NOMID).
- Syndrome de Schnitzler (*recurrent urticarial rash and monoclonal gammopathy, recurrent fever attacks, bone and muscle pain, arthralgia or arthritis and lymphadenopathy*).
- Maladie de Still de l'adulte.
- Syndrome de Gleich syndrome.
- Syndrome de Wells (dermatoses granulomateuses avec éosinophilie/cellulite à éosinophiles).
- Pemphigoïde bulleuse (au stade pré-bulleux).

Tableau I : Les différents diagnostics différentiels de l'urticaire.

très restreint sont des consensus forts ($\geq 90\%$ de votes).

En cas d'UCind, les tests de provocation sont recommandés pour affirmer avec certitude le diagnostic et déterminer le seuil de déclenchement pour le patient. Ces tests de provocation sont actuellement bien standardisés ; les modalités précises de leurs réalisations pratiques et de leur interprétation sont bien détaillées dans les dernières recommandations publiées en 2016 sur la prise en charge des UCind [5].

Le bilan biologique systématique n'est pas recommandé dans les UCind isolées, seuls les urticaires au froid et le dermographisme symptomatique nécessitent un bilan biologique minimal, avec une numération formule sanguine et une CRP, en l'absence d'autres points d'appel cliniques. Dans l'urticaire au froid, d'autres examens biologiques pour éliminer des diagnostics différentiels peuvent être réalisés. Il en est de même dans les UCind : il existe un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes) pour la réalisation des tests de provocation et limiter les explorations biologiques en cas d'UCind.

Actualités dans la prise en charge thérapeutique de l'urticaire

1. Objectifs de la prise en charge thérapeutique

L'objectif du traitement au cours de l'urticaire chronique est la rémission complète des symptômes d'urticaire, avec un consensus fort en ce sens ($\geq 90\%$ de votes), en privilégiant la sécurité des traitements et la qualité de vie de chaque patient.

La réponse au traitement est évaluée par l'UCT qui est un score simple à réaliser et qui va guider la poursuite de la prise en charge thérapeutique :

– un score UCT < 12 : la maladie n'est pas contrôlée par le traitement et il est

recommandé de passer au palier de traitement supérieur ;

– un score UCT entre 12 et 15 : la maladie est bien contrôlée, le traitement doit être continué et une optimisation du traitement peut être réalisée ;

– un score UCT = 16 : la maladie est complètement contrôlée, le traitement peut être diminué et/ou espacé en fonction.

2. La prise en charge non médicamenteuse

Des facteurs potentiellement aggravant les poussées d'UCS sont souvent recherchés :

>>> Alimentaires. Les évictions alimentaires avec des régimes sans ou pauvres en pseudo allergènes ou pauvres en histamine n'ont pas fait la preuve de leur intérêt. En effet, les études sont controversées et la preuve de l'intérêt de tels régimes au cours de l'UC n'est rapportée par aucune étude de bonne qualité méthodologique, de type essai randomisé contrôlé contre placebo. Il n'y a pas de recommandation en faveur de ce type de régimes d'éviction.

>>> Médicamenteux. Certains médicaments favorisant les poussées, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple, doivent être limités dans leur prescription, uniquement s'ils sont suspectés de favoriser les poussées d'UCS chez le patient.

>>> Infections/Inflammation. Il n'y a pas lieu de rechercher systématiquement des infections ou des maladies inflammatoires au cours de l'UCS. Les explorations en ce sens doivent, bien sûr, être réalisées en cas de point d'appel clinique. Les niveaux de preuve bibliographiques de l'éradication de *H. pylori* sur l'impact de l'UCS sont faibles.

3. La prise en charge médicamenteuse

>>> Les antihistaminiques

Les antihistaminiques antiH1 de 2^e génération sont recommandés en 1^{re} ligne de

traitement de tous les types d'urticaire aiguë ou chronique avec un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes).

Au cours de l'UC en cas d'échec du traitement de 1^{re} ligne à doses standards, l'augmentation des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à 4 fois la dose standard est recommandée avant d'envisager d'autres traitements avec un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes) (**fig. 1**). Le traitement par les antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à posologies standards et augmentée est recommandé pour tous les types d'urticaire : aiguës, UCS et UCind. Les antihistaminiques sont administrés en continu dans l'UC, sans associer plusieurs antihistaminiques différents en même temps avec un consensus fort. Il est recommandé de ne pas augmenter à plus de 4 fois la dose des antihistaminiques avec un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes).

Il a été très clairement montré que les antihistaminiques antiH1 de 1^{re} génération en raison de leurs effets secondaires sédatifs et anticholinergiques, en particulier chez l'enfant mais aussi chez l'adulte, ne sont pas recommandés dans le traitement des UC [6]. Aucune étude comparative ne permet d'en conseiller un plus qu'un autre dans le traitement des urticaires.

L'actualisation des recommandations françaises [4] va dans le même sens en privilégiant la majoration d'une seule molécule d'antihistaminiques antiH1 de 2^e génération (niveau de preuve A) jusqu'à 4 cp par jour, permettant de majorer l'effet thérapeutique (niveau de preuve B2) avec un bon profil de tolérance. Les données publiées de majorations de doses des anti H1 de 2^e génération dans l'urticaire, concernent les molécules suivantes : desloratadine, fexofenadine, levocétirizine, cétirizine, rupatadine, bilastine.

Une revue récente de la littérature, évaluant le risque cardiaque, concluait à l'absence de cardiotoxicité, même à 4 fois la dose pour les anti H1 de 2^e génération.

Mises au point interactives – Allergo. et environnement

ration suivants : bilastine, cétirizine, levocétirizine, ebastine, fexofenadine, loratadine, desloratadine, mizolastine et rupatadine, sous réserve de l'absence de potentiel facteur de risque de cardiotoxicité (syndrome QT long, personne âgée, maladie cardiovasculaire, hypokaliémie ou hypomagnésémie et association médicamenteuse allongeant le QT ou inhibant le métabolisme des anti H1) [7].

>>> L'omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé IgG1 kappa anti-IgE commercialisé en France pour le traitement de l'UCS en cas de réponse insuffisante au traitement antihistaminique anti-H1 chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, depuis novembre 2015.

Dans l'UC, en cas d'échec des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à 4 fois la dose standard après 2 à 4 semaines de traitement en continu, l'omalizumab 300 mg toutes les 4 semaines est recommandé en association aux antihistaminiques avec un consensus fort (≥ 90 % de votes) et des niveaux d'évidence bibliographiques très élevés.

Un algorithme thérapeutique (**fig. 1**) a été défini en cas d'échec des antihistaminiques à posologies augmentées au bout de 2 à 4 semaines. Ou avant, en cas de symptômes très invalidants, il est recommandé de débiter l'omalizumab en association aux antihistaminiques.

Une méta-analyse récente de l'efficacité de l'omalizumab en association aux anti H1 en vie réelle retrouvait un taux de réponse complète de 72,2 % et un taux de réponse incomplète de 17,8 % [8].

>>> La ciclosporine

La ciclosporine n'a pas l'AMM dans l'UCS en France.

Dans l'UC, il est suggéré d'utiliser la ciclosporine chez les patients non-ré-

pondeurs à l'association antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à 4 fois la dose et omalizumab avec un consensus fort (≥ 90 % de votes), avec des niveaux d'évidence bibliographiques élevés. La ciclosporine peut être augmentée jusqu'à la dose de 5 mg/kg/j.

Aucun essai randomisé contrôlé n'a comparé l'omalizumab à la ciclosporine dans l'UC. Le profil de tolérance de la ciclosporine est bien connu et est moins bon que celui de l'omalizumab avec un bon niveau de preuves en termes d'efficacité dans l'UCS.

C'est la raison pour laquelle l'omalizumab a été placé avant la ciclosporine dans l'algorithme thérapeutique des recommandations internationales (**fig. 1**) [2]. Cet algorithme a été accepté par plus de 70 % des votants ; il fait donc consensus. Cependant, dans les recommandations françaises actualisées, la ciclosporine et l'omalizumab sont mis sur la même ligne thérapeutique, en l'absence d'essai comparatif l'un par rapport à l'autre, et même si les niveaux

de preuves sont très élevés (niveau A) pour l'omalizumab. Cependant, cette recommandation est modérée par l'avis des experts français : *"la majorité des experts privilégient l'omalizumab sur la ciclosporine, en association à une quadruple dose d'anti-H1, pour traiter les UCS résistant aux anti-H1 seuls"* [4].

>>> Les corticoïdes

La corticothérapie générale au long cours n'est pas recommandée avec un consensus fort (≥ 90 % de votes). Il est suggéré que la corticothérapie orale en cures courtes (20 à 50 mg/jour d'équivalent prednisone chez l'adulte) en traitement d'appoint des exacerbations des UC peut être proposée [2].

Il faut garder en tête que tous les pays qui ont participé aux recommandations internationales n'ont pas tous accès à l'omalizumab et à la ciclosporine et/ou que certains d'entre eux ont des limitations financières et/ou légales de prescription. C'est la raison pour laquelle la corticothérapie peut avoir sa place dans

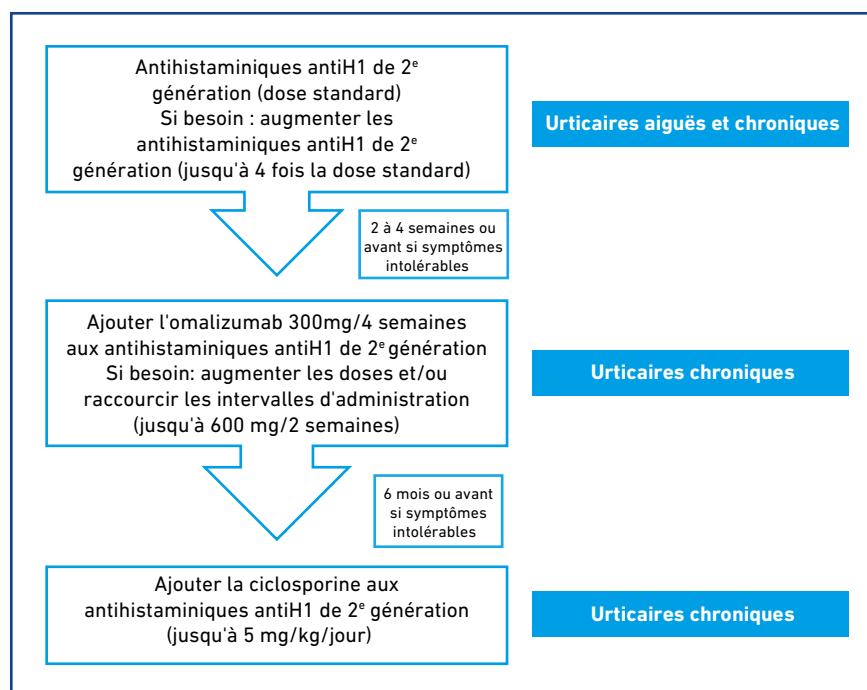


Fig. 1 : Algorithme thérapeutique dans l'urticaire.

Mises au point interactives – Allergo. et environnement

certaines conditions en cas de poussées d'UC très invalidantes et en l'absence d'autres possibilités thérapeutiques.

L'actualisation des recommandations françaises ne recommandent par l'utilisation de la corticothérapie générale dans la prise en charge de l'UCS [4].

>>> Les autres traitements

Aucune recommandation ne peut être émise sur l'intérêt de l'ajout des antihistaminiques antiH2 en cas de non-réponses aux antihistaminiques antiH1 à doses standards ou augmentées [2], en raison de l'absence d'études de qualité en ce sens. Les recommandations françaises vont dans le même sens dans le traitement de l'UCS [4].

Il en est de même pour les autres traitements qui ont été utilisés dans l'UC. En effet, l'absence de preuve bibliographique ne permet pas de faire des recommandations, mais dans des cas particuliers, pouvant inclure des limitations financières ou légales en fonction des pays, ces traitements peuvent être considérés avec un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes). Parmi eux, la doxépine, le montelukast, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, l'acide tranexamique, la photothérapie, l'hydroxychloroquine, le dapson, la sulfasalazine, la vitamine D, la miltefosine, la colchicine, l'hydroxychloroquine, etc. [2].

L'actualisation des recommandations françaises ne recommande pas l'utilisation du méthotrexate dans le traitement de l'UCS, devant l'absence de supériorité par rapport au placebo en association aux antihistaminiques antiH1 (niveau de preuve B1) [4].

>>> Prise en charge thérapeutique des enfants et des femmes enceintes et allaitantes

Pour les enfants, les mêmes recommandations sont applicables. Il est suggéré d'utiliser le même algorithme que les

adultes dans la prise en charge thérapeutique des urticaires de l'enfant avec précaution, en particulier avec une adaptation posologique en fonction du poids.

L'utilisation des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération a fait la preuve de son efficacité et de sa tolérance dans des populations pédiatriques en particulier ; bilastine, cétirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine et rupatadine. Le choix de l'antihistaminique antiH1 de 2^e génération chez l'enfant va dépendre de son âge et de la mise à disposition de formulations pédiatriques adaptées, de types sirops ou gouttes administrables chez le petit enfant. En fonction des pays, l'âge de prescription des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération est variable.

Les autres lignes thérapeutiques sont très peu étudiées chez l'enfant et doivent être maniées avec précaution [2].

En France, les deux seuls antihistaminiques antiH1 de 2^e génération disponibles chez l'enfant pour l'urticaire sont la desloratadine 0,5 mg/mL, solution buvable à partir de 1 an et la cétirizine, solution buvable en gouttes, autorisée à partir de 2 ans.

Les recommandations françaises actualisées vont aussi dans ce sens chez l'enfant : de prescrire des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à dose conventionnelle en 1^{re} intention (niveau de preuve B1) et, en cas de nécessité, d'augmenter les doses, de privilégier la rupatadine (qui n'est plus disponible en solution buvable en France) ou la desloratadine (niveau de preuve B2) [4].

Pour les femmes enceintes et/ou allaitantes, il est aussi suggéré d'appliquer le même algorithme thérapeutique en évaluant à chaque fois le rapport bénéfice/risque pour chaque patiente. Les médicaments contre-indiqués pendant la grossesse et/ou l'allaitement ne doivent pas être utilisés.

Peu de publications sur l'utilisation des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération chez la femme enceinte sont rapportées. Des données rassurantes sont disponibles pour le cétirizine et une méta-analyse pour la loratadine [2]. Les recommandations françaises actualisées vont aussi dans ce sens chez la femme enceinte en privilégiant cétirizine, lévocetirizine, desloratadine, pour lesquelles les données publiées sont les plus nombreuses chez la femme enceinte [4].

En ce qui concerne l'allaitement, tous les antihistaminiques antiH1 sont excrétés dans le lait maternel.

L'omalizumab ne semble pas être tératogène au cours de son utilisation pendant la grossesse, de même que la ciclosporine. Mais cette dernière est embryotoxique sur des modèles animaux avec des petits poids de naissance et des naissances prématurées chez la femme. Il faut rester prudent et évaluer le bénéfice/risque des traitements chez chaque patiente en cas de grossesse et/ou d'allaitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. FRICKE J, ÁVILA G, KELLER T *et al.* Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*, 2020;75:423-432.
2. ZUBERBIER T, ABDUL LATIFF AH, ABUZAKOUK M *et al.* The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*, 2022;77:734-766.
3. 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 Venereol*, 2003;130 Spec No 1:1S182-192.
4. HACARD F, GIRAudeau B, D'ACREMONT G *et al.* Guidelines for the management of chronic spontaneous urticaria: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of

- Dermatology. *Br J Dermatol*, 2021;185: 658-660.
5. MAGERL M, ALTRICHTER S, BORZOVA E *et al*. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/ UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 2016;71:780-802.
 6. CHURCH MK, MAURER M, SIMONS FER *et al*. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*, 2010;65:459-466.
 7. CATALDI M, MAURER M, TAGLIALATELA M *et al*. Cardiac safety of second-generation H1 -antihistamines when up-dosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*, 2019;49:1615-1623.
 8. THARP MD, BERNSTEIN JA, KAVATI A *et al*. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of “Real-world” Evidence. *JAMA Dermatol*, 2019;155:29-38.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultante pour Novartis, Abbvie, Lilly, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi et Bioprojet. Oratrice pour Novartis, Abbvie, Sanofi et LEO Pharma