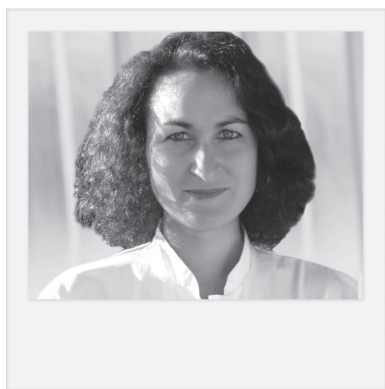


Prise en charge des urticaires rebelles aux traitements : associer médicaments et éducation des patients

RÉSUMÉ : L'urticaire chronique 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'urticaire chronique 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 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.



→ **A. NOSBAUM**^{1,2,3}, **F. AUGÉY**¹,
J.F. NICOLAS^{1,2,3}, **F. BERARD**^{1,2,3}

¹ Service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Hospices Civils de Lyon, PIERRE-BENITE.

² UFR de médecine Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude-Bernard, LYON.

³ Inserm, U851, LYON.

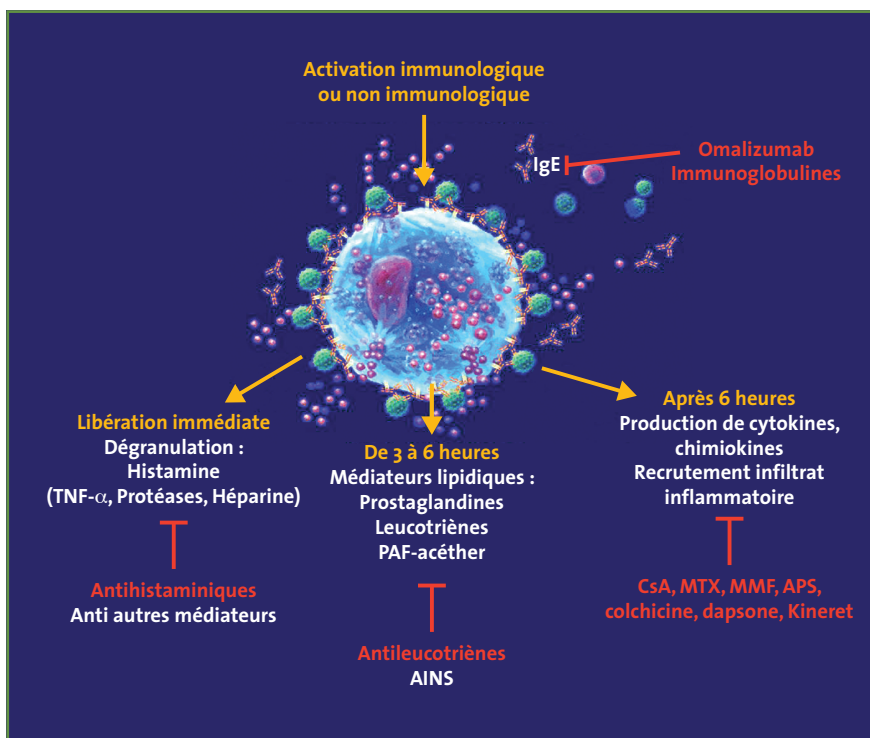
L'urticaire chronique résiste parfois à de multiples traitements. Plusieurs algorithmes thérapeutiques ont été proposés, et il n'existe pour l'instant aucun consensus. Trois points cependant apparaissent essentiels : initier le traitement par les antihistaminiques anti-H1, supprimer les corticoïdes et associer l'éducation thérapeutique à la prise en charge médicamenteuse.

Les cibles thérapeutiques dans l'urticaire chronique

L'urticaire chronique 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]. L'urticaire chronique 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'urticaire chronique 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 la forme commune, 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



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].

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

FIG. 1 : Activation mastocytaire dans l'urticaire : les cibles thérapeutiques, d'après [3]. (AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, CsA : ciclosporine, MTX : méthotrexate, MMF : mycofénoilate mofétil, APS : anti-paludéens de synthèse, TNF : tumor necrosis factor, PAF : platelet activator factor).

stimulations non spécifiques, favorisée par l'atopie et l'auto-immunité qui sont des états de préactivation mastocytaire. Sur ce terrain de "mastocyte fragile" ou de "mastocyte chatouilleux", des facteurs activateurs multiples (alimentaires, médicamenteux, infectieux, physiques, psychologiques) 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].

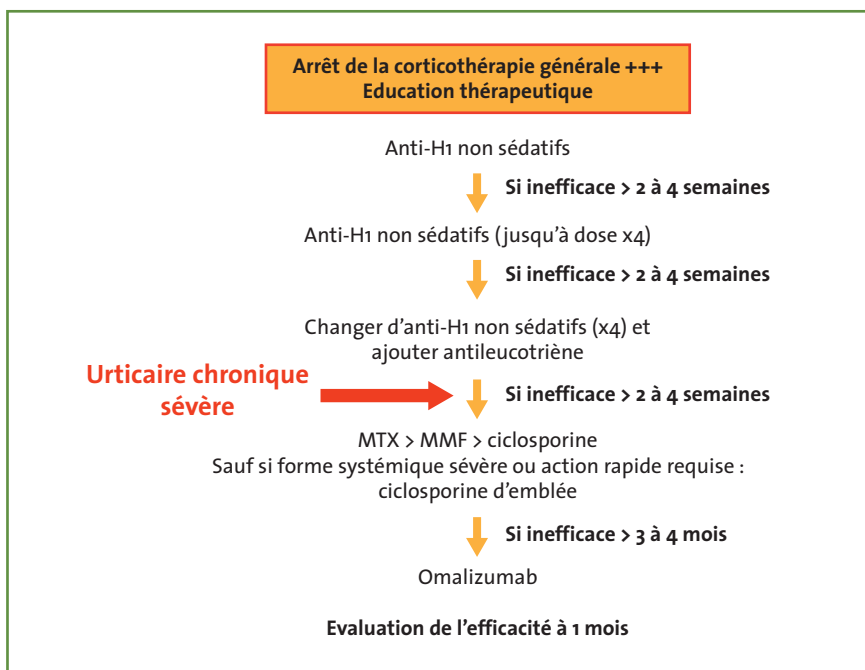


FIG. 2 : Algorithme de prise en charge de l'urticaire chronique. (MTX : méthotrexate, MMF : mycofénoilate mofétil).

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie

nocturnes, observés chez les malades au moment du sevrage. Une corticothérapie répétée semble pouvoir aggraver l'urticaire chronique (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'urticaire chronique.

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

Le traitement de l'urticaire chronique 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 anticholinergiques et sédatives 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 (second palier), l'ajout d'un antileucotriène (montélukast 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 lévocétirizine 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'urticaire chronique résistante, à laquelle s'ajoutent 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.

Une escalade thérapeutique codifiée pour les urticaires chroniques résistantes

Le traitement des urticaires chroniques résistantes repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs (ciclosporine, 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].

1. Les immunosuppresseurs

● Ciclosporine

La ciclosporine est le seul immunosuppresseur ayant une AMM dans l'urticaire chronique. 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/j, diminuée en un mois à 3 mg/kg/j). 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].

● Méthotrexate et mycophénolate mofétil

Une étude récente a révélé l'intérêt du méthotrexate dans des urticaires chroniques rebelles en 10 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 (1 000 mg x 2/j). 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.

2. Les immunobiologiques

Les données d'efficacité des immunobiologiques dans l'urticaire chronique

POINTS FORTS

Devant une urticaire chronique :

- Ne pas hésiter à augmenter les doses d'antihistaminiques anti-H1.
- Arrêter toute corticothérapie, même intermittente.
- Éviter les conduites attentistes, mais ne pas oublier que l'urticaire chronique ne met pas la vie en danger. Il est donc nécessaire de bien évaluer le rapport bénéfique/risque lors de la mise en place des immunosuppresseurs.
- Réaliser une éducation thérapeutique ou adresser le patient dans un centre qui la pratique.
- Penser à l'omalizumab en traitement de dernier recours.

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 α ont été mis en rémission complète [14].
- Le kineret (anti-IL-1RA), très efficace dans le traitement du syndrome de Schnitzler (syndrome auto-inflammatoire associant des arthralgies, une urticaire chronique avec signes systémiques et une gammopathie 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].

● 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'oma-

lizumab (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 19/24 patients (79 %) après trois injections (soit après un mois de traitement), arrêt ou diminution des anti-H1 chez 20/24 patients (83 %), possibilité d'espacer les injections chez 17/20 patients (85 %), jusqu'à toutes les huit semaines. De plus, l'omalizumab est bien toléré, sans surveillance biologique nécessaire. Il a donc un bon rapport bénéfique/risque bien qu'il n'ait qu'un effet suspensif (récidive de l'urticaire à l'arrêt chez 17/20 patients). De plus, il semble peu efficace dans les urticaires chroniques à la pression (dermographisme). Son coût élevé est aussi un frein important à sa prescription.

L'éducation thérapeutique (ETP)

Comme dans toutes les maladies inflammatoires chroniques et depuis la loi HPST, l'ETP est un complément indispensable de prise en charge des patients. L'objectif est d'autonomiser et améliorer la qualité de vie des patients, tout en limitant l'automédication, ce qui est particulièrement important dans

les formes sévères. Fixer des objectifs de réponse réaliste ("le 75 % d'amélioration est un succès, le 100 % est une chance!"), savoir faire varier les doses d'anti-H1 en fonction de la réponse globale et des poussées, ne pas succomber à la tentation de l'auto-médication à la cortisone, trouver des alternatives au grattage, savoir identifier les facteurs exacerbant la maladie pour mieux la contrôler, sont quelques questions auxquelles nous devons répondre lors de prises en charges individuelles ou collectives (ateliers). L'ETP peut être réalisée par le personnel paramédical, le dermatologue traitant ou dans des centres spécialisés en lien avec ce dernier. Il est souhaitable de remettre au patient un support écrit comme la fiche établie par le GUS, le Groupe de travail sur l'urticaire chronique de la Société Française de Dermatologie :

<http://www.sfdermato.org/doc/URTICAIREnov%202010.pdf>

Conclusion

Grâce à une progression par étapes et à l'ETP, un échec thérapeutique est constaté dans moins de 10 % des cas. Une escalade thérapeutique n'est pas justifiée tant que persiste une corticothérapie, parfois cachée ou non déclarée, dont il faut expliquer au patient l'inefficacité à long terme.

Remerciements :

Nous remercions la cellule d'éducation thérapeutique dans l'urticaire chronique du service d'Immunologie clinique et Allergologie du CH Lyon-Sud (H. Audra, C. Berion, N. Bonnet, A. Fusalba, I. Martinetti, Y. Pluquet, V. Verdu) pour sa participation à la prise en charge des patients.

REVUES GÉNÉRALES Allergologie

Bibliographie

- TOUBI E, KESSEL A, AVSHOVICH N *et al.* Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*, 2004; 59: 869-873.
- AUGEY F, GUNERA-SAAD N, BENSABD B *et al.* Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 349-353.
- NOSBAUM A, AUGÉY F, NICOLAS J-F *et al.* Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. *Rev Med Interne*, 2010; 31 Suppl 1: S18-22.
- AUGEY F, GUILLOT-POUGET I, GUNERA-SAAD N *et al.* Effet de l'arrêt des corticoïdes au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades). *Ann Dermatol Venereol*, 2008; 135: 21-25.
- ZUBERBIER T, ASERO R, BINDSLEV-JENSEN C *et al.* EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*, 2009; 64: 1417-1426.
- NANCEY S, FREYMOND N, CATELAIN A *et al.* Effects of local corticosteroids on acute experimental urticaria. *Eur J Dermatol*, 2004; 14: 323-326.
- ZUBERBIER T, ASERO R, BINDSLEV-JENSEN C *et al.* EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*, 2009; 64: 1427-1443.
- STAEVSKA M, POPOV TA, KRALIMARKOVA T *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: 676-682.
- VENA GA, CASSANO N, COLOMBO D *et al.* Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 705-709.
- PEREZ A, WOODS A, GRATAN CEH. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol*, 2010; 162: 191-194.
- SHAHAR E, BERGMAN R, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol*, 2006; 45: 1224-1227.
- MALLIPEDDI R, GRATAN CEH. Lack of response of severe steroid-dependent chronic urticaria to rituximab. *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32: 333-334.
- ARKWRIGHT PD. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 510-511; author reply 511.
- WILSON LH, ELIASON MJ, LEIFERMAN KM *et al.* Treatment of refractory chronic urticaria with tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 1221-1222.
- KAPLAN AP, JOSEPH K, MAYKUT RJ *et al.* Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 569-573.
- MAGERL M, STAUBACH P, ALTRICHTER S *et al.* Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 665-666.

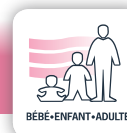
Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

PEAUX SÈCHES & TRÈS SÈCHES À TENDANCE ATOPIQUE

TOPIALYSE

NOUVELLE GÉNÉRATION

Action anti-grattage renforcée⁽¹⁾



SOIN

TOPIALYSE
Crème Émolliente



TOPIALYSE
Palpébral*

HYGIÈNE

TOPIALYSE
Crème Lavante



TOPIALYSE
Huile de bain

HYPOALLERGÉNIQUE • SANS PARFUM
TESTÉS SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE ET SUR PEAUX ATOPIQUES
*TESTÉ SOUS CONTRÔLE OPHTHALMOLOGIQUE
SANS PARABEN

TOPIALYSE
Nouvelle Génération :

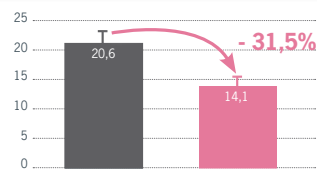
- 1 APAISE** de façon immédiate et prolongée les sensations d'irritation grâce à un dérivé d'Acide Glycyrrhizique⁽²⁾
- 2 RESTRUCTURE** la barrière épidermique grâce aux Oméga 3, 6, 9 céramides
- 3 RÉGULE** les mécanismes de défense naturelle grâce à l'action d'un Peptide Régulateur

Une **NOUVELLE GALÉNIQUE** ultra douceur H/E qui s'étale facilement et pénètre rapidement sans effet gras ni collant après application.

www.labo-svr.com

EFFICACITÉ CLINIQUE DÉMONTRÉE
SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE

Diminution significative du SCORAD
des 28 jours⁽³⁾



Apaisement immédiat et prolongé⁽⁴⁾

Diminue les irritations cutanées → 100%⁽⁴⁾
Réduit le grattage → 95%⁽⁴⁾

SVR
SOINS COSMÉTIQUES
DE HAUTE-PRÉCISION

Agence Caillou Santé

(1) Pour TOPIALYSE Crème Émolliente, Crème Lavante et Palpébral. (2) Pour TOPIALYSE Crème Émolliente et Palpébral. (3) Étude scientifique - 21 volontaires - 2 applications/jour de TOPIALYSE Crème Émolliente - 28 jours. (4) Test de satisfaction - 21 volontaires - 2 applications/jour de TOPIALYSE Crème Émolliente - 21 jours.