

## REVUE GENERALE

# Prise en charge des urticaires chroniques rebelles aux traitements anti-histaminiques

## Management of chronic urticaries rebely anti-histamine treatments

**Riad Boussaid**

Service de dermatologie , CHU de Constantine, Algérie

**Mot clé :** urticaire chronique, antihistaminiques, Omalizumab , éducation thérapeutique

**Key words:** chronic urticaria, antihistamines, Omalizumab, therapeutic education

### Résumé

L'urticaire chronique (UC) résulte de l'activation des mastocytes cutanés en réponse à de multiples facteurs (physiques, psychologiques, médicamenteux, alimentaires, infectieux. . .) sur un terrain favorisant, comme l'atopie ou l'auto-immunité, qui sont des états de « préactivation mastocytaire ». La prise en charge de cette dermatose inflammatoire est avant tout clinique et thérapeutique, les explorations paracliniques devant être très limitées en première intention dans la forme commune. La recherche d'une cause unique à l'UC est en effet le plus souvent vouée à l'échec. Les cibles thérapeutiques sont multiples, visant les différentes étapes de l'activation mastocytaire, mais la prise en charge est de mieux en mieux codifiée. Trois points apparaissent essentiels : commencer par les antihistaminiques anti-H1, supprimer les corticoïdes avant toute escalade thérapeutique, réaliser une éducation thérapeutique (ETP) pour permettre au patient de mieux comprendre et mieux prendre en charge sa maladie. Le respect de ces trois points permet une réponse de bonne qualité chez plus de 90 % des malades.

© 2019 Académie Algérienne d'Allergologie . Tous droits réservés.

### Abstract

Chronic urticaria (UC) results from the activation of cutaneous mast cells in response to multiple factors (physical, psychological, medicinal, food, infectious...) on a favorable ground, such as atopy or autoimmunity , which are states of "mast cell preactivation". The management of this inflammatory dermatosis is primarily clinical and therapeutic, paraclinical explorations to be very limited in first intention in the common form. The search for a single cause at the UC is in fact most often doomed to failure. The therapeutic targets are multiple, aiming at the different stages of mast cell activation, but the care is better and better codified. Three points are essential: start with antihistamines anti-H1, remove corticosteroids before any therapeutic escalation, achieve a therapeutic education (ETP) to allow the patient to better understand and better manage his disease. Respecting these three points allows a good quality response in more than 90% of patients

© 2019 Algerian Journal of Allergology. All rights reserved.

\* Auteur correspondant :  
Adresse e-mail : riadattef@yahoo.fr

INTRODUCTION

L'urticaire chronique (UC) résiste parfois à de multiples traitements. Plusieurs algorithmes thérapeutiques ont été proposés et il n'existe pas pour l'instant de consensus. Trois

points cependant apparaissent essentiels : initier le traitement par les antihistaminiques anti-H1, supprimer les corticoïdes et associer l'éducation thérapeutique (ETP) à la prise en charge médicamenteuse.

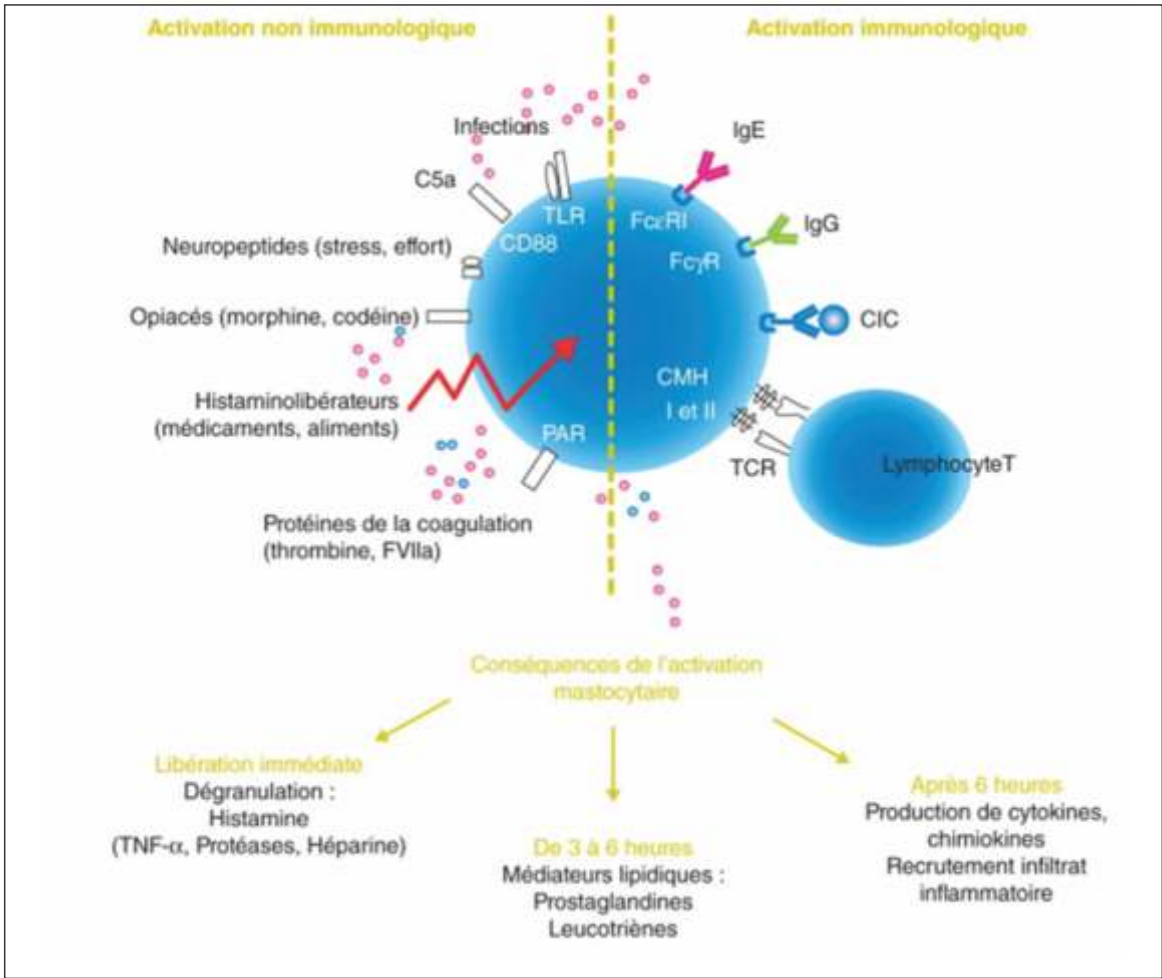


**Fig. 1. Activation mastocytaire dans l'urticaire : les cibles thérapeutiques, d'après Nosbaum et al. [3].**  
(AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens ; CsA : ciclosporine ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycofénilate mofétil ; APS : antipaludéens de synthèse ; TNF : tumor necrosis factor ; PAF : platelet activator factor).

1. Les cibles thérapeutiques dans l'urticaire chronique

L'UC est une dermatose inflammatoire qui se traduit par des papules et/ou des plaques prurigineuses, migratrices et fugaces disparaissant en moins de 24 heures. L'angio-œdème (ou urticaire profonde) est associé aux plaques d'urticaire chez 40 % des urticariens chroniques. Affectant surtout l'adulte jeune, sa durée moyenne est de trois à cinq ans [1]. Elle évolue en fait volontiers « en pointillés » au cours de la vie. Elle ne répond pas non plus à un mécanisme allergique, bien que les patients atteints d'UC soient dans près de 40 % des cas atopiques [2]. Sa prise en charge présente en fait beaucoup de similitudes avec celle du psoriasis, autre dermatose

inflammatoire chronique. Il est ainsi inutile de faire un bilan étiologique dans les formes communes, qu'un bon interrogatoire et un examen clinique permettent presque toujours d'affirmer. Sur un plan étiopathogénique, l'urticaire correspond à une sensibilité particulière des mastocytes cutanés aux stimulations non spécifiques, favorisée par l'atopie et l'auto-immunité qui sont des états de pré-activation mastocytaire. Sur ce terrain de « mastocyte fragile » ou de « mastocyte chatouilleux », des facteurs activateurs multiples (alimentaires, médicamenteux, infectieux, physiques, psychologique) induisent une activation mastocytaire complète. Il en résulte la libération, en plusieurs étapes, de

nombreux médiateurs pro-inflammatoires contenus dans les mastocytes situés autour des capillaires du derme superficiel : libération immédiate d'histamine, libération en trois à six heures de médiateurs lipidiques (prostaglandines et leucotriènes) et libération après six heures de cytokines et chimiokines, aboutissant au recrutement d'un infiltrat inflammatoire. Ces médiateurs induisent l'apparition des lésions d'urticaire, chaque étape étant une cible thérapeutique possible (fig. 1) [3].

## 2. Un traitement généralement simple

L'algorithme thérapeutique le plus fréquemment admis s'inspire des recommandations européennes publiées dans la revue Allergy en 2009 auxquelles s'ajoute l'arrêt de la corticothérapie générale éventuellement associée pendant toute la prise en charge (fig. 2) [4,5].

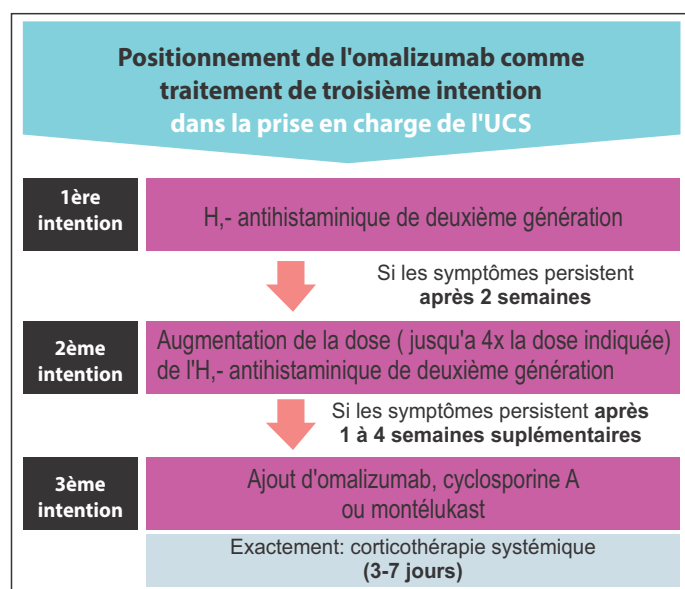


**Fig. 2. Algorithme de prise en charge de l'urticaire chronique. (Anti-H1 : antihistaminiques ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofétil).**

### 2.1. Un sevrage cortisonique indispensable

Les corticoïdes ont la particularité de bloquer la réponse inflammatoire en empêchant la formation des leucotriènes et la production de cytokines et chimiokines. Ils n'ont donc pas d'effet sur la libération des médiateurs préformés par les mastocytes mais limitent les phases tardives de la réaction inflammatoire. Ils sont sans effet dans l'urticaire aiguë expérimentale [6]. Ils entraînent des perturbations de l'axe surrénalien, ce qui explique probablement en grande partie les phénomènes de rebond, notamment nocturnes observés chez les malades au moment du sevrage. Une corticothérapie répétée semble pouvoir aggraver l'UC et induire une résistance aux antihistaminiques. Ainsi, dans une étude prospective

ouverte portant sur 17 patients UC sévères traités par corticoïdes et résistant aux antihistaminiques, l'arrêt de toute corticothérapie a permis d'obtenir, sous anti-H1, six rémissions complètes et huit rémissions partielles à un an [4]. La corticothérapie systémique est donc à proscrire dans le traitement de l'UC.

### 2.2. Nécessité d'augmenter les antihistaminiques anti-H1 jusqu'à quatre fois la dose AMM

Le traitement de l'UC est essentiellement symptomatique et suspensif et a pour objectif l'obtention d'une amélioration d'au moins 75 % des lésions. Il commence par la prise d'antihistaminiques anti-H1 non sédatifs (de seconde génération), à la dose préconisée dans l'AMM. Les antihistaminiques de première génération, tels que l'hydroxyzine ou la dexchlorphéniramine, aux propriétés anticholinergique et sédatrice, ne sont plus recommandés en première intention. Ils perturbent en effet les performances intellectuelles et l'apprentissage et sont responsables de nombreuses interactions médicamenteuses. Les antihistaminiques anti-H1 de seconde génération ont également l'avantage d'une meilleure efficacité et d'une plus longue durée d'action [7].

En cas d'inefficacité après deux à quatre semaines de traitement à simple dose, le consensus européen recommande de quadrupler la posologie habituelle. En cas d'inefficacité après deux à quatre semaines de cette augmentation de dose (deuxième palier), l'ajout d'un antileucotriène (montelukast 10 mg) est préconisé ainsi que la modification de la molécule antihistaminique anti-H1 (troisième palier [7]. Très peu d'études ont comparé l'efficacité des différents antihistaminiques anti-H1, mais la lévocetirizine serait un peu plus efficace que la desloratadine, notamment lorsque les doses sont quadruplées [8]. Un échec de ces trois lignes de traitement concerne moins de 10 à 15 % des patients et définit alors l'UC résistante, à laquelle s'ajoute fréquemment des éléments de sévérité clinique (signes généraux, douleurs cutanées et/ou articulaires...) pouvant prêter à confusion avec les exceptionnelles urticaires (ou plutôt pseudo-urticaires) systémiques (connectivites, gammopathies monoclonales...) ou génétiques.

### 3. Une escale thérapeutique codifiée pour les urticaires chroniques résistantes

Le traitement des urticaires chroniques résistantes repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs (cyclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil) et de traitements immunobiologiques (omalizumab) (fig. 2). Des explorations paracliniques sont alors indispensables, à la fois pour mettre en évidence un facteur déclenchant, éliminer un diagnostic différentiel et une contre-indication aux traitements systémiques [5].

A ce stade, de nombreux traitements ont été testés mais n'ont pas de bénéfice majeur en pratique : antihistaminiques anti-



H2, hormones thyroïdiennes, photothérapie, immunoglobulines polyvalentes. L'hydroxychloroquine, la colchicine et la dapsone pourraient avoir une efficacité intéressante mais qui reste à vérifier [7].

### 3.1. Les immunosuppresseurs

#### 3.1.1. Ciclosporine

La ciclosporine est le seul immunosuppresseur ayant une AMM dans l'UC. Elle permet une amélioration du score d'intensité de l'urticaire et de la qualité de vie d'environ 62 % après huit semaines de traitement (dose initiale de 5 mg/kg par jour, diminuée en un mois à 3mg/kg par jour). Un traitement prolongé de 16 semaines réduit le nombre de rechutes à six mois. Malgré l'avantage d'une efficacité rapide, des effets indésirables sont observés chez plus de 60 % des patients à type d'hypertension artérielle, de troubles digestifs, de paresthésies des extrémités, d'infections et d'insuffisance rénale. Il s'agit donc d'un traitement à réserver aux formes systémiques sévères ou lorsqu'une efficacité rapide est requise, en limitant sa durée d'utilisation à six mois par cure (trois mois de traitement d'attaque suivis de trois mois de sevrage progressif) [9].

#### 3.1.2. Méthotrexate et mycophénolate mofétil

Une étude récente a révélé l'intérêt du méthotrexate dans des urticaires chroniques rebelles en dix à 15 semaines chez des patients corticodépendants : 80 % des patients (13/16) étaient répondeurs. Ce traitement a l'avantage d'être peu onéreux et souvent présent en pratique dermatologique. Cependant, il a l'inconvénient d'avoir une efficacité retardée de trois mois en moyenne [10].

Le mycophénolate mofétil est également une alternative intéressante : des urticaires chroniques sévères mal contrôlées par l'association d'antihistaminiques anti-H1 et anti-H2 et corticothérapie ont toutes été significativement améliorées après trois mois de traitement par mycophénolate mofétil (1000 mg fois deux par jour). Le sevrage cortisonique a été obtenu chez 100 % des patients (9/9), sans effet indésirable notable [11].

L'intérêt de ces thérapeutiques en comparaison à la ciclosporine est leur bonne tolérance relative mais leur efficacité d'action est plus retardée et des résultats sur de plus grands effectifs sont attendus.

### 3.2. Les immunobiologiques

Les données d'efficacité des immunobiologiques dans l'UC sont parcellaires et parfois discordantes :

- Autant de succès que d'échecs sont rapportés pour le rituximab, un anti-CD20 ciblant les lymphocytes B [12,13];
- Six patients traités par anti-TNF $\alpha$  ont été mis en rémission complète [14];
- Le kineret (anti-IL-1RA), très efficace dans le traitement du syndrome de Schmitzler (syndrome auto-inflammatoire associant des arthralgies, une UC avec signes systémiques et

une gammapathies monoclonale) n'a pas d'efficacité rapportée pour les urticaires chroniques communes;

- L'efficacité de l'omalizumab, un anti-IgE, a en revanche été évoquée à travers de nombreuses observations [15,16].

#### 3.2.1. Omalizumab

L'omalizumab est indiqué depuis plusieurs années dans les asthmes allergiques sévères. Il diminue l'activation mastocytaire en empêchant la fixation des IgE à la surface des mastocytes et en diminuant l'expression du récepteur de haute affinité aux IgE, également à la surface des mastocytes. En raison de ces propriétés, il a été testé dans l'urticaire, mais n'a pas pour l'instant d'AMM dans cette indication.

Dans une étude réalisée sur 24 patients (Nosbaum et al. en préparation), l'omalizumab (375 mg/15 jours par voie sous-cutanée) s'est montré efficace dans les urticaires chroniques résistantes : amélioration d'au moins 75 % du score de l'urticaire chez 19 patients sur 24 (79 %) après trois injections (soit après un mois de traitement), arrêt ou diminution des anti-H1 chez 20 patients sur 24 (83 %), possibilité d'espacer les injections chez 17 patients sur 20 (85 %), jusqu'à toutes les huit semaines. De plus, l'omalizumab est bien toléré, sans surveillance biologique nécessaire. Il a donc un bon rapport bénéfice/risque bien qu'il n'ait qu'un effet suspensif (récidive de l'urticaire à l'arrêt chez 17 patients sur 20). De plus, il semble peu efficace dans les urticaires chroniques à la pression (dermographisme). Son coût élevé est aussi un frein important à la prescription.

### 4. L'éducation thérapeutique

Comme dans toutes les maladies inflammatoires chroniques et depuis la loi HPST, l'ETP est un complément indispensable de prise en charge des patients qui peuvent parfois vivre l'UC comme un bouleversement dans leur vie personnelle et professionnelle.

L'ETP a comme objectif de faire parvenir le patient à :

- Exprimer ses difficultés et ses ressources;
- Nommer sa maladie, ses traitements et qu'il sache l'expliquer à son entourage;
- Adapter son traitement et ses habitudes de vie à son état;
- Adopter des conduites visant à une meilleure estime de soi;
- L'auto-évaluer par rapport à l'acquisition de ses compétences et que ces apports lui permettent de vivre en sécurité.

### Références

- [1] Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59(8):869-73.
- [2] Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011;21(3):349-53.

- [3] Nosbaum A, Augey F, Nicolas JF, Bérard F. Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2010;31(Suppl. 1): S18–22.
- [4] Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. Effet de l'arrêt des corticoïdes au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades). *Ann Dermatol Vénereol* 2008;135(1):21–5.
- [5] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10): 1417–26. [6] Nancey S, Freymond N, Catelain A, Cousin F, Rozieres A, Nicolas JF. Effects of local corticosteroids on acute experimental urticaria. *Eur J Dermatol* 2004;14(5):323–6.
- [7] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427–43.
- [8] Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):676–82.
- [9] Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705–9.
- [10] Perez A, Woods A, Grattan CEH. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162(1):191–4.
- [11] Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006;45(10):1224–7.
- [12] Mallipeddi R, Grattan CEH. Lack of response of severe steroid-dependent chronic urticaria to rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(3):333–4.
- [13] Arkwright PD. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):510–1 [author reply 511].
- [14] Wilson LH, Eliason MJ, Leiferman KM, Hull CM, Powell DL. Treatment of refractory chronic urticaria with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1221–2.
- [15] Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):569–73.
- [16] Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):665–6.

