

# TRAITEMENT DE L'URTICAIRE CHRONIQUE SPONTANÉE

DOCUMENT DE SYNTHÈSE

CENTRE DE PREUVES EN DERMATOLOGIE



## TABLE DES MATIÈRES

- I. INTRODUCTION
  - II. OBJECTIFS ET METHODOLOGIE UTILISÉE
  - III. LES ANTI-HISTAMINIQUES ANTI-H1 À DOSES CONVENTIONNELLE ET MULTIPLE CHEZ L'ADULTE
  - IV. LES ANTI-HISTAMINIQUES ANTI-H2
  - V. LE MONTELUKAST
  - VI. LES CORTICOÏDES
  - VII. LES IMMUNOSUPPESSEURS
  - VIII. L'OMALIZUMAB
  - IX. LES AUTRES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES
  - X. LES RÉGIMES ALIMENTAIRES
  - XI. L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE
  - XII. LES APPROCHES PSYCHOTHÉRAPEUTIQUES
  - XIII. LES TRAITEMENTS CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 12 ANS
  - XIV. DONNÉES DE LA PHARMACOVIGILANCE
  - XV. IMPLICATIONS POUR LA RECHERCHE
  - XVI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES
- ANNEXES
- ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL
  - ANNEXE 2. GROUPE D'EXPERTS CONSULTÉS
  - ANNEXE 3. GROUPE DE RELECTURE
  - ANNEXE 4. SÉLECTION DES ARTICLES
  - ANNEXE 5. NIVEAUX DE PREUVE DES RECOMMANDATIONS (HAS)
  - ANNEXE 6. DESCRIPTION DES RÉGIMES ALIMENTAIRES PAUVRES EN PSEUDO-ALLERGÈNES ET EN HISTAMINE
  - ANNEXE 7. SCORES FREQUEMMENT UTILISÉS : UAS7, UCT, AAS, CU-Q<sub>2</sub>oL, Ae-QoI, DLQI
  - ANNEXE 8. LISTE DES ANTI-HISTAMINIQUES H1 AYANT UNE AMM DANS L'URTICAIRE

## **ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES**

**AAS** : Angioedema Activity Score

**AE-QoL** : Angioedema Quality of Life Questionnaire

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANAES** : Agence Nationale de l'Accréditation et de l'Évaluation en Santé

**Anti-H1** : Anti-histaminiques anti-H1

**Anti-H2** : Anti-histaminiques anti-H2

**AO** : Angio-œdème

**CDP en dermatologie** : Centre de Preuves en dermatologie

**CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

**CU-Q2oL** : Chronic Urticaria-Quality of Life Questionnaire

**DLQI** : Dermatology Quality of Life Index

**ECR** : Essai contrôlé randomisé

**GE** : Groupe d'experts

**GT** : Groupe de travail

**GUS** : Groupe Urticair de la Société Française de Dermatologie

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IgE** : Immunoglobulines de type E

**NFS** : Numération formule sanguine

**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit

**SFD** : Société Française de Dermatologie

**UAS7** : Urticaria Activity Score

**UCT** : Urticaria Control Test

**UC** : Urticair chronique

**UCI** : Urticair chronique inductible

**UCS** : Urticair chronique spontanée

## I. INTRODUCTION

L'urticaire consiste cliniquement en une éruption papuleuse, érythémateuse, prurigineuse et fugace. Elle peut être superficielle (œdème dermique superficiel) ou profonde (angio-œdème dermo-hypodermique). Environ 50 % des urticaires, toutes formes confondues, se présentent sous la forme d'urticaire superficielle isolée, 40 % sont associées à des angio-œdèmes (AO) et 10 % sont sous forme d'AO isolés [Cicardi, 2014]. L'urticaire disparaît sans laisser de cicatrice ni de pigmentation résiduelle.

L'urticaire est aiguë ou chronique. L'urticaire aiguë peut être allergique (de cause médicamenteuse, alimentaire, venimeuse ou de contact) ou non allergique (par exemple, satellite d'infections, en particulier virales). **L'urticaire chronique est définie par une urticaire évoluant par poussées quotidiennes ou quasi-quotidiennes depuis au moins 6 semaines.**

Les principaux diagnostics différentiels de l'urticaire sont (liste non exhaustive) : la vascularite pseudo-urticarienne, l'urticaire pigmentaire (mastocytose), l'AO à bradykinine, les maladies auto-inflammatoires.

Les symptômes de l'urticaire chronique (UC) sont secondaires à l'activation des mastocytes cutanés, qui a trois conséquences : 1) dégranulation avec relargage de médiateurs préformés, dont l'histamine ; 2) synthèse secondaire de leucotriènes et de prostaglandines ; 3) synthèse de cytokines et de chimiokines. Il peut exister des symptômes liés à l'activation des mastocytes extra-cutanés. Les mécanismes d'activation des mastocytes sont séparés en mécanismes immunologiques et non immuno-allergologiques [Kikuchi, 2003 ; Asero, 2011 ; Asero, 2013].

Les UC sont classées en 2 catégories, selon qu'elles sont « inductibles » (UCI) c'est-à-dire provoquées par un stimulus externe reproductible au contact de la peau (friction, effort, pression, froid, rayonnement solaire, chaleur, vibrations, etc.), ou « spontanées » (UCS), sans intervention d'un stimulus externe, et non reproductibles par des tests de provocation. UCI et UCS peuvent coexister chez un même individu [Magerl, 2016].

La prévalence de l'UC n'est pas précisément connue. L'UC toucherait environ 1 personne sur 10 au cours de sa vie, plus fréquemment les femmes (sexe ratio femme:homme estimé à 2:1), et la majorité des patients qui consultent en centre spécialisé ont moins de 40 ans [Asero, 2011]. L'incidence de l'UC a été peu étudiée, mais elle est estimée à environ 1,9% personnes-année [Zuberbier, 2010]. Chez l'enfant, elle semble plus rare, mais les données épidémiologiques sont peu nombreuses [Lee, 2017].

Les traitements utilisés dans l'UCS sont nombreux. Que le traitement soit poursuivi ou non, l'UCS dure entre 1 et 4 ans en moyenne, mais un certain nombre de patients sont encore symptomatiques après dix ans d'évolution [Monneret-Vautrin, 2003]. L'objectif du traitement

est de réduire ou supprimer les symptômes urticariens et d'améliorer la qualité de vie des malades. À ce jour en France, seules 2 classes thérapeutiques ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'UCS : les antihistaminiques anti-H1 (anti-H1) à dose conventionnelle (une prise par jour), dont certains ont également une AMM chez l'enfant (Annexe 8), et l'omalizumab, en adjonction d'anti-H1, qui a une AMM chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans insuffisamment répondeur aux anti-H1. Par ailleurs, il existe d'autres molécules utilisées hors AMM dans cette indication (ciclosporine, méthotrexate, montelukast, ...).

**Seul le traitement de l'UCS est abordé dans ce document.**

## **II. OBJECTIFS ET DESCRIPTION DE LA MÉTHODOLOGIE UTILISÉE**

### **VI. 1. Objectifs**

Il est admis que le traitement de première intention de l'UCS repose sur la prise d'anti-H1 à dose conventionnelle (dose de l'AMM), dont il existe de nombreuses molécules commercialisées en France. Dans les UCS réfractaires à la dose conventionnelle d'anti-H1, plusieurs stratégies et traitements ont été proposés dans la littérature : doublement, triplement et quadruplement des doses d'anti-H1, combinaisons de différents anti-H1, adjonction d'anti-H2, anti-inflammatoires, inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes, immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux anti-IgE (omalizumab), etc. [Maurer, 2015 ; Beck, 2017 ; Gimenez-Arnau, 2017]. Seul l'omalizumab a l'AMM en France, en traitement additionnel d'un anti-H1, dans l'UCS présentant une réponse insuffisante aux anti-H1 seuls, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

Méthodologiquement, la comparaison entre les médicaments se heurte à la grande variabilité des critères de jugement dans les études, du fait de l'utilisation de scores différents [Le Fourn, 2013]. La plupart des essais cliniques récents utilisent le score UAS7 (*Urticaria Activity Score*), qui évalue sur 7 jours le nombre de lésions d'urticaire superficielle (de façon semi-quantitative), et des échelles évaluant le retentissement de l'UCS sur la qualité de vie (Annexe 7).

Des recommandations de prise en charge ont été établies par différentes sociétés savantes, basées sur la littérature générale et sur des avis d'experts [ANAES, SFD, 2003 ; Bernstein, 2014 ; Powell, 2007 ; Zuberbier, 2014 ; Magerl, 2016 ; Beck, 2017].

**L'objectif de ce travail a été de faire une mise au point sur les traitements médicamenteux et non médicamenteux de l'UCS chez l'adulte et chez l'enfant, sur la base des données de la littérature analysées par un groupe de travail dépourvu de tout conflit d'intérêt vis à vis de l'industrie pharmaceutique, et de la pharmacovigilance. L'avis d'un groupe**

d'experts, non dépourvus de conflits d'intérêt, a été sollicité à visée consultative. Cet avis est indiqué pour chaque recommandation par un « \* ». Le praticien pourra ainsi s'aider de ces données pour prendre ses décisions face à chaque patient.

**Public concerné :** médecins prescripteurs tels que dermatologues, allergologues, généralistes, pédiatres, internistes.

## VI.2. Méthodologie utilisée

### **Groupe de travail**

Un groupe de travail (GT) multidisciplinaire a été constitué sur sollicitation des présidents des différentes sociétés savantes françaises de disciplines classiquement impliquées dans la prise en charge des patients avec UCS (Annexe 1). Chaque membre du GT était dépourvu de conflit d'intérêt vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique lors de la réalisation de ce travail (déclaration auprès de la HAS).

Le GT s'est réuni une première fois à la Maison de la Dermatologie le 9 janvier 2017 pour cadrer le projet et répartir les tâches. Il a été décidé d'axer la mise au point sur l'ensemble des traitements médicamenteux, à l'exclusion des anti-H1 à dose AMM chez le sujet de plus de 12 ans, qui ont été largement étudiés et ont fait l'objet d'une revue Cochrane [Sharma, 2014], et sur les traitements non médicamenteux répandus en Occident (incluant régimes alimentaires, psychothérapies et éducation thérapeutique). Les traitements utilisant herbes asiatiques, produits tropicaux et acupuncture n'ont pas été évalués.

### **Recherche documentaire, sélection et extraction des données**

La recherche documentaire a été réalisée par une documentaliste de la HAS (Mme Gaëlle Fanelli).

Pour les *traitements chez l'adulte*, la recherche a porté sur toute étude thérapeutique (étude observationnelle prospective et essai thérapeutique) sur l'UCS, publiée en anglais, français, allemand ou espagnol, à partir de l'année 2000. Les méthodes peu répandues en Occident (herbes asiatiques, produits tropicaux en particulier) ont été exclues. Les pathologies autres que l'UCS ont été exclues (urticaires aiguës, vascularites urticariennes, maladies auto-inflammatoires, AO d'autres causes, etc.). Pour les *traitements chez l'enfant de moins de 12 ans*, compte tenu de la paucité d'études, toute publication originale, y compris le cas clinique isolé, a été retenue, quel que soit le traitement.

Pour les *régimes alimentaires*, compte tenu de l'absence d'essais, toute publication originale a été retenue, à partir de 1995.

La recherche a été faite en interrogeant les bases de recherche MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS et PSYCHINFO (Annexe 4).

La sélection et l'extraction des données a été faite en doublon par les membres du GT. Le GT s'est réuni après ce travail, le 29 juin 2017.

Parallèlement, les bases de pharmacovigilance ont été consultées, concernant les populations souvent exclues des études (enfants, femmes enceintes) et les médicaments récents.

#### **Synthèse des études**

Le document de synthèse du GT a été finalisé lors de la 3<sup>ème</sup> réunion du GT le 28 mars 2018. Une synthèse sur chaque traitement a été rédigée, assortie d'un niveau de recommandation allant de A (niveau de preuve très fort) à D (niveau de preuve très faible) (Annexe 5).

#### **L'avis des experts**

Le groupe d'experts français consultés (Annexe 2) a été établi avec la présidente du Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie (GUS) en 2017, le Pr Marie-Sylvie Doutre. Chaque expert a reçu le document du GT et des vignettes cliniques proposées à visée illustrative ; ils ont ensuite donné leur avis de façon indépendante les uns des autres (contact par mail et par téléphone par la présidente du groupe de travail, AM).

#### **Le groupe de relecture**

Le groupe de relecture a été constitué après sollicitation des présidents de sociétés savantes françaises des disciplines impliquées dans la prise en charge de patients ayant une UCS, et a également inclus les membres du Centre de Preuves (CDP) en dermatologie. Le groupe de relecture devait inclure entre 20 et 30 personnes : médecins de types d'activités variés (libérale, hospitalière, hospitalo-universitaire, mixte), impliqués en dermatologie, pédiatrie, immunologie, allergologie, médecine générale et patients (Annexe 3). Ils ont eu pour mission de lire le document de synthèse et de le valider ou non en le cotant de 1 à 9 chaque recommandation, de façon anonyme, à l'aide d'un questionnaire envoyé par mail via *Google Forms*.

Parmi les relecteurs sollicités, 28 ont rempli le questionnaire. Le GT s'est réuni pour finaliser le document et les vignettes le 30 septembre 2019.

### **III. LES ANTI-HISTAMINIQUES ANTI-H1 À DOSES CONVENTIONNELLE ET MULTIPLE CHEZ L'ADULTE**

#### **Revue Cochrane 2014**

Une revue systématique compilant tous les essais randomisés contrôlés jusqu'en juin 2014 a été élaborée par la Cochrane Collaboration [Sharma, 2014]. Elle compile 73 études sur 9 759

patients. Elle montre que la plupart des anti-H1 utilisés à dose conventionnelle (simple dose, conforme à l'AMM) sont efficaces par rapport au placebo.

- Sur le critère de la rémission de l'urticaire (basée sur des scores, variables d'un essai à l'autre), une efficacité a été montrée avec :
  - La cétirizine simple dose à court et moyen termes
  - La lévocétirizine quadruple dose à court terme, simple dose à moyen terme
  - La desloratadine quadruple dose à court terme, simple dose à moyen terme (semblant moins efficace que la lévocétirizine)

La définition du court terme et du moyen terme était variable, allant de 1 semaine à 2 mois.

- Une bonne réponse globale a été montrée avec :
  - La rupatadine simple et double dose (pas de comparaison disponible entre les 2 doses)

Les limites observées sont :

- Il y a peu d'informations concernant l'impact sur la qualité de vie
- Le niveau de preuves est relativement faible, du fait de :
  - Peu d'études comparatives face à face
  - Faibles échantillons
  - Beaucoup d'imprécisions
  - Peu de possibilités de faire des méta-analyses
- Il n'y a pas de possibilité de proposer un algorithme préférentiel d'utilisation des différents anti-H1 : il n'y a en effet pas de données suffisantes pour savoir si un anti-H1 est supérieur aux autres.

## Études sur les anti-H1 postérieures à la revue Cochrane de 2014

Référence	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critères de jugement	Résultats	Effets secondaires	Participation industrielle
Tanizaki, et al. Pharmacology 2015	40	NP	ECR en cross-over - olopatadine* 5 mg X2/J pendant 7j puis Fexofenadine 60mg X2/J pendant 7j - fexofenadine 60 mg X2/J pendant 7j puis olopatadine 5 mg X2/J pendant 7j	Score composite sur la sévérité de l'urticaire	Amélioration : 70% (olopatadine) vs 35% (fexofenadine)	Olopatadine : somnolence (n=3)  Fexofenadine : somnolence (n=1)	Non
Al-Enezi, et al. Eur J Allergy Clin Immunol 2015	202	NP	Etude observationnelle sur les anti-H1	NP	Amélioration : - 47,5% avec simple dose - 31,4% avec double à quadruple dose  Sous-groupe UCS sévère : pas de contrôle malgré quadruple dose + antileucotriène	NP	NP
Metz, et al. Dermatol Therap 2015	660	Cétirizine Loratadine	Etude observationnelle prospective sur la rupatadine simple à double dose	UAS7, nombre d'AO, CUQ2oL	Amélioration globale : 93,2% (606/650)  Amélioration significative de UAS7 (p<0.001) et de CUQ2oL (p<0.001)	fatigue (n=11), céphalées (n=3), nausées (n=3)**	Oui
Sanchez, et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2015	150	NP	ECR 6 groupes parallèles : cétirizine, bilastine, fexofenadine, desloratadine, ebastine, placebo Initialement simple dose, double à quadruple dose à S4 si mauvaise réponse	UAS7, DLQI, à S4 et S8	Semaine 4 (anti-H1 simple dose) : 88 contrôlés (58,7%) et 46 modérément contrôlés (30,7%)  Semaine 8 (anti-H1 augmentés pour ceux non contrôlés) : 115 contrôlés (76,7%), 23 partiellement (15,3%) et 10 non contrôlés (6,7%)	ES légers chez 58% : somnolence (n=77), céphalées (n=8), constipation (n=1)**	Non

\*Molécule non commercialisée en France ; \*\*Pas de précision donnée sur une corrélation entre les effets secondaires observés et la dose d'anti-H1 ; NP : non précisé ; ECR : essai contrôlé randomisé ; AO : angio-œdèmes, UAS : urticarial activity score ; DLQI : dermatology quality of life index ; CU-Q2oL : chronic urticaria – quality of life questionnaire

Certains anti-H1, en particulier ceux de première génération, ont un effet orexigène qui est molécule-dépendant et sujet-dépendant. Dans ce cas, il vaut mieux changer d'anti-H1.

### Données du NICE

Le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) a publié, en juillet 2014, l'ensemble des études ayant utilisé des doses non conventionnelles d'anti-H1 dans l'UC (UCI et UCS) (cétirizine 20 mg/jour ou olopatadine 5 mg 2 fois/jour) [<https://www.nice.org.uk/advice/esuom31/chapter/key-points-from-the-evidence>]. Quatre études ont été recensées : 1 essai contrôlé randomisé (ECR) de faible effectif en ouvert, une étude observationnelle et 2 ECR en cross-over, regroupant un total de 76 sujets [Okubo, 2013 ; Kameyoshi, 2007 ; Zuberbier, 1996 ; Zuberbier, 1995].

L'étude de Okubo, et al., étude ouverte et réalisée à partir d'un faible effectif, ne montre pas d'amélioration statistiquement significative de l'UCS entre la cétirizine et de l'olopatadine double dose.

L'étude de Kameyoshi et al. montre, dans une étude observationnelle, une meilleure amélioration de l'UCS chez les patients qui maintiennent une double dose de cétirizine par rapport à ceux qui reprennent une simple dose après 1 à 2 semaines de double dose.

Les 2 ECR en cross-over de Zuberbier et al. concernent des patients ayant une urticaire chronique cholinergique et non une UCS.

La tolérance de la double dose de cétirizine était globalement bonne pour les 76 patients (UCI et UCS), avec les effets secondaires classiques décrits (sommolence, fatigue, vertiges, sécheresse buccale).

#### **Anti-H1 à doses non conventionnelles**

Au total, en se référant à l'ensemble des données publiées, **10 751 patients** ayant une UCS ont reçu des anti-H1 (9 759 patients recensés dans la revue Cochrane de 2014, 600 dans l'étude de Metz (2015), 202 dans l'étude de Al-Enezi (2015), 40 dans l'étude de Tanizaki (2015) et 150 dans l'étude de Sanchez (2016).

Parmi eux, le nombre de patients traités à des doses non conventionnelles pour lesquelles des données sont publiées est de **310 sujets** :

- Anti-H1 double dose : 188 sujets
- Anti-H1 triple dose : 21 sujets
- Anti-H1 quadruple dose : 101 patients

De nombreuses données sont manquantes dans les études de Tanizaki (2014), de Al-Enezi (2015) et de Sanchez (2016), où les données de patients traités par anti-H1, quelle que soit la dose, sont souvent poolées.

Au total, seules la cétirizine et la lévocétirizine à doses multiples ont fait l'objet d'une étude de niveau de preuve suffisant.

**SYNTHÈSE (Recommandation 1) - Au vu de l'ensemble des études, les anti-H1 de deuxième génération à la dose conventionnelle (simple dose, conforme à l'AMM) sont efficaces et bien tolérés. Ils constituent ainsi le traitement de première intention dans l'UCS (niveau de preuve A). Il y a peu d'arguments pour privilégier une molécule par rapport à une autre.**

*\*Avis des experts : les experts préconisent de prendre la prise plutôt le soir, du fait du risque de somnolence et pour éviter les poussées nocturnes.*

**En cas d'UCS réfractaire à la dose conventionnelle :**

- l'augmentation de dose jusqu'à la quadruple dose a montré de bons résultats avec la cétirizine et la lévocétirizine, permettant un meilleur contrôle des symptômes que la dose conventionnelle (niveau de preuve B2). L'augmentation de dose doit être rapide (< 2 mois) car l'efficacité est démontrée sur le court terme : le délai avant d'augmenter la dose est variable selon les études, allant de 1 semaine à 2 mois. Les modalités d'augmentation de la dose ne sont pas uniformes dans les études, où elle se fait le plus souvent progressivement.

*\*Avis des experts : dans leur pratique, en cas de résistance à un anti-H1 à dose conventionnelle, la plupart des experts utilisent directement une quadruple dose d'anti-H1, puis diminuent à 3 puis à 2 voire à 1 dose après obtention d'une rémission.*

Concernant la tolérance de la cétirizine, de la lévocétirizine et de la rupatadine, il n'a pas été mis en évidence d'effets indésirables ni plus fréquents ni plus graves à fortes doses par rapport à la dose conventionnelle. Les principaux effets indésirables sont la somnolence, y compris avec les anti-H1 de seconde génération, les céphalées et les nausées.

#### **IV. LES ANTIHISTAMINIQUES ANTI-H2**

##### **🚦 Revue Cochrane 2012**

La revue Cochrane publiée en 2012 a inclus 144 patients ayant une urticaire traitée par anti-H2 [Fedorowicz, 2012]. Il ne s'agissait que de cas d'urticaire aiguë. Les effets secondaires les plus fréquents imputables aux anti-H2 sont une somnolence, des vertiges, des nausées et une asthénie.

##### **🚦 Études sur les anti-H2 postérieures à la revue Cochrane de 2012**

Deux études postérieures à la revue Cochrane ont publié des données chez des sujets ayant une UCS, pour un total de 82 sujets, analysant l'efficacité de l'adjonction d'un anti-H2 à un anti-H1 *versus* placebo ou *versus* une trithérapie (anti-H1 + montelukast + anti-H2). Il n'est pas mis en évidence d'efficacité supérieure de l'anti-H2 sur le placebo en add-on.

Références	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critère de jugement	Résultats	Effets secondaires	Participation industrielle
Wan, et al J Dermatolog Treat 2014	50	Anti-H1 (doses non précisées) Montelukast Corticoïdes	ECR simple aveugle en 3 groupes : - Cétirizine 10mg+montelukast+famotidine (n=30) - Cétirizine 10mg+montelukast (n=10) - Cétirizine 10mg + famotidine (n=10)	Amélioration à plus de 25% de l'UAS à S4	66,7% d'amélioration dans le groupe trithérapie, mais pas de comparaison inter-groupes	NP	Non
Guevara-Gutierrez, et al. J Dermatolog Treat 2015	32	NP	ECR double aveugle 2 groupes : cétirizine 10mg+ranitidine 300mg vs cétirizine 10mg + placebo	Rémission complète Score composite à S2	Amélioration 62,5% vs 44% (p=0.287)	Chez 81% des patients : Somnolence, asthénie, céphalées, vision floue, vertiges, trouble de la concentration, nausées, douleurs abdominales, perte d'appétit, diarrhée, constipation, xérophtalmie	NP

NP : non précisé ; ECR : essai contrôlé randomisé ; S : semaine

**SYNTHÈSE (Recommandation 2) - Il n'a pas été montré que l'adjonction d'un anti-H2 à un anti-H1 soit efficace pour le traitement de l'UCS (niveau de preuve C).**

*\*Avis des experts : dans leur pratique, certains experts ajoutent un anti-H2 en cas de symptomatologie digestive associée.*

## V. LE MONTELUKAST

Le montelukast est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, principalement utilisé dans le traitement de l'asthme.

Deux études ont évalué l'efficacité et la tolérance du montelukast à la dose de 10 mg/jour dans l'UCS, portant sur un total de 51 patients adultes (cf tableau ci-dessous).

Un premier ECR en double aveugle et cross-over ne montre pas d'amélioration significative de l'adjonction du montelukast à un anti-H1.

Un second ECR ne montre pas d'amélioration significative du montelukast par rapport au placebo.

Références	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critère de jugement	Résultats	Effets secondaires	Participation industrielle
Kosnik, et al. Resp Med 2011	22	Anti-H1 monodose Montelukast Corticoïdes	ECR double aveugle cross over 2 groupes : anti-H1 monodose + montelukast vs	UAS7 (mais non rempli pendant l'étude) Score composite de	Pas de différence significative entre les 2 groupes	Aucun	Non

			anti-H1 + placebo	sévérité à S2			
Agcaoili, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2014	29	Anti-H1 simple à quadruple dose Corticoïdes	ECR double aveugle 2 groupes : montelukast vs placebo	UAS7 DLQI à S2 et S4	Pas de différence significative entre les 2 groupes	Aucun	Non

NP : non précisé ; ECR : essai contrôlé randomisé ; UAS : urticarial activity score ; DLQI : dermatology quality of life index

**SYNTHÈSE (Recommandation 3) – Le GT ne recommande pas l’adjonction de montelukast à un anti-H1 en pratique courante, dans l’UCS (niveau de preuve B2).**

*\*Avis des experts : dans leur pratique, certains proposent le montelukast en adjonction de 4 doses d’anti-H1, particulièrement chez les sujets atopiques.*

## VI. LES CORTICOÏDES

Les corticoïdes sont parfois utilisés dans l’UCS pendant les poussées, par analogie voire confusion avec l’urticaire aiguë, ou pour avoir un effet rapide sur les symptômes (Vas, 2017). Ils font souvent l’objet d’une auto-médication. D’après plusieurs experts, ils rendraient l’UCS résistante aux anti-H1 seuls et doivent être évités (Bishnoi, 2017).

Aucune étude n’a évalué l’intérêt des corticoïdes dans l’UCS.

**SYNTHÈSE (Recommandation 4) - Il n’y a pas d’études évaluant l’utilisation des corticoïdes dans l’UCS (niveau de preuve D) : le GT ne les recommande pas.**

*\*Avis de experts : la plupart contre-indiquent les corticoïdes, car ils considèrent qu’ils favorisent la « résistance » de l’UCS aux anti-H1, induisent une cortico-dépendance et des complications ; d’autres le prescrivent exceptionnellement en cures très courtes pour passer un cap difficile.*

## VII. IMMUNOSUPPRESSEURS

Trois études ont évalué l’efficacité et la tolérance de la **ciclosporine** dans l’UCS, portant sur 159 participants au total. Deux ECR en double insu suggèrent une efficacité de la ciclosporine (en débutant par 5 mg/kg/j) en adjonction des anti-H1 *versus* placebo. Le comparateur était dans les 2 études un placebo. Aucun participant n’avait eu d’autres immunosuppresseurs préalablement, mais uniquement des anti-H1 à simple ou double dose, et des corticoïdes (doses variables) dans la première étude.

Une étude observationnelle a montré une amélioration des scores d'UCS avec la ciclosporine (en débutant par 1,5 à 2,5 mg/kg/j) sur 6 mois chez 30 patients.

Dans ces 3 études, les effets secondaires les plus fréquents étaient les paresthésies, l'hypertension artérielle, les troubles digestifs et l'hypertrichose.

#### CICLOSPORINE

Références	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critère de jugement	Résultats	Effets secondaires	Participation industrielle
Grattan, et al. Br J Dermatol 2000	N=30 UCS sévères 80% femmes ≈ 33 ans	Anti-H1 double dose ± corticoïdes	ECR double aveugle 2 groupes : ciclosporine 4 mg/kg/j (n=20) vs placebo (n=10) + cétirizine 20 mg	Amélioration de 25% de l'UAS à S4	Amélioration 12,7 CI 95 [6,6-18,8] vs 2,3 CI 95 [3,3- 7,9], p=0,005	Paresthésies (n=15), troubles digestifs (n=11), céphalées (n=12), hypertrichose (n=6)	Oui
Vena, et al. J Am Acad Dermatol 2006	N=99 UCS sévères 68% femmes ≈ 40 ans	Anti-H1 monodose	ECR double aveugle 3 groupes : 2 groupes ciclosporine (5 mg/kg/j 15j, puis 4 mg/kg/j 15j, puis 3 mg/kg/j pendant 1 mois (n=33) ou pendant 3 mois (n=31) vs placebo (n=35) + cétirizine 10 mg	Amélioration sur un score composite de sévérité à S24	Amélioration 62,5% et 62,1% vs 23,3% (p=0,03 et 0,02)	60% des patients : paresthésies, troubles digestifs, hypertrichose, hypertension, vertiges	Oui
Boubouka, et al. Acta Derm Venereol 2011	N=30 UCS répondant aux corticoïdes seuls	Anti-H1 (doses non précisées)	Etude ouverte sur une cohorte : Ciclosporine faibles doses (entre 1,5 et 2,5 mg/kg/j à l'initiation)	Amélioration sur un score composite	Amélioration : 31% à M1 46% à M2 71% à M3 87% à M4 88% à M5	4 arrêts pour HTA, arthralgies (n=2), céphalées (n=3), perte d'appétit (n=3)	Non

UCS : urticaire chronique spontanée : ECR : essai contrôlé randomisé

Deux ECR n'ont pas montré d'efficacité du **méthotrexate** en add on d'anti-H1 à une dose de 15 mg/semaine pour l'un, de 0,2 à 0,25 mg/kg/semaine pour l'autre, *versus* placebo.

## MÉTHOTREXATE

Références	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critère de jugement	Résultats	Effets secondaires	Participation industrielle
Sharma, et al. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014	N=29 UCS résistant aux anti-H1 double dose 15 jours	Anti-H1 simple dose 15j puis double dose 15j	ECR double aveugle 2 groupes : méthotrexate 15 mg/semaine (n=14) vs placebo (n=15) + levocétirizine 5 mg	Amélioration à S12 de : prurit, taille des lésions, durée des lésions, jours avec urticaire	Amélioration des 2 groupes mais pas de différence significative entre méthotrexate et placebo Pas de différence en termes de rémission complète	Placebo : pas d'ES Méthotrexate : 1 arrêt pour nausées, élévation des transaminases (n=2) Pas d'ES graves	Non
Leducq, et al. J Am Acad Dermatol 2019	N=75 UCS résistant aux anti-H1 (3 molécules différentes ou combinaison de 2 molécules différentes ou double dose d'une même molécule) 3 mois	- Anti-H1 - Montelukast ou traitement immuno-suppresseur arrêté depuis plus d'un mois	ECR 2 groupes, double aveugle, essai en <i>add on</i> : anti-H1 (posologie identique à celle précédant l'inclusion) + méthotrexate (0.2mg/kg/semaine) (n=39) vs anti-H1 + placebo (n=36) Si à 8 semaines efficacité insuffisante, MTX augmenté à 0.25mg/kg/semaine	Rémission complète à S18 : absence de lésions d'urticaire dans les 30 jours précédant S18	Rémission complète à S18 : 3 patients dans le groupe MTX et 0 patient dans le groupe placebo (différence, 7.9%, [IC 95% -4.0 à 20.8], p=0.24)	El cliniques : 22 patients dans le groupe MTX et 18 patients dans le groupe placebo ont eu au moins un effet indésirable (principalement digestif) Dans le groupe MTX, angor instable à S6 chez 1 patient avec multiples facteurs de risque CV, avec arrêt du MTX ES biologiques : 23 patients groupe MTX et 11 patients groupe placebo, tous de grade 1 ou 2	Non

UCS : urticaire chronique spontanée ; ECR : essai contrôlé randomisé ; S : semaine ; ES : effets secondaires

### SYNTHÈSE (Recommandation 5) - Dans les situations d'UCS réfractaire aux anti-H1 :

- La ciclosporine est l'immunosuppresseur le plus utilisé après échec d'une mono- ou bi-dose. La dose de ciclosporine était de 4 ou 5 mg/kg/jour en initiation, suivie d'une décroissance progressive rapide par paliers de 15 jours. La période d'étude maximale était de 6 mois. La ciclosporine était prescrite en adjonction d'un anti-H1 à dose conventionnelle ou à double dose. Les effets secondaires étaient fréquents (paresthésie, céphalées, troubles digestifs, hypertrichose, hypertension artérielle).

Le GT considère que la ciclosporine peut être utilisée dans le traitement de l'UCS réfractaire en adjonction aux anti-H1 (niveau de preuve B2).

- Le méthotrexate à la dose de 15 mg/semaine n'a pas montré de supériorité en adjonction à un anti-H1 (à doses variables) par rapport au placebo. Il ne peut être recommandé (niveau de preuve B1).

*\*Avis des experts : la plupart des experts utilisent la ciclosporine dans l'UCS de l'adulte et de l'enfant à partir de 12 ans, en cas de contre-indication ou en cas d'échec à l'omalizumab, en adjonction de 4 doses d'anti-H1.*

**- Aucune étude n'a porté sur l'utilisation d'autres immunosuppresseurs dans l'UCS (niveau de preuve D) : le GT ne les recommande donc pas.**

## VIII. L'OMALIZUMAB

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines. Il s'administre par voie sous-cutanée.

Les premières publications sur l'omalizumab remontent à 2001, et il a une AMM dans l'asthme depuis 2005, avec une extension pédiatrique en 2009.

Il a actuellement l'AMM dans l'UCS, en traitement additionnel des anti-H1, en cas de réponse insuffisante aux anti-H1 seuls, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Dans les études, les doses d'anti-H1 étaient variables de 1 à 4 fois la dose conventionnelle. Il n'y a pas de données précises sur le maintien ou l'arrêt des anti-H1 durant le traitement par omalizumab.

Dans les jours suivants l'initiation du traitement, une aggravation de l'urticaire a déjà été décrite.

Nous avons retenu 6 études décrivant l'efficacité de l'omalizumab. Toutes ont inclus des sujets ayant une UCS résistant à une dose conventionnelle (AMM) ou à des doses multiples d'anti-H1 (durée antérieure de traitement non précisée), chez lesquels la prise antérieure d'immunosuppresseurs n'est pas mentionnée. Toutes comparaient l'omalizumab à un placebo. Les doses utilisées étaient 75mg, 150 mg, 300 mg ou 600 mg/2 ou 4 semaines.

Références/Acronyme de l'étude/Registre	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critère primaire de jugement	Résultats	Effets indésirables sévères (EIS)	Participation industrielle
Saini, et al. J Allergy Clin Immunol 2011 MYSTIQUE NCT 00130234	N=90 (à partir de 12 ans, n=5 < 18 ans)  UCS modérées à sévères UAS7>12  68% femmes ≈ 40,8 ans	Anti-H1 simple dose	ECR groupe parallèle double aveugle multicentrique (26) 4 groupes : - 75mg (n=23) - 300mg (n=25), - 600mg (n=21) - Placebo (n=21). 1 dose unique en SC  Rescue possible : anti-H1 (25 mg diphenhydramine, x3/j au maximum si USA x2/j au maximum si Allemagne)	UAS7 à S4  Durée de suivi après traitement : 12 semaines	Amélioration à S4 : 75mg : NS (p=0,14) 300mg : p<0,001 600mg : p=0,02	S4 : céphalées, infections respiratoires, dysménorrhées, rhinopharyngite.  Omalizumab : 75mg : 8/23 (34,8%) 300mg : 12/25 (48%) 600mg : 10/21 (47,6%) Placebo : 10/21 (47.6%)	Oui
Maurer, et al. J Allergy Clin Immunol 2011 X-CUISITE NCT 00481676	N=49 (à partir de 18 ans) UCS avec IgE anti-TPO modérées à sévères UAS 7 > 10  77,5% femmes ≈ 40 ans	Anti-H1 Pré-inclusion : loratadine + clemastine en rescue	ECR groupe parallèle double aveugle multicentrique (16) 2 groupes : - Dose de 75mg à 375mg (fonction du poids et de la concentration d'IgE totales) (n=27), - Placebo (n=22)  En SC/2 sem ou /4 sem pendant 24 sem  Rescue possible : anti-H1 (10mg loratadine et/ou 1mg clemastine)	UAS7 à S24 Effets indésirables  Durée de suivi après traitement : 24 semaines	Amélioration à S24 : 17,8 vs 7,9, p=0,0089	Incidence EIS : 22/27 (81,5%) vs 19/22 (86,4%)  Diarrhées, rhinopharyngite, céphalées,	Oui
Maurer, et al. N Engl J Med 2013 ASTERIA II NCT 01292473	N=466 (à partir de 12 ans, n=10 < 18 ans) UCS modérées à sévères  77,8% femmes ≈ 42,5 ans	Anti-H1	ECR groupe parallèle double aveugle multicentrique (international) 4 groupes : -75mg SC/4 sem jusqu'à 12s (n=82) -150mg SC/4 sem jusqu'à 3 doses (n=82) -300mg SC/4 sem jusqu'à 3	ISS hebdomadaire à S12  Durée de suivi après traitement : 16 semaines	ISS à S12 : 75mg : -5,9±6,5 (p=0,46) 150mg : -8,1±6,4 (p=0,001) 300mg : -9,8±6,0 (p<0,001) vs pbo : -5,1±5,6	Incidence EIS : Omalizumab : 75mg: 4/76 (5%) 150mg : 5/88 (6%) 300mg : 6/79 (8%) Placebo : 7/79 (9%)	Oui

Références/Acronyme de l'étude/Registre	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critère primaire de jugement	Résultats	Effets indésirables sévères (EIS)	Participation industrielle
			<p>doses (n=79) -Placebo 1 SC toutes les 4 semaines pendant 12 semaines (n=79)</p> <p>Maintien du traitement antérieur (anti-H1) Pendant le suivi, possibilité d'un autre anti-H1 Rescue possible : anti-H1 (25 mg diphenhydramine x3/j au maximum)</p>				
<p>Kaplan, et al. J Allergy Clin Immunol 2013 GLACIAL NCT 01264939</p>	<p>N=335 (à partir de 12 ans) UCS résistant à anti-H1 (jusqu'à dose x4)+anti-H2 ou anti-H1+LTRA ou anti-H1+anti-H2+LTRA UAS 7 &gt; 16</p> <p>71,9% femmes 41,3 ans</p>	<p>Anti-H1 (x1 jusqu'à x4) + anti-H2 = 55,5%. Anti-H1 (x1 jusqu'à x4) + anti-H2 + LTRA = 26,6%</p>	<p>ECR groupe parallèle double aveugle multicentrique international 2 groupes : 300mg SC/4 sem (n=252) vs placebo (n=83) pendant 24 semaines</p> <p>Maintien du traitement antérieur (anti-H1+anti-H2, ou anti-H1+LTRA, ou anti-H1+anti-H2+LTRA) Rescue possible : anti-H1 (25 mg diphenhydramine x3/j au maximum)</p>	<p>ISS hebdomadaire à S12 et S24 Effets indésirables</p> <p>Durée de suivi après traitement : 16 semaines</p>	<p>ISS à S12 : -8,6 CI 95 [-9,30 à -7,8] vs -4,0 CI 95 [-5,3 à -2,7], p&lt;0,001</p>	<p>Arrêt pour EIS : 4,8% vs 7,1% Incidence EIS : 65,1% vs 63,9% Infections respiratoires, affections dermatologiques, troubles digestifs, céphalées</p>	Oui
<p>Saini, et al. J Invest Dermatol 2014 ASTERIA I NCT 01287117</p>	<p>N=319 (à partir de 12 ans) UCS modérées à sévères</p> <p>68% femmes ≈ 40 ans</p>	<p>Anti-H1 dose non précisée</p>	<p>ECR groupe parallèle double aveugle multicentrique (53) 4 groupes : -75mg/4sem (n=77) -150mg/4sem (n=80) -300mg/4sem (n=81) -placebo (n=80). pendant 24 semaines</p> <p>Maintien du traitement antérieur (anti-H1). Pendant</p>	<p>ISS hebdomadaire à S12</p> <p>Durée de suivi après traitement : 16 semaines</p>	<p>Amélioration ISS à S12 : 75mg : -2,96 CI 95 [-4,71 à -1,21] p=0,0010 150mg : -2,95 CI 95 [-4,72 à -1,18] p=0,0012 300mg : -5,80 CI 95 [-7,49 à -4,10] p&lt;0,0001</p> <p>300mg : UAS7 p&lt;0,0001</p>	<p>Sur durée de 24s: <u>Omalizumab</u> : 75mg : 2/78 (2,9%) 150mg : 3/80 (3,4%) 300mg : 0/81 <u>Placebo</u> : 4/80 (5.0%)</p>	Oui

Références/Acronyme de l'étude/Registre	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critère primaire de jugement	Résultats	Effets indésirables sévères (EIS)	Participation industrielle
			le suivi, possibilité d'un autre anti-H1. Rescue possible : anti-H1 (25 mg diphenhydramine, x3/j au maximum)				
Staubach, et al. Allergy 2016 X-Act NCT 01723072	N=91 (à partir de 18 ans) UCS avec angio-œdème UAS7 > 14 CUQ2oL > 30  69,2% femmes 42,9 ans	Anti-H1x2 à anti-H1x4	ECR groupe parallèle double aveugle multicentrique (24) 2 groupes 300mg/4 sem durant 24 sem (n=35) vs placebo (n=33).  Maintien du traitement antérieur anti-H1(x2 jusqu'à x4) Rescue possible : anti-H1 (clemastinex3/j, maximum 3j/sem) et 15mg betamethasone si angio-œdème sévère	CU-Q2oL à S28  Durée de suivi après traitement : 8 semaines	Amélioration à S28 du CU-Q2OL (p<0.001) ; Angio-œdème/3	<u>Omalizumab</u> : EIS n=4 (9.1%) injection corticoïdes n=7 (15.9%) Placebo : EIS n=2 (4.3%) injection corticoïdes n=17 (36.2%)  Récurrence à 57/63 jours après arrêt omalizumab et < 5 jours pour le placebo	Oui

EIS : effets indésirables sévères ; ECR : essai contrôlé randomisé ; UAS : urticarial activity score ; CU-Q2oL : chronic urticaria quality of life questionnaire ; LTRA : antagoniste du récepteur aux leucotriènes ; SC : voie sous-cutanée ; ISS : itch severity score ; NS : non significative

**SYNTHÈSE (Recommandation 6) - En adjonction d'anti-H1, l'omalizumab est plus efficace qu'un placebo chez les patients adultes atteints d'UCS ayant une réponse insuffisante aux anti-H1 à doses variables (niveau de preuve A).**

La dose d'AMM d'omalizumab est de 300 mg/4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés dans les essais, sont les infections respiratoires, les céphalées et les diarrhées. Il n'y a pas de données de suivi à long terme pour l'efficacité. Concernant la tolérance, il n'y a pas de données à long terme dans l'UCS, mais des données à plus forte posologie sont disponibles dans la population asthmatique.

Il n'existe aucun essai comparant l'omalizumab à un immunosuppresseur (dont la ciclosporine) et il n'est mentionné dans aucun essai sur l'omalizumab que les patients inclus avaient préalablement reçu un immunosuppresseur. Il n'existe pas de preuve de supériorité de l'omalizumab sur la ciclosporine, mais les essais ayant utilisé l'omalizumab sont d'effectifs plus larges et de meilleure qualité. Le GT considère qu'en l'absence de données comparatives entre omalizumab et ciclosporine, les deux peuvent être prescrits dans le traitement de l'UCS réfractaire, en adjonction des anti-H1.

*\*Avis des experts : 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.*

Il n'y a pas de données dans la littérature permettant de définir le délai entre l'échec des anti-H1 et l'initiation de l'omalizumab.

*\*Avis des experts : ce délai varie, selon les experts, entre 1 mois et 6 mois.*

## **IX. LES AUTRES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES**

Nous avons sélectionné 6 ECR, regroupant au total 289 patients ayant une UCS. Il y avait un ECR pour chacun des traitements suivants : photothérapie, hydroxychloroquine, dapsons, sulfasalazine, vitamine D, miltefosine, le plus souvent utilisés en *add-on*. L'effectif dans ces études était faible (< 100 patients pour chacune). A noter que la colchicine, parfois décrite dans des cas cliniques, n'a pas fait l'objet d'ECR. Dans les études :

- La photothérapie, notamment les NB-UVB, étaient plus efficaces après 90 jours de traitement que la PUVAthérapie dans un ECR ouvert de faible effectif.
- L'hydroxychloroquine 400 mg/jour, en traitement sur 3 mois, améliorait les signes d'UCS et la qualité de vie ; le profil sécuritaire apparaissait sur un nombre très limité de patients.

- La supplémentation en vitamine D à la dose de 4000 UI/jour en ajout du traitement habituel de l'UCS, quel que soit le taux en vitamine D initial, avait un effet positif après 6 semaines, mais ne permettait pas de diminuer les traitements associés.
- L'ajout de sulfasalazine au traitement anti-H1 simple dose était efficace sur le prurit après 16 semaines, mais aucune donnée de tolérance n'est mentionnée.
- La dapsons à la dose de 100 mg/j semblait bénéfique sur l'UCS résistante dans une étude incluant un très faible échantillon de patients (n=22).
- La miltefosine 150 mg/jour ne semble pas avoir d'intérêt dans l'UCS.

Références	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critères de jugement	Résultats	Effets secondaires	Participation industrielle
Magerl, et al. J Eur Acad Dermatol Venerol 2015 Poster	73	Anti-H1 simple dose	ECR 2 groupes : miltefosine 150mg/j (n=47) vs placebo (n=26)	UAS7 à S4  DLQI CU-2QoL	Pas de différence significative entre les 2 groupes sur les 3 critères UAS7 : 6,3 vs 3,5, p=0,07	n=44 (88%) : ballonnements, nausées, vomissements n=5 (10%), troubles digestifs sévères	Non
Boonpiyathad, et al. JACI 2013	39	NP	ECR 2 groupes : hydroxychloroquine 400mg (n=19) vs placebo (n=20)	USS à S12  DLQI	Amélioration significative de l'USS dans le groupe hydroxychloroquine (29,5±19,7 vs 4,9±6,3, p<0.001) et du DLQI (p=0,003)	n=5/19 groupe hydroxychloroquine : céphalées (n=1) et peau noircie (n=4)	Non
Bishnoi, et al. Br J Dermatol 2017	50	Anti-H1 monodose à quadruple dose, corticoïdes, montelukast, methotrexate	ECR simple aveugle avec 2 groupes, en add on (+ lévocétirizine double dose, 10 mg/j) : PUVAthérapie (n=25) vs NB-UVB thérapie (n=25)	UAS7 à J90	Amélioration des 2 groupes par rapport à baseline et amélioration significative de la NB-UVB vs PUVA (61.4% vs 70.9%, p<0.0001)	PUVA : nausées (n=6), xérose (n=13), melasma (n=2)  NB-UVB : xérose (n=12), melasma (n=3)	Non
Rorie, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2014	42	NP	ECR double aveugle 2 groupes : vitamine D faible dose (600UI/jour) vs forte dose (4000UI/jour) en add on avec anti-H1 simple à multiple dose +/- anti-H2 +/- antileucotriènes	USS	Pas de différence significative entre les 2 groupes  40% de diminution de l'USS score (p=0.009) de S0 à S12 dans le groupe vitamine D forte dose	Non	Non
Nsouli, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2014 Poster	60	Cétirizine 10mg/j	ECR double aveugle add-on 2 groupes : cétirizine 10mg/j vs cétirizine 10mg/j + sulfasalazine 30 à 50 mg/kg/j	Échelle de prurit à S16	Amélioration significative du prurit dans le groupe sulfasalazine (peu de données)	NP	NP

Références	Participants	Traitements antérieurs	Méthodologie	Critères de jugement	Résultats	Effets secondaires	Participation industrielle
Morgan, et al. JACI 2014	22	Anti-H1 simple, à quadruple dose, montelukast, corticoïdes, méthotrexate, azathioprine, colchicine, anti-H2, herbes chinoises, thyroxine	ECR double aveugle cross-over add-on 2 groupes : placebo puis dapsonsone 100mg/j vs dapsonsone 100mg/j puis placebo (périodes de 6 semaines)	Score de prurit (WIS) + score de lésions (WHS)	Amélioration significative du groupe dapsonsone sur le WIS (p<0,001) et le WHS (p<0,01) durant la première période, pas de différence significative à la seconde période	Nausées (n=2), candidose vaginale (n=1), neuropathie (n=1)	NP

NP : non précisé ; ECR : essai contrôlé randomisé ; UAS : urticarial activity score ; DLQI : dermatology quality of life index ; WIS : weekly itch score ; WHS : weekly hive score ; USS : urticaria severity score

**SYNTHÈSE (Recommandation 7) – Le GT considère que les données de la littérature ne permettent pas de recommander, dans l’UCS, l’utilisation de l’hydroxychloroquine, la dapsonsone, la sulfasalazine, la vitamine D en supplémentation, la miltefosine et la photothérapie NB-UVB (niveau de preuve C).**

*\*Avis des experts : ils ne les utilisent pas dans leur pratique.*

## X. LES RÉGIMES ALIMENTAIRES

Nous avons recensé 21 études, toutes de faible niveau de preuve, incluant au total 1 734 patients [Cornillier, 2018].

Une limite majeure a été la description de la population étudiée dans ces études. Bien qu’ils aient tous été définis comme des patients ayant une UCS, il semble que dans certains papiers, les sujets inclus avaient en fait une urticaire aiguë de cause allergique alimentaire, avec des poussées successives lors de chaque prise alimentaire.

Parmi les 1 734 patients, 1 671 ont reçu un régime d’éviction alimentaire systématique : régime sans pseudo-allergènes (1 555 patients), régime pauvre en histamine (223 patients), régime sans produits de la mer (47 patients), régime sans gluten (3 patients, tous atteints de maladie cœliaque). Au total, une rémission complète après le régime (suivi sur des durées très variables) a été observée dans 5,1% des cas, et une amélioration partielle dans 37,5% des cas. Respectivement, les taux de rémissions complète et partielle étaient de 4,8% et 37,0% pour les régimes sans pseudo-allergènes ; de 11,7% et 43,9% pour les régimes pauvres en histamine ; de 10,6% et 4,3% pour les régimes sans produits de la mer. Il n’y avait pas de données d’observance des régimes. Certains de ces patients étaient traités par anti-H1 en association.

La description des régimes sans pseudo-allergènes et pauvre en histamine rapportés dans les études figure en Annexe 6.

Certains patients identifiés, dans ces études, ne suivaient pas un régime systématique mais un régime personnalisé (n=63 patients). Cliniquement, ils mentionnaient être intolérants à certains aliments. Le taux de rémission complète était de 74,6% lors de l'éviction du produit identifié. Il ne s'agit ici vraisemblablement pas d'UCS, même s'ils ont été définis comme tels dans les études, mais de poussées d'urticaire aiguë allergique.

	Maladies associées (%)	Patients (N/total)	Durée du régime (semaines)	Tests allergologiques (%)	Amélioration après régime (%)	Méthodologie	Récidive après reprise d'une alimentation normale (N/total, %)
<b>Régimes sans gluten</b>							
<b>Candelli, 2004</b>	Maladie cœliaque	1/1	12	(-) (0)	100	—	—
<b>Scala, 1999</b>	Maladie cœliaque, rhinite allergique	1/1	12	(-) (0)	100	—	—
<b>Mingomataj, 2011</b>	Intolérance aux AINS	1/1v	—	Alpha gliadine (+)	100	Pas de contrôle, pas d'aveugle	1/1 (100)
<b>Régimes sans produits de la mer crus ou marinés</b>							
<b>Dashner, 2013</b>	Atopie (79)	38/38	21	Anisakis simplex (+) 16/38 (42)	Pas d'effet positif	—	—
<b>Gracia-Bara, 2000</b>	Aucun	9/17	24 to 64	Anisakis simplex (+) 9/9 (100)	RC (55) RP (22) Perdu de vue (22)	Pas de contrôle, pas d'aveugle	1/6 (16)
<b>Régimes sans pseudo-allergènes</b>							
<b>Siebenhaar, 2016</b>	—	157	3	—	RC (14,6) RP (31,2)	DBPC	66/157 (42)
<b>Akoglu, 2011</b>	Aucun	34/68	4	—	41,2	—	—
<b>Bunselmeyer, 2009</b>	Asthme (5,2) Rhinite allergique (9,8) Dermatite atopique (3,3)	104/153	5	Données non exploitables	RC (17,3) RP (51)	Pas de contrôle, pas d'aveugle	29/31 (93,6)
<b>Magerl, 2009</b>	—	140/140	3	—	RC (14,3) RP (13,5)	—	—
<b>Di Lorenzo, 2005</b>	—	838/838	4	0/402 (0)	31,5	ECR vs placebo	116/838 (13,8)
<b>Pigatto, 2000</b>	—	202/348	3	Données non exploitables	62,4	ECR vs placebo	15/75 (20)
<b>Ehlers, 1998</b>	—	16/16	3	0/16 (0)	RC (81) RP (19)	ECR vs placebo	5/6 (84)

	Maladies associées (%)	Patients (N/total)	Durée du régime (semaines)	Tests allergologiques (%)	Amélioration après régime (%)	Méthodologie	Récidive après reprise d'une alimentation normale (N/total, %)
<b>Zuberbier, 1995</b>	Atopie (10)	64/67	3	0/64 (0)	73,4	ECR vs placebo	9/64 (19)
<b>Régimes pauvres en histamine</b>							
<b>Siebenhaar, 2016</b>	—	157/157	3	—	RC (14,6) RP (31,2)	ECR vs placebo	66/157 (42)
<b>Wagner, 2016</b>	—	56/66	3	—	75	—	—
<b>Guida, 2000</b>	—	10-oct	3	0/10 (0)	RC (30) RP (70)	—	—
<b>Heffler, 2014</b>	Maladie cœliaque	1/1	2	Farine de sarrasin (+)	RC (100 après éviction de la farine de sarrasin)	Pas de contrôle, pas d'aveugle	1/1 (100)
<b>Asero, 2013</b>	Intolérance aux AINS	1/1	4	Pollen de bouleau et pêche (+)	RC (100 après éviction de la pêche)	Pas de contrôle, pas d'aveugle	1/1 (100)
<b>Hsu, 2012</b>	—	59/494	2	75/341 (22)	RC (73)	Pas de contrôle, pas d'aveugle	9/51 (18)
<b>Ozturk, 2005</b>	—	1/1	—	(-) (0)	RC (100 après éviction des tomates en conserve)	—	—
<b>Kanny, 2000</b>	Asthme	1/1	4	Farine de blé (+) et (-)	RC (100 après éviction de la farine de blé)	—	—

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ECR : essai contrôlé randomisé ; CR : rémission complète ; RP : rémission partielle

**SYNTHÈSE (Recommandation 8) – Le GT ne recommande pas de régime d'éviction alimentaire systématique dans l'UCS (niveau de preuve C). Si une intolérance clinique semble avoir été identifiée par le patient, il peut être proposé un régime d'éviction orienté vers l'aliment identifié pendant une période courte (environ 3 semaines), à titre de test thérapeutique.**

*\*Avis des experts : ils ne recommandent pas de régime systématique dans l'UCS.*

## XI. L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

À ce jour, aucune étude prospective n'a été publiée sur l'impact de l'éducation thérapeutique dans l'UCS. Certains experts pratiquent l'éducation thérapeutique dans l'UCS [Hacard, 2018].

## XII. LES APPROCHES PSYCHOTHÉRAPEUTIQUES

Deux études ont étudié l'impact d'une approche psychothérapeutique comme traitement de l'UCS de l'adulte.

	Participants	Intervention	Traitements antérieurs	Méthode	Critères de jugement	Résultats	EIAS
Lindsay, et al. 2015 Clin Transl Allergy	N=4 UCS sévère ¾	Traitement par approche holistique (whole person treatment approach WPTA)	Anti-H1 4 doses ou fexofenadine à 180 mg par jour	Étude observationnelle monocentrique Etude de preuve de concept	UAS7 Fait au début et à la fin (10 semaines)	3 sur 4	0
Tole, et al. 2011 J Allergy Clin Immunol	N=4	Intervention comportementale basée sur l'acceptation du stress	NP	Étude observationnelle monocentrique	UAS7 Fait au début et à la fin (6 semaines)	2 sur 4 2 perdus de vue	0

NP : non précisé ; UCS : urticaire chronique spontanée ; UAS : urticarial activity score

**SYNTHÈSE (Recommandation 9) – Le GT considère qu'il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour recommander ces traitements à titre systématique dans l'UCS (niveau de preuve D).**

### **XIII. LES TRAITEMENTS CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 12 ANS**

Nous avons recensé 322 cas publiés d'enfants de moins de 12 ans ayant une UCS traitée par anti-H1, ciclosporine, omalizumab, montelukast ou cefuroxime [Cornillier, 2018]. Au total, 230 enfants ont reçu un anti-H1 sur une période de 6 à 8 semaines : 145 (63,0%) ont été en rémission complète et 48 (20,9%) en rémission partielle à la fin de la période de traitement.

Il y avait un seul ECR parmi les publications. Il a inclus 199 enfants qui ont reçu une dose conventionnelle (AMM) de rupatadine (n=63), une dose conventionnelle de desloratadine (n=69) ou un placebo (n=67). Le critère de jugement principal était le pourcentage de changement du score UAS7. À 42 jours, l'efficacité des anti-H1 était supérieure au placebo (-30,3% placebo, -55,8% rupatadine, -48,4% desloratadine) (p< 0.001) : la rupatadine et la desloratadine ne différaient pas significativement.

Au total, 46 patients ont reçu une double, une triple ou une quadruple dose d'anti-H1, essentiellement la rupatadine et la desloratadine. Elles semblaient efficaces et étaient bien tolérées.

Dix-huit enfants ont été traités par ciclosporine, efficace dans tous les cas, avec une rémission complète survenant entre 2 jours et 3 mois ; 5 enfants ont été traités par omalizumab, efficace dans tous les cas (rémission complète dans 4 cas, partielle dans 1 cas), entre 1 jour et 20 mois (médiane de 7 jours), sans problème de tolérance majeur. Le Montelukast et la cefuroxime, en adjonction à un anti-H1, ont chacun été rapporté dans 1 cas.

Les anti-H1 ayant une AMM chez l'enfant de moins de 12 ans sont listés dans l'Annexe 8.

Référence (auteur, année)	Méthodologie de l'étude (financement)	Intervention	Population (N)	Co- intervention	Rémission	
					Complète (%)	Partielle (%)
Hui, 2016	Étude prospective observationnelle (pas de financement)	Anti-H1 de 2ème génération <sup>(a)</sup>	98	Aucune	Étape 1 (50) Étape 2 (35.7) Étape 3 (6.1) Étape 4 (5.3)	Aucune
Potter, 2015	ECR (financement industriel)	Randomisation: - Rupatadine (R) - Desloratadine (D) - Placebo (P)	199 Groupe R (63) Groupe D (69) Groupe P (67)	Aucune	Groupe R (60) Groupe D (54) Groupe P (36)	Groupe R (40) Groupe D (34) Groupe P (16)
Neverman, 2014	Étude prospective interventionnelle (pas de financement)	Ciclosporine 3 mg/kg/j	16	Aucune	100	0
Doshi, 2009	Cas clinique (non mentionné)	Ciclosporine 3 mg/kg/j	1 <sup>(b)</sup>	Hydroxyzine +/- prednisone	100	0
Giuliodori, 2009	Cas clinique (non mentionné)	Ciclosporine 4 mg/kg/j 2 mois puis 0,3 mg/kg/j tous les 2 mois pendant 1 an	1	Aucune	100	0
Netchiporouk, 2015	Série de cas (sponsorisée par FRSQ)	Omalizumab 150mg/mois ou 300mg/mois	3 <sup>(c)</sup>	Aucune	100	0
Asero, 2014	Cas clinique (pas de financement)	Omalizumab 300mg/mois	1	Aucune	100	0
Viswanathan, 2013	Cas clinique (non mentionné)	Omalizumab 300mg/mois	1 <sup>(d)</sup>	Aucune	0	100
Sanada, 2005	Étude prospective interventionnelle (non mentionné)	Montelukast 10 mg/j	1	Traitement habituel	0	100
Wieczorek, 2007	Cas clinique (non mentionné)	Cefuroxime + Desloratadine	1	Aucune	100	0

ECR : essai contrôlé randomisé ; FRSQ : Fond de Recherche du Québec

(a) Cétirizine, desloratadine, lévocétirizine, fexofenadine – posologie : étape 1 : < 10 kg: cétirizine = 2.5 mg, lévocétirizine = 1.25 mg, desloratadine = 1 mg, 10-19.99 kg: cétirizine = 5 mg,

lévocétirizine = 2.5 mg, desloratadine = 1.25 mg, 20-29.99 kg: cétirizine = 7.5 mg, lévocétirizine = 3.75 mg, desloratadine = 2.5 mg, > 30kg: cétirizine = 10 mg, lévocétirizine = 5 mg, desloratadine = 5 mg. Pour la fexofenadine : < 2 ans : 30 mg, 2-11 ans : 60 mg, > 12 ans : 120 mg. Toutes les doses sont doublées à S2, si les symptômes ne sont pas contrôlés (étape 2), puis sont triplées à S4 (étape 3), puis quadruplées à S6 (étape 4)

(b) 1 cas pédiatrique sur 7 patients, (c) 3 cas pédiatriques sur 4 patients, (d) 1 cas pédiatrique sur 19 patients

**SYNTHÈSE (Recommandation 10) - Dans cette population pédiatrique < 12 ans, plusieurs anti-H1 ont une AMM à la dose conventionnelle (Annexe 8). Le GT recommande l'utilisation d'un anti-H1 de deuxième génération à dose conventionnelle en première intention (niveau de preuve B1). En seconde intention, le GT recommande plutôt des doses multiples de rupatadine (mais elle n'est plus disponible en solution buvable, depuis 2018) ou de desloratadine, ces 2 anti-H1 ayant été étudiés à double, triple et quadruple dose, avec une « démonstration » d'efficacité et de bonne tolérance sur 46 patients (niveau de preuve B2). En cas d'échec des anti-H1 à quadruple dose, la ciclosporine est le traitement le plus fréquemment rapporté, avec seulement 18 cas publiés (niveau de preuve D).**

*\*Avis des experts : aucun consensus n'a été obtenu en cas d'UCS réfractaires aux anti-H1 chez l'enfant de moins de 12 ans.*

## XIV. DONNÉES DE LA PHARMACOVIGILANCE

### **Anti-H1 et risque cardiovasculaire (Annexe 8)**

Une augmentation du risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointe est documentée avec l'hydroxyzine, la mequitazine et la prométhazine pour les anti-H1 de 1<sup>ère</sup> génération et avec la mizolastine, l'ébastine et la bilastine pour ceux de seconde génération. Ce risque est dose-dépendant.

Ceci doit conduire à :

- ne pas dépasser la posologie maximale recommandée dans le RCP\* de ces médicaments,
- ne pas les prescrire aux patients porteurs d'un QT long congénital ou acquis ni aux patients à risque d'allongement du QT : pathologie cardiovasculaire, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), bradycardie, ...
- ne pas les associer aux médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptibles d'induire des torsades de pointes (certains neuroleptiques, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipaludéens, antibiotiques, antifongiques, méthadone ...cf référentiel interaction de l'ANSM <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuse>).
- ne pas les associer aux médicaments qui augmentent leur concentration.

### **Anti-H1 et grossesse**

La plupart des anti-H1 actuellement utilisés n'exposent pas à un risque démontré de malformations fœtales en cas de prescription au 1<sup>er</sup> trimestre. Cependant, les données disponibles sont encore insuffisantes pour exclure tout risque avec les produits les plus récents. Un risque d'hypospadias a été évoqué avec la loratadine, mais non confirmé par d'autres études.

Au 1<sup>er</sup> trimestre, un anti-H1 de 2<sup>ème</sup> génération qui bénéficie d'un recul d'utilisation important pendant la grossesse est à préférer (cétirizine, lévocétirizine, desloratadine en première intention, et en seconde intention la fexofénadine). Après le 1<sup>er</sup> trimestre, tous les anti-H1 non sédatifs et peu atropiniques (2<sup>ème</sup> génération) peuvent être utilisés.

Si un anti-H1 de 1<sup>ère</sup> génération est souhaité au 1<sup>er</sup> trimestre, la chlorphénamine, la dexchlorphéniramine, la phéniramine ou la prométhazine peuvent être prescrites, mais leur

utilisation est déconseillée en fin de grossesse, en raison du risque de sédation et de manifestations atropiniques néonatales (tachycardie, distension abdominale, iléus méconial...).

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) peut être consulté en ligne ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)) et les centres régionaux de pharmacovigilance peuvent être sollicités.

### **Anti-H1 et allaitement**

Les anti-H1 passent dans le lait maternel à des degrés variables. La plupart sont déconseillés pendant l'allaitement en raison du risque de sédation. Cependant, l'allaitement est possible avec la cétirizine, la lévocétirizine, la loratadine et la desloratadine, les données disponibles à ce jour étant en faveur d'un passage lacté faible. Il n'est pas recommandé d'arrêter ces anti-H1 en cas d'allaitement. L'objectif est d'atteindre la dose minimale efficace.

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) peut être consulté en ligne ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)) et les centres régionaux de pharmacovigilance peuvent être sollicités.

### **Anti-H1 et interactions médicamenteuses (Annexe 8)**

Les anti-H1 pour lesquels le risque d'allongement du QT est documenté (mizolastine, ébastine, bilastine, hydroxyzine, mequitazine et prométhazine) ne doivent pas être associés aux médicaments connus pour allonger le QT (certains neuroleptiques, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipaludéens, antibiotiques, antifongiques, méthadone ...cf RCP) ni aux médicaments inhibiteurs enzymatiques puissants (tels que certains macrolides, antifongiques azolés, anti-VIH,... cf RCP) qui augmentent leur concentration et majorent le risque de troubles du rythme.

La ciclosporine peut augmenter les concentrations de bilastine et de mizolastine.

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse rapportée avec la cétirizine, la lévocétirizine, la fexofénadine, la loratadine et la desloratadine.

### **Anti-H1 et sujets à risques**

En raison de leurs particularités pharmacocinétiques (en particulier leur élimination), la posologie de certains anti-H1 doit être diminuée en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique et chez le sujet âgé. Une posologie non adaptée à ces situations majore le risque d'effets indésirables dose-dépendants (en particulier neurologiques et cardiovasculaires).

**Sujet âgé :**

Pour les traitements chroniques, il est préférable de privilégier un anti-H1 peu anticholinergique (lévocétirizine, desloratadine) en raison du potentiel retentissement cognitif.

**Altération de la fonction rénale :**

- clairance < 80 ml/min (selon Cockcroft) : diminuer la posologie de cétirizine et lévocétirizine
- clairance < 60 ml/min (selon Cockcroft) : diminuer la posologie de desloratadine, bilastine, ébastine, rupatadine, fexofenadine et hydroxyzine.

**Altération de la fonction hépatique :**

Les posologies de lévocétirizine, loratadine, mizolastine, rupatadine et d'hydroxyzine doivent être diminuées.

 **Ciclosporine et grossesse** [Trojan, 2012 ; Doshi, 2009 ; Neverman, 2014]

Chez les femmes traitées par ciclosporine, l'incidence des malformations fœtales n'est pas différente de celle attendue dans la population générale (environ 4%). L'incidence élevée de la prématurité (40-60%), des petits poids de naissance (30-60%) et des pré-éclampsies (10 à 30%) observées dans les études chez les greffées, s'explique probablement par la pathologie maternelle plus que par la ciclosporine. En revanche, il semble exister un risque accru d'infections materno-fœtales. Des cas isolés de thrombopénie, de neutropénie et de lymphopénie néonatale sont rapportés, pouvant justifier une NFS dans les 1<sup>ers</sup> jours de vie chez le nouveau-né. Le suivi à plus long terme d'enfants exposés *in utero* n'a pas mis en évidence d'anomalies de la fonction rénale.

 **Ciclosporine et allaitement** [Trojan, 2012 ; Doshi, 2009 ; Neverman, 2014]

La ciclosporine passe dans le lait maternel, cependant la quantité de ciclosporine ingérée *via* le lait est faible et dose-dépendante. Pour une dose maternelle de 180 mg à 400 mg/j, elle représente moins de 5% de la posologie thérapeutique rapportée au poids et moins de

2% de la posologie pédiatrique immunosuppressive. L'allaitement peut être autorisé chez un nouveau-né à terme et bien portant si la posologie maternelle est faible. Dans les autres situations, la décision doit se faire au cas par cas.

#### **Ciclosporine et interactions** [Trojan, 2012 ; Doshi, 2009 ; Neverman, 2014]

De nombreux médicaments peuvent augmenter ou diminuer les concentrations de ciclosporine, généralement par inhibition ou induction des enzymes impliquées dans son métabolisme. De plus, la ciclosporine inhibe certains cytochromes et certains transporteurs, et peut augmenter les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments, en particulier de bilastine et de mizolastine.

Chez un patient traité par ciclosporine, l'ajout d'un nouveau médicament ou son arrêt doit conduire à vérifier tout risque d'interaction. La prudence est requise en cas d'utilisation de la ciclosporine avec d'autres médicaments néphrotoxiques (aminosides, ciprofloxacine, triméthoprime + sulfaméthoxazole, anti-inflammatoires non stéroïdiens,...) ce qui nécessite une surveillance étroite de la fonction rénale. Enfin, la consommation concomitante de pamplemousse ou de jus de pamplemousse augmente la concentration de ciclosporine.

#### **Omalizumab et interactions médicamenteuses**

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses, en dehors d'une réduction de l'efficacité des anti-helminthes.

#### **Omalizumab, grossesse et allaitement** [Namazy, 2015; Cuervo-Pardo, 2016]

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé. Cette immunoglobuline (IgG1 kappa) ne traverse pas le placenta pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, ce qui explique l'absence d'augmentation du risque malformatif observé dans les études en cas de traitement au 1<sup>er</sup> trimestre. En revanche, comme les autres sous-classes d'IgG, il existe un passage transplacentaire actif à partir de 20 semaines de grossesse, qui augmente jusqu'à l'accouchement. Ce passage important aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres peut se traduire par une concentration fœtale et néonatale élevée, qui pourrait retentir sur la quantité circulante d'IgE fœtales et néonatales. En dehors de rares cas de thrombopénie recensés, il n'existe

pas d'étude ayant évalué le risque de répercussions néonatales et à distance de la naissance. Dans cette pathologie, l'omalizumab doit être évité pendant la grossesse, et sa longue demi-vie d'élimination (26 jours) conduit à recommander de le stopper avant la conception.

En l'absence de données sur les risques liés à l'allaitement, nous ne pouvons ni recommander ni contre-indiquer l'omalizumab à ce jour.

## **XV. IMPLICATIONS POUR LA RECHERCHE**

Ce travail associant une revue de la littérature d'une part, l'interrogation d'experts d'autre part, a permis d'identifier les traitements de l'UCS sur lesquels des désaccords ou des interrogations fortes persistent. Des essais thérapeutiques semblent prioritaires sur les axes suivants :

- Comparaison entre des immunosuppresseurs, en particulier la ciclosporine et l'omalizumab dans l'UCS résistant aux anti-H1 à doses multiples (essais face à face)
- Intérêt des corticoïdes per os dans l'UCS
- Intérêt des approches psychothérapeutiques systématiques
- Intérêt d'études randomisées contrôlées chez l'enfant de moins de 12 ans.

## **XVI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- ANAES, SFD. Conférence de consensus sur la prise en charge de l'urticaire chronique (2003)
- Asero R. Chronic urticaria caused by allergy to peach lipid transfer protein. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:208-9.
- Asero R. Hypersensitivity to lipid transfer protein is frequently associated with chronic urticarial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:19-21.

- Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A Review of International Recommendations for the Diagnosis and Management of Chronic Urticaria. *Acta Derm Venereol* 2017;97:149-158.
- Bishnoi A, Parsad D, Vinay K, Kumaran MS. Phototherapy using narrowband ultraviolet B and psoralen plus ultraviolet A is beneficial in steroid-dependent antihistamine-refractory chronic urticaria: a randomized, prospective observer-blinded comparative study. *Br J Dermatol* 2017;176:62-70.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Berstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema : consensus report from Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-16.
- Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, Pham BN, Maruani A. Chronic spontaneous urticaria in children - a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29 :303-10.
- Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, Jegou MH, d'Acremont G, Pham BN, Chosidow O, Maruani A. Effect of diet in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2019;99:127-32.
- Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD008596.
- Giménez-Arnau A, Ferrer M, Bartra J, Jáuregui I, Labrador-Horrillo M, Frutos JO, Silvestre JF, Sastre J, Velasco M, Valero A. Management of chronic spontaneous urticaria in routine clinical practice: A Delphi-method questionnaire among specialists to test agreement with current European guidelines statements. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45:134-44.
- Giménez-Arnau A, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29 Suppl 3:3-11.
- Hacard F, Martin C, Verdu V, Montagnon A, Augey F, Braire-Bourrel M, et al. Therapeutic patient education improves knowledge and skills for patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol* 2018;28:823-7.

- Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cétirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:803-4.
- Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:218.
- Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 212-9.
- Le Fourn E, Giraudeau B, Chosidow O, Doutre MS, Lorette G. Study design and quality of reporting of randomized controlled trials of chronic idiopathic or autoimmune urticaria: review. *PLoS One* 2013;8:e70717.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. 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.
- Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:16-32.
- Monneret-Vautrin DA. Urticaires chroniques d'origine alimentaire. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:1S35-42.
- Okubo Y, Shigoka Y, Yamazaki M, Tsuboi R. Double dose of cétirizine hydrochloride is effective for patients with urticaria resistant: a prospective, randomized, non-blinded, comparative clinical study and assessment of quality of life. *J Dermatolog Treat* 2013;24:153-60.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007;37:631-50.
- Shalom G, Magen E, Babaev M, Tiosano S, Vardy DA, Linder D, Horev A, Saadia A, Comaneshter D, Agmon-Levin N, Cohen AD. Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:276-281.

- Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD006137.
- Vas K, Altmayer A, Mihályi L, Garaczi E, Kinyó Á, Jakobicz E, Husz S, Kemény L, Bata-Csörgő Z. Successful Treatment of Autoimmune Urticaria with Low-Dose Prednisolone Therapy Administered for a Few Months: A Case Series of 42 Patients. *Dermatology* 2017;233:419-24.
- Yeung H, Swerlick RA. Evidence on pseudoallergen-free diet for chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:e181.
- Zbiciak-Nylec M, Wcisło-Dziadecka D, Kasprzyk M, Kulig A, Laszczak J, Noworyta M, Adamus S, Brzezińska-Wcisło L, Rogala B, Brzoza Z. Overweight and obesity may play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2018;43:525-8.
- Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484-7.
- Zuberbier T, Münzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, Henz BM. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324-7.
- Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995;75:147-9.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticarial: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:689-73.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindsley-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. EEACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria : the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:1427-43.

**Références pour les données de pharmacovigilance**

- **Anti-H1**

- Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther* 2017;178:148-56.
- Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo A, Mullol J, Sastre J, Valero A. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17 Suppl 2:41-52.
- Bartra J, Valero AL, del Cuvillo A, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, Mullol J, Sastre J. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16 Suppl 1:29-36.
- Dávila I, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Jáuregui I, Montoro J, Mullol J, Valero AL. Effect of H1 antihistamines upon the cardiovascular system. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16 Suppl 1:13-23.
- Yap YG, Camm AJ. Potential cardiac toxicity of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:389-419.
- Del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, Sastre J, Valero AL. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16 Suppl 1:3-12.
- Hansen J, Klimek L, Hörmann K. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging* 2005;22:289-96.
- DuBuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 1999;21:281-95.
- Paakkari I. Cardiotoxicity of new antihistamines and cisapride. *Toxicol Lett* 2002;127:279-84.
- Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:775-88.

- Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017;40:121-32.
- **Omalizumab**
  - Namazy J, Cabana Md, Scheuerle Ae. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allerg Clin Immunol* 2015;135:407-12.
  - Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48:145-6.
- **Ciclosporine**
  - Trojan TD, Khan DA. Calcineurin inhibitors in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:412-20.
  - Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-13.
  - Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol* 2014;2:434-8.
- **Généralités**
  - Holm JG, Ivyanskiy I, Thomsen SF. Use of non-biologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatolog Treat* 2017;29:80-97.
  - Seth S, Khan DA. The comparative safety of multiple alternative agents in refractory chronic urticaria patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017;5:165-70.
  - Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:617-33.
  - Briggs, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 9th edition, 2011.

- Schaefer, C., Peters, P.W.J, Miller, R.K. Drugs during pregnancy and lactation. 2<sup>nd</sup> edition, 2007.
- Jonville-Béra A-P, Vial T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque Elsevier Masson 2012.
- Drugs and Lactation Database (LactMed) <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement, Guide thérapeutique, CHU Sainte Justine, Université de Montréal 2e édition. 2013.
- Résumé des Caractéristiques des Produits : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses>

# **ANNEXES**

## ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL

<b>Groupe de travail</b>			
<b><i>Nom, prénom</i></b>	<b><i>Discipline</i></b>	<b><i>Type d'activité</i></b>	<b><i>Ville</i></b>
D'ACREMONT, Gwenaëlle	Pédiatrie	Libérale	Paris 9 <sup>ème</sup>
GIRAUDEAU, Bruno	Méthodologie, Biostatistiques	Hospitalo- universitaire	Tours
HACARD, Florence	Allergologie, Dermatologie	Hospitalière	Lyon
JEGOU, Marie-Hélène	Dermatologie	Libérale	Blanquefort
JONVILLE-BERA, Annie-Pierre	Pharmacologie	Hospitalière	Tours
MARUANI, Annabel*	Dermatologie	Hospitalo- universitaire	Tours
MUNCK, Stéphane	Médecine générale	Universitaire et libérale	Nice
PHAM, Bach-Nga	Immunologie	Hospitalo- universitaire	Reims

*\*Présidente du groupe de travail*

## ANNEXE 2. GROUPE D'EXPERTS CONSULTÉS

<b>Experts consultés</b>	
<b><i>Nom, prénom</i></b>	<b><i>Ville</i></b>
BERNIER, Claire	Nantes
DOUTRE, Marie-Sylvie	Bordeaux
GABISON, Germaine	Créteil
MARTIN, Ludovic	Angers
MATHELIER-FUSADE, Pascale	Paris
NOSBAUM, Audrey	Lyon
SORIA, Angèle	Paris-Tenon
STAUMONT-SALLÉ, Delphine	Lille

### ANNEXE 3. GROUPE DE RELECTURE

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Titre</b>	<b>Ville</b>
AMSLER	Emmanuelle	Dermatologue allergologue	Paris
AUGEY	Frédéric	Dermatologue hospitalier	Lyon
AVENEL	Martine	Dermatologue hospitalière	Angers
BARBAROT	Sébastien	Dermatologue hospitalier	Nantes
BERARD	Frédéric	Immunologiste allergologue hospitalier	Lyon
BERNIER	Jean-Sébastien	Allergologue libéral/hospitalier	Lyon
BEYLOT-BARRY	Marie	Dermatologue hospitalo-universitaire	Bordeaux
BOCCON-GIBOD	Isabelle	Immunologiste	Grenoble
BOURRAIN	Jean-Luc	Dermatologue hospitalière	Montpellier
CHINAZZO	Marie	Pédiatre hospitalière	Tours
CORGIBET	Florence	Dermatologue libérale	Dijon
DEBORD-PEGUET	Sophie	Anesthésiste-réanimateur	Lyon
DE W...	Vé...	Patiente	
DU THANH	Aurélie	Dermatologue allergologue hospitalo-universitaire	Montpellier
GAZANIOL	Jérôme	Président AFSAM	
GEL...	Ja...	Patiente	
GUILLOT	Bernard	Dermatologue hospitalo-universitaire	Montpellier
HAU	Isabelle	Pédiatre hospitalière	Créteil
HUYNH	Vinh An	Pneumologue allergologue	Annecy
JAMIL	Jamila	Médecin généraliste libérale	Gennevilliers-Villeneuve la Garenne
JOLY	Pascal	Dermatologue hospitalo-universitaire	Rouen
LEBRUN-VIGNES	Bénédicte	Dermatologue et pharmacologue hospitalière	Paris
LEVESQUE	Hervé	Dermatologue hospitalier, médecin interniste	Rouen
LIN...	Is...	Patiente	
LORIER-ROY	Elisabeth	Dermatologue libérale	Paris
MACHET	Pauline	Pédiatre allergologue	Tours
MAR...	Co...	Patiente	

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Titre</b>	<b>Ville</b>
MILPIED	Brigitte	Dermatologue hospitalière	Bordeaux
MORICE	Cécile	Dermatologue hospitalière	Caen
PEPIN	Eve	Dermatologue libérale	Villepreux
ROGUEDAS	Anne-Marie	Dermatologue allergologue libérale/hospitalière	Brest
SAMIMI	Mahtab	Dermatologue hospitalo-universitaire	Tours
SARRE	Marie-Elodie	Dermatologue allergologue	Nantes
TETARD	Florence	Dermatologue hospitalière	Rouen

AFSAM : Association Française Syndrome Activation Mastocytaire urticaire chronique spontanée

## ANNEXE 4. SÉLECTION DES ARTICLES

### UCS et antihistaminiques (anti-H1 et anti-H2)

Base bibliographique utilisée : MEDLINE, EMBASE

Langue : anglais, français

Date limite : 2012/2017

Nombre de références : **76**

- ***Anti-H1 : 4 études sélectionnées (dont 1 abstract), depuis la revue Cochrane [Sharma M, et al. 2014]***
- ***Anti-H2 : 2 études sélectionnées, dont 1 en doublon avec montelukast, depuis la revue Cochrane [Fedozowicz Z, et al. 2012]***

### UCS et traitements médicamenteux hors antihistaminiques

Base bibliographique utilisée : MEDLINE, EMBASE

Langue : anglais, français

Date limite : 2000-03/2017

Nombre de références : **105**

- ***Montelukast : 3 études sélectionnées, dont 1 en doublon avec anti-H2 et 1 abstract***
- ***Ciclosporine : 4 études sélectionnées***
- ***Méthotrexate : 2 études sélectionnées (abstracts)***
- ***Omalizumab : 6 études sélectionnées***
- ***Miltefosine : 1 étude sélectionnée***
- ***Dapsone : 1 étude sélectionnée***
- ***Sulfasalazine : 1 étude sélectionnée (abstract)***
- ***Vitamine D : 1 étude sélectionnée***

- **Photothérapie : 1 étude sélectionnée**
- **Hydroxychloroquine : 1 étude sélectionnée (abstract)**

### UCS et régimes alimentaires

Base bibliographique utilisée : MEDLINE, EMBASE

Langue : français, anglais, espagnol, allemand

Date limite : 1995-07/2016

Nombre de références : **273**

Équations de recherche :

MESH.EXACT("Urticaria") OR MJEMB.EXACT("chronic urticaria") OR TI(chronic spontaneous urticaria) OR AB(chronic spontaneous urticaria) AND (MESH.EXACT("Diet, Carbohydrate-Restricted") OR MESH.EXACT("Diet, Protein-Restricted") OR MESH.EXACT("Diet, Vegan") OR MESH.EXACT("Diet") OR MESH.EXACT("Diet, Vegetarian") OR MESH.EXACT("Diet Fads") OR MESH.EXACT("Diet, Macrobiotic") OR MESH.EXACT("Diet, Atherogenic") OR MESH.EXACT("Diet, Mediterranean") OR MESH.EXACT("Diet, Gluten-Free") OR MESH.EXACT("Diet, High-Fat") OR MESH.EXACT("Diet, Fat-Restricted") OR MESH.EXACT("Diet, Diabetic") OR MESH.EXACT("Diet, Cariogenic") OR MESH.EXACT("Diet, Reducing") OR MJEMB.EXACT("artificial diet") OR MJEMB.EXACT("elemental diet") OR MJEMB.EXACT("vegetarian diet") OR MJEMB.EXACT("raw food diet") OR MJEMB.EXACT("Mediterranean diet") OR MJEMB.EXACT("high fiber diet") OR MJEMB.EXACT("low calory diet") OR MJEMB.EXACT("gluten free diet") OR MJEMB.EXACT("Western diet") OR MJEMB.EXACT("cariogenic diet") OR MJEMB.EXACT("lipid diet") OR MJEMB.EXACT("macrobiotic diet") OR MJEMB.EXACT("low carbohydrate diet") OR MJEMB.EXACT("carbohydrate diet") OR MJEMB.EXACT("protein diet") OR MJEMB.EXACT("diet") OR MJEMB.EXACT("glycemic load") OR MJEMB.EXACT("fat content") OR MJEMB.EXACT("carbon source") OR MJEMB.EXACT("glycemic index") OR MJEMB.EXACT("nutrition") OR MESH.EXACT("Diet, Food, and Nutrition") OR MESH.EXACT("Nutritional Physiological Phenomena") OR TI(nutrition) OR TI(diet) OR MESH.EXACT("Food Hypersensitivity") OR TI(food intolerance) OR AB(food intolerance))

**Nombre d'articles sélectionnés : 19**

 **UCS et éducation thérapeutique**

Base bibliographique utilisée : MEDLINE, EMBASE

Langue : anglais, français

Date limite : 2000-03/2017

Nb de références : **31**

Équations de recherche :

(MESH.EXACT("Urticaria") OR MJEMB.EXACT("chronic urticaria") OR TI(chronic spontaneous urticaria) OR AB(chronic spontaneous urticaria) OR (TI(chronic) OR TI(spontaneous)) AND TI(urticaria))

AND

MJEMB.EXACT("patient education") OR MESH.EXACT("Patient Education Handout") OR MESH.EXACT("Patient Education as Topic") OR TI(therapeutic education) OR AB(therapeutic education) OR TI(patient education) OR AB(patient education) OR TI(educational therapeutic) OR AB(educational therapeutic) OR MESH.EXACT("Self Administration")

**Nombre d'études sélectionnées : 0**

 **UCS et approches psychothérapeutiques**

- Base bibliographique utilisée : MEDLINE, EMBASE

Langue : anglais, français

Date limite : 2000-03/2017

Nb de références : **8**

Équations de recherche

(MESH.EXACT("Urticaria") OR MJEMB.EXACT("chronic urticaria") OR TI(chronic spontaneous urticaria) OR AB(chronic spontaneous urticaria) OR (TI(chronic) OR TI(spontaneous)) AND TI(urticaria))

AND

(TI(psychological) AND TI(intervention)) OR TI(psychotherapy) OR

TI(psychopharmacotherapy) OR MJEMB.EXACT("mental stress -- therapy") OR  
MESH.EXACT.EXPLODE("Psychotherapy") OR MJEMB.EXACT("psychotherapy") OR  
MESH.EXACT("Stress, Psychological -- therapy")

**Nombre d'études sélectionnées : 2**

- Base bibliographique utilisée : PSYCHINFO

Langue : anglais, français

Date limite : 2000-03/2017

Nb de références : **33**

Équations de recherche :

TI(urticaria) OR AB(chronic urticaria) OR AB(chronic spontaneous urticaria)

AND

TI(intervention) OR TI(management) OR TI(psychotherapy) OR TI(phsychopharmacotherapy)

OR AB(intervention) OR AB(management) OR AB(psychotherapy) OR

AB(phsychopharmacotherapy) OR TI(treatment) OR TI(therapy) OR AB(treatment) OR

AB(therapy) OR SU.EXACT.EXPLODE("Treatment")

**Nombre d'études sélectionnées : 2 (doublons)**

### **UCS et traitement chez l'enfant < 12 ans**

Base bibliographique utilisée : MEDLINE, EMBASE

Langue : français, anglais, espagnol, allemand

Date limite : 2000-03/2016

Nb de références : **282**

Équations de recherche :

(MESH.EXACT("Urticaria") OR MJEMB.EXACT("chronic urticaria") OR TI(chronic spontaneous  
urticaria) OR AB(chronic spontaneous urticaria) OR (TI(chronic) OR TI(spontaneous)) AND

TI(urticaria))

AND (MJEMB.EXACT("adolescent") OR MJEMB.EXACT("baby") OR MJEMB.EXACT("school

child") OR MJEMB.EXACT("infant") OR MJEMB.EXACT("newborn") OR

MJEMB.EXACT("juvenile") OR MJEMB.EXACT("toddler") OR MJEMB.EXACT("preschool child")

OR MJEMB.EXACT("child") OR MESH.EXACT("Child, Preschool") OR MESH.EXACT("Child") OR  
MESH.EXACT("Adolescent") OR MESH.EXACT("Infant") OR MESH.EXACT("Infant, Newborn")  
OR TI(Child) OR TI(children) OR TI(Kid) OR TI(kids)) AND  
(MESH.EXACT.EXPLODE("Therapeutics") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Drug Therapy") OR  
MJEMB.EXACT("nonsurgical invasive therapy") OR MJEMB.EXACT("salvage therapy") OR  
MJEMB.EXACT("homeopathy") OR MJEMB.EXACT("biological therapy") OR  
MJEMB.EXACT("therapy") OR MJEMB.EXACT("conservative treatment") OR  
MJEMB.EXACT("treatment withdrawal") OR MJEMB.EXACT("emergency treatment") OR  
MJEMB.EXACT("patient care") OR MJEMB.EXACT("prophylaxis") OR  
MJEMB.EXACT("treatment indication") OR MJEMB.EXACT("treatment response") OR  
MJEMB.EXACT("disease control") OR MJEMB.EXACT("therapeutic error") OR  
MJEMB.EXACT("device therapy") OR MJEMB.EXACT("treatment duration") OR  
MJEMB.EXACT("drug therapy") OR MJEMB.EXACT("substitution therapy") OR  
MJEMB.EXACT("supplementation") OR MJEMB.EXACT("maintenance therapy") OR  
MJEMB.EXACT("retreatment") OR MJEMB.EXACT("systemic therapy") OR  
MJEMB.EXACT("physical medicine") OR MJEMB.EXACT("counseling") OR  
MJEMB.EXACT("intensive care") OR MJEMB.EXACT("time to treatment") OR  
MJEMB.EXACT("rehabilitation") OR MJEMB.EXACT("early intervention") OR  
MJEMB.EXACT("leeching") OR MJEMB.EXACT("stereotactic treatment") OR  
MJEMB.EXACT("therapy delay") OR MJEMB.EXACT("personalized medicine") OR  
MJEMB.EXACT("computer assisted therapy") OR MJEMB.EXACT("radiotherapy") OR  
MJEMB.EXACT("local therapy") OR MJEMB.EXACT("lavage") OR MJEMB.EXACT("therapy  
effect") OR TI(treatment) OR TI(therapeutic) OR MJEMB.EXACT("histamine H2 receptor  
antagonist") OR MJEMB.EXACT("histaminergic receptor affecting agent") OR  
MJEMB.EXACT("histamine H1 receptor antagonist") OR MJEMB.EXACT("histamine H3  
receptor antagonist") OR MJEMB.EXACT("antihistaminic agent") OR  
MJEMB.EXACT("histamine H4 receptor antagonist") OR MESH.EXACT("Histamine Agents")  
OR MESH.EXACT("Histamine H2 Antagonists") OR MESH.EXACT("Histamine H1 Antagonists")  
OR MESH.EXACT("Histamine Antagonists") OR MESH.EXACT("Omalizumab") OR  
MJEMB.EXACT("omalizumab") OR MJEMB.EXACT("methotrexate") OR

MESH.EXACT("Methotrexate") OR MESH.EXACT("Anti-Allergic Agents") OR  
MESH.EXACT("Cyclosporine") OR MJEMB.EXACT("cyclosporin") OR  
MJEMB.EXACT("montelukast") OR TI(Montekulast) OR TI(cyclosporine) OR TI(methotrexate)  
OR TI(singulair) OR TI(xolair) OR TI(omalizumab) OR AB(Montekulast) OR AB(cyclosporine)  
OR AB(methotrexate) OR AB(singulair) OR AB(xolair) OR AB(omalizumab) OR TI(histamine))

***Nombre d'articles sélectionnés : 11***

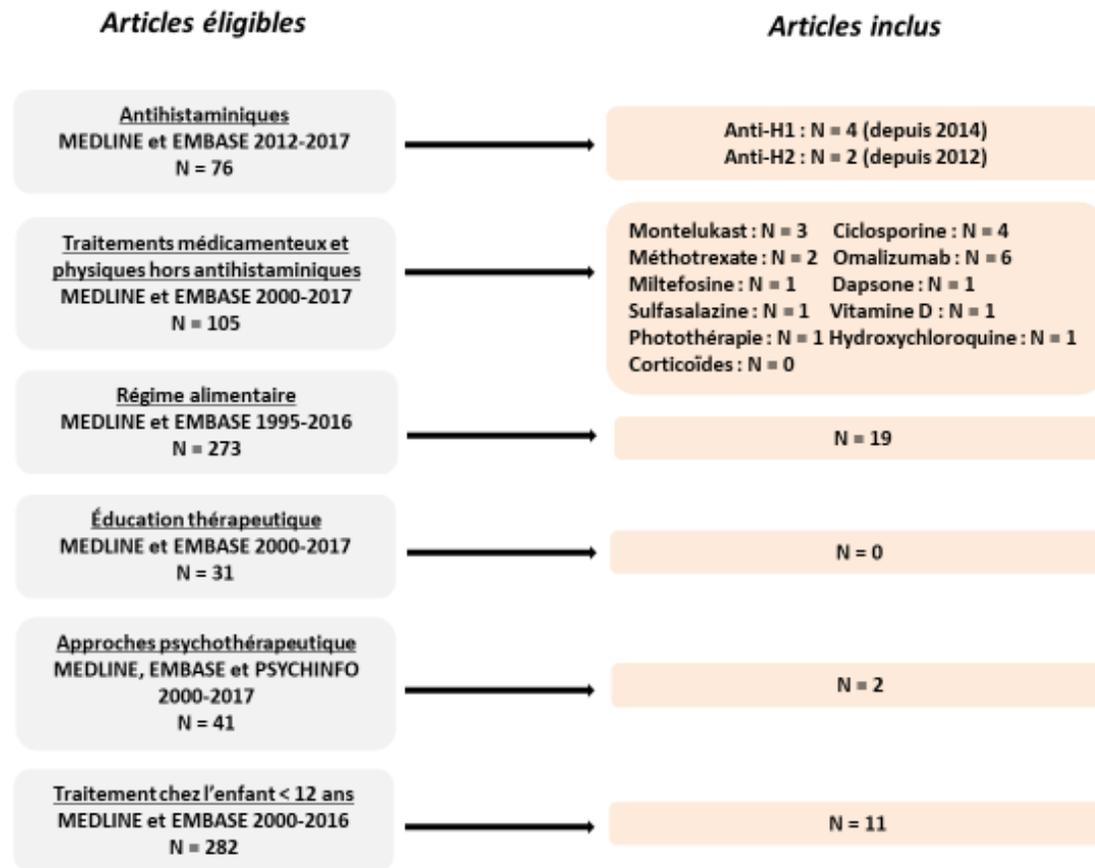


Figure 1. Diagramme de flux global

## ANNEXE 5. NIVEAUX DE PREUVE DES RECOMMANDATIONS (HAS)

Niveau de preuve	Description
<b>Niveau A</b>	Il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
<b>Niveau B</b>	Il existe des preuves de qualités correct (essais randomisés [B1] ou études prospectives ou rétrospectives [B2] avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet, et peuvent changer l'estimation.
<b>Niveau C</b>	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
<b>Niveau D</b>	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

## ANNEXE 6. DESCRIPTION DES RÉGIMES D'ÉVICTION ALIMENTAIRE SYSTÉMATIQUES

### Régime sans pseudo-allergènes (définition basée sur la description du protocole de Zuberbier et al.)

	Permis : produits alimentaires purs, naturels sans additifs artificiels ou saveurs	Interdit : tous les produits alimentaires contenant additifs artificiels, par exemple, plats cuisinés, bonbons
<i>Boissons</i>	Eau pure, eau minérale, café, thé noir, lait, babeurre	Herbes, rose musquée ou thés au fruit, eau et thé avec arôme (par exemple, agrumes, bergamote, vanille), café soluble instantané
Produits alimentaires de base	Pommes de terre, nouilles (sans œuf), riz, pain pur et rouleaux, farine (non auto-élevateur), gâteaux de riz et céréales non traitées (par exemple, flocons de maïs purs)	Autres : par exemple, pain ou rolls avec herbes, raisins secs, graines (par exemple, tournesol, potiron, graines de lin), , chips, gâteaux, biscuits
Graisses	Beurre, huiles végétales raffinées	Autres (par exemple, la margarine, huiles pressées à froid)
Produits laitiers	Lait, crème pure, babeurre pur, lait caillé pur, fromage frais sans additifs, jeune gouda (doux)	Autres (par exemple, yaourt aux fruits, cacao, fromage aux herbes, fromage à tartiner, et tous les autres produits laitiers aromatisés)
Viande, poisson, œufs(ovules)	Viande Fraîche sans aucun additif ou assaisonnements (seulement préparé avec sel et huile)	Autres : poisson, œufs, viande avec assaisonnements ou additifs
Légumes	Tous sauf ceux inscrits comme interdits (par exemple, laitue, carottes, courgette, chou, brocoli)	Tomates et produits à base de tomate, piments doux(poivrons), olives, épinard, rhubarbe, champignons, pois, artichauts, oignons
<i>Fruits</i>	Aucun	Toutes sortes de fruits incluant des jus de fruit, la purée de fruit, cuit et fruits secs(par exemple, des raisins secs)
Herbes, épices	Le Sel, le sucre, le vinaigre, pur à diluer avec de l'eau (sans herbes, balsamique, arôme de vin)	Autre incluant ciboulette, poivre, piment, herbes, ail ou autre assaisonnement, édulcorants
Les bonbons, comprenant	Le Miel, la mélasse de betterave à sucre, (gouda doux)	Tout autre

## **Régime pauvre en histamine**

### **Liste d'aliments permis**

Produits laitiers : lait, crème et crème aigre, lait de beurre, fromage frais, lait aigri, fromage blanc	Viande et œufs: œufs, jambon cuisiné, bœuf non salé, veau, porc, agneau, poulet
Poisson (frais ou surgelé) : plie, lieu noir, morue, aiglefin, truite, merlu, perche	Poisson (frais ou surgelé) : plie, lieu noir, morue, aiglefin, truite, merlu, perche
Bonbons et en-cas : bonbons aux fruits, boules de gomme, chewing-gum, pop-corn	Desserts : soupe sucrée (douce) froide, riz au lait, fruits cuits*, sorbet et glace, yaourt aux fruits ou fromage blanc avec fruits*, crème anglaise de vanille *(Fruits permis seulement)
Fruits : tout, à part fraises, framboises, agrumes, bananes, kiwis, prunes, papaye	Légume : n'importe quel légume frais ou surgelé, à part tomates, épinard, avocats, aubergine
Céréales/pommes de terre/nouilles : pain et pâtisseries, pâtes, toutes sortes de pommes de terre, céréales, grains (riz, grain(maïs), graine de millet, sarrasin)	Boissons : eau gazeuse, jus de fruit* fait maison et de légume *(Fruit permis seulement)



## Test de contrôle de l'urticaire (Urticaria Control test)

Nom et prénom :

Date :

Date de naissance :

**Instructions :** Vous avez de l'urticaire. Les questions suivantes sont destinées à mieux évaluer l'état actuel de votre maladie. Veuillez lire attentivement chaque question, puis choisissez parmi les cinq réponses celle qui vous correspond le mieux. Nous vous prions de vous baser sur les quatre dernières semaines. Ne réfléchissez pas longtemps et répondez à toutes les questions en ne choisissant qu'une seule réponse par question.

1. Dans quelle mesure avez-vous été gêné physiquement **par votre urticaire (démangeaisons, plaques rouges et/ou oedèmes)** durant les 4 dernières semaines ?  
très fortement    fortement    moyennement    peu    pas du tout
2. Dans quelle mesure votre **qualité de vie** a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines ?  
très fortement    fortement    moyennement    peu    pas du tout
3. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois **le traitement** de votre urticaire **n'a-t-il pas été suffisant** pour contrôler vos symptômes ?  
très souvent    souvent    occasionnellement    rarement    jamais
4. **Au total**, comment estimez-vous que **votre urticaire a été contrôlée** au cours de ces 4 dernières semaines ?  
pas du tout    peu    moyennement    bien    complètement

# AAS

(Angioedema Activity Score)

## Score d'activité de l'angio-oedème

Nom du malade: \_\_\_\_\_

Date à laquelle le questionnaire a été complété (JJ/MM/AAAA): \_\_\_\_ \_\_\_\_ \_\_\_\_

### Semaine 1:

**Instructions:** Veuillez indiquer pour chaque jour de la semaine vos symptômes. Tenez compte à chaque fois des dernières 24 heures. Veuillez répondre le plus complètement possible à chaque question

		Jour						
		1	2	3	4	5	6	7
Avez-vous eu un œdème lors des dernières 24 heures?	non							
	oui							
 <b>Veuillez remplir les lignes suivantes seulement en cas d'œdème au cours des dernières 24 heures !</b>								
A quel(s) moment(s) de la journée, le ou les œdème(s) ont-ils été présents ? (sélectionner toutes les périodes correspondantes)	0 - 8 heures							
	8 - 16 heures							
	16 - 24 heures							
Quelle est ou était l'intensité de la gêne physique causé par les œdèmes (lié par exemple à la douleur, à des sensations de brûlures, à la démangeaison...)?	aucun							
	léger							
	moyen							
	fort							
Pouvez-vous ou pouviez-vous effectuer vos tâches quotidiennes malgré l'œdème ?	pas de restriction							
	légère restriction							
	forte restriction							
	tâches impossibles							
Sur le plan esthétique, comment évaluez-vous la gêne occasionnée par l'œdème ?	aucune gêne							
	gêne légère							
	gêne moyenne							
	gêne importante							
Dans l'ensemble, comment évaluez-vous la gravité de l'œdème ?	négligeable							
	légère							
	moyenne							
	forte							

**Le score AAS doit être réalisé 4 semaines d'affilée.**

Nom du patient: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

**L'urticaire chronique :  
Questionnaire sur la qualité de vie  
(CU-Q<sub>20</sub>L)**

**À quel point avez-vous été dérangé par les symptômes suivants au cours des 15 derniers jours ?**

*Faites un «X» ou un «/» à la réponse qui s'applique pour chacun des items suivants.*

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
1. Démangeaison (prurit)					
2. Plaques rouges					
3. Gonflement des yeux					
4. Gonflement des lèvres					

**Au cours des 15 derniers jours, indiquez si l'urticaire vous a limité dans les domaines suivants :**

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
5. Travail					
6. Activité physique					
7. Sommeil					
8. Loisirs					
9. Relations interpersonnelles					
10. Alimentation					

**Les questions suivantes visent à mieux comprendre les difficultés et les problèmes pouvant être liés à l'urticaire durant les 15 derniers jours ?**

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
11. Avez-vous de la difficulté à vous endormir ?					
12. Vous réveillez-vous durant la nuit ?					

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
13. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous avez mal dormi la nuit ?					
14. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer?					
15. Vous sentez-vous nerveux?					
16. Vous sentez-vous déprimé ?					
17. Devez-vous vous limiter dans le choix des aliments ?					
18. Les rougeurs ou gonflements dues à l'urticaire apparaissant sur votre corps vous gênent-elles ?					
19. Êtes-vous gêné de fréquenter des endroits publics ?					
20. Avez-vous des problèmes à utiliser des produits cosmétiques (ex. parfums, crèmes, lotions, bain moussant, maquillage)?					
21. Vous restreignez-vous dans le choix des vêtements ?					
22. L'urticaire limite-t-elle votre participation aux activités sportives?					
23. Les effets secondaires des médicaments employés pour l'urticaire vous dérangent-ils?					

## AE-QoL

### Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes d'angioedèmes récurrents

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Date du questionnaire: \_\_\_\_\_

**Instructions:** S'il vous plaît, lire attentivement chaque question et choisir parmi les cinq réponses proposées celle qui convient le mieux pour vous. Ne prenez pas trop de temps pour penser à vos réponses, et assurez-vous de répondre en donnant une seule réponse à chaque question, c.-à-dire cocher une case seulement.

Pour les domaines de votre vie quotidienne énumérés ci-dessous, indiquez à quelle fréquence <u>au cours des 4 dernières semaines</u> vous avez été limité en raison d'épisodes de gonflement, que vous ayez eu ou non des épisodes de gonflement au cours de cette période de temps.	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Travail					
2. Activité physique					
3. Passe-temps/Loisirs					
4. Relations avec les autres					
5. Alimentation					
Pour les questions suivantes, nous désirons avoir plus de détails sur les problèmes et les difficultés qui peuvent être associés à vos épisodes récurrents de gonflement (Pensez à vos 4 dernières semaines)	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
6. Avez-vous de la difficulté à vous endormir?					
7. Vous réveillez-vous durant la nuit?					
8. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous n'avez pas bien dormi?					
					Très

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	souvent
9. Avez-vous des problèmes de concentration?					
10. Vous sentez-vous déprimé?					
11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de boissons ou de nourriture?					
12. Est-ce que vos épisodes de gonflement vous semblent un fardeau?					
13. Avez-vous toujours peur qu'un épisode de gonflement arrive soudainement?					
14. Avez-vous peur que la fréquence des épisodes de gonflement augmente?					
15. Est-ce que vous êtes gêné de fréquenter les endroits publics à cause de vos épisodes de gonflement ?					
16. Est-ce que vos épisodes vous gênent ou vous rendent plus conscient de votre état?					
17. Avez-vous peur que les médicaments que vous prenez pour traiter les épisodes aient des effets négatifs à long terme?					

# DLQI – Dermatology Life Quality Index

## Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout
  
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout
  
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout    0  Non concerné(e)
  
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout    0  Non concerné(e)
  
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout    0  Non concerné(e)
  
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout    0  Non concerné(e)
  
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?  
3  Oui    0  Non    0  Non concerné(e)  
  
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?  
2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout    0  Non concerné(e)
  
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout    0  Non concerné(e)
  
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout    0  Non concerné(e)
  
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?  
3  Enormément    2  Beaucoup    1  Un peu    0  Pas du tout    0  Non concerné(e)

**Score final DLQI :** .....(0-30)..

## ANNEXE 8. LISTE DES ANTI-HISTAMINIQUES H1 AVEC AMM DANS L'URTICAIRE

DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	NOM COMMERCIAL (EXEMPLES)	ÂGE	DEMI-VIE	ADAPTATION POSOLOGIQUE <sup>a</sup>	RISQUE DE TORSADES DE POINTE <sup>b</sup>
<b>PREMIÈRE GÉNÉRATION</b>					
<b>BROPHENIRAMINE</b>	Dimegan®	≥ 12 ans	25h	IR IH	-
<b>CYPROHEPTADINE</b>	Periactine®	≥ 6 ans	10-15h	IR	-
<b>DEXCHLORPHENIRAMINE</b>	Polaramine®	≥ 6 ans	14-25h	IR IH	+
<b>HYDROXYZINE</b>	Atarax®	≥ 30 mois	11-20h 4h (enfant)	IR IH Sujet âgé	+++
<b>MEQUITAZINE</b>	Primalan®	≥ 6 ans	18h	IH	+++
<b>PROMETHAZINE</b>	Phénergan®	Adulte	10-15h	IR IH	+++
<b>SECONDE GÉNÉRATION</b>					
<b>BILASTINE</b>	Bilaska® Inorial®	≥ 12 ans	14,5h	IR	++
<b>CETIRIZINE</b>	Zyrtec® Virlix® Zyrtecset®	≥ 2 ans	10h	IR (si cl<80 ml/min) Sujet âgé	-
<b>DESLORATADINE</b>	Aerius® Dasselta®	≥ 1 an	27h	IR Sujet âgé	+
<b>EBASTINE</b>	Kestin®	≥ 12 ans	15-19h	IR	++
<b>FEXOFENADINE</b>	Telfast®	≥ 12 ans	11-15h	IR	+
<b>LEVOCETIRIZINE</b>	Xyzall®	≥ 6 ans	7,9h	IR (si cl<80 ml/min) IH sujet âgé	-
<b>LORATADINE</b>	Clarityne® <sup>c</sup>	≥ 6 ans	8,4h	IH sujet âgé	-
<b>MIZOLASTINE</b>	Mizollen®	≥ 12 ans	13h	IH	++
<b>RUPATADINE</b>	Wystamm® <sup>d</sup>	≥ 12 ans	5,9h	IR IH	+

<sup>a</sup>= adaptation posologique en cas : IR = d'insuffisance rénale (cl< 60 ml/min) ; IH = d'insuffisance hépatique

<sup>b</sup>= torsades de pointe : +++= risque avéré majeur; ++ = risque faible ; + = risque suspecté ; - = pas de risque à ce jour

<sup>c</sup>= arrêt de commercialisation prochaine de la forme sirop (l'âge minimum passera de 2 à 6 ans) (source : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

<sup>d</sup>= arrêt de commercialisation prochaine de la forme sirop (l'âge minimum passera de 2 à 12 ans) (source : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)