



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

Revue générale

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

*Management of chronic urticaria refractory to treatments: Combining medication and patient
education program*

A. Nosbaum^{a,*,b,c}, F. Augey^a, J.-F. Nicolas^{a,b,c}, F. Bérard^{a,b,c}

^aService d'allergologie et d'immunologie clinique, Hospices Civils de Lyon, centre hospitalier Lyon-Sud, 69496 Pierre-Bénite cedex, France

^bUFR de médecine Lyon-Sud Charles-Merieux, université Claude-Bernard Lyon I, Lyon, France

^cInserm, U851, 21, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

Reçu le 28 décembre 2011 ; accepté le 11 mai 2012

Résumé

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

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Urticaire chronique ; Antihistaminiques ; Omalizumab ; Éducation thérapeutique

Abstract

The chronic urticaria results from the activation of the skin mast cells in answer to multiple factors (physical, psychological, drug, food, infection) on a particular background, as the atopy or the auto-immunity, which are states of "pre-activation" of mast cells. The management of this inflammatory skin disease is above all clinical and therapeutic; the first-line investigations must be very limited for the common form of chronic urticaria. Indeed, the research for a unique cause in the chronic urticaria is often doomed to failure. The therapeutic targets are multiple, aiming at the various steps of the mast cell activation, but the therapeutic management is presently better codified. Three points seem essential: to start with the antihistaminic anti-H1, to suppress the corticoids before any therapeutic escalation and to perform a therapeutic education to allow the patient to better understand and take care of his disease. The respect for these three points allows a good response to more than 90% of the patients.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Chronic urticaria; Antihistamines; Omalizumab; Education program

L'urticaire chronique (UC) résiste parfois à de multiples traitements. Plusieurs algorithmes thérapeutiques ont été

proposés et il n'existe pas pour l'instant de consensus. Trois points cependant apparaissent essentiels : initier le traitement par les antihistaminiques anti-H1, supprimer les corticoïdes et associer l'éducation thérapeutique (ETP) à la prise en charge médicamenteuse.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : audrey.nosbaum@chu-lyon.fr (A. Nosbaum).

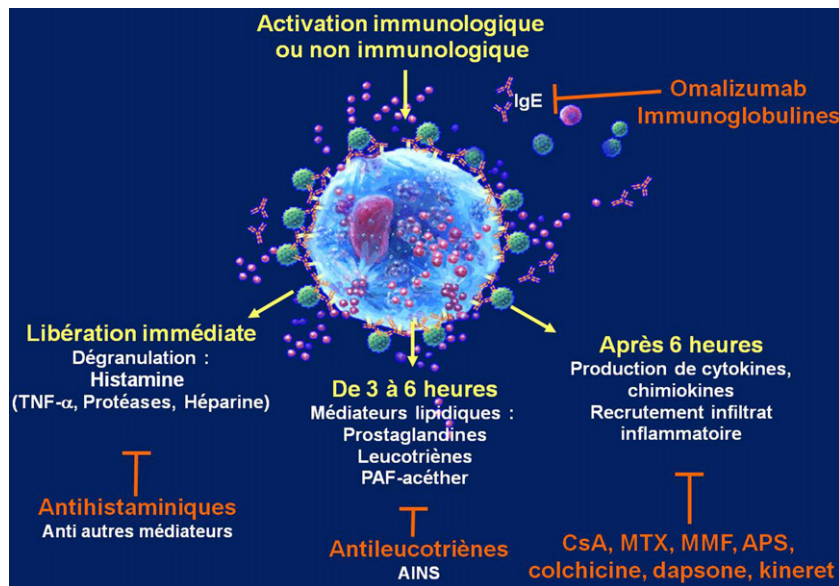


Fig. 1. Activation mastocytaire dans l'urticaire : les cibles thérapeutiques, d'après Nosbaum et al. [3]. (AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens ; CsA : ciclosporine ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycofénoolate mofétil ; APS : antipaludéens de synthèse ; TNF : tumor necrosis factor ; PAF : platelet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

1. Les cibles thérapeutiques dans l'urticaire chronique

L'UC est une dermatose inflammatoire qui se traduit par des papules et/ou des plaques prurigineuses, migratrices et fugaces disparaissant en moins de 24 heures. L'angio-œdème (ou urticaire profonde) est associé aux plaques d'urticaire chez 40 % des urticariens chroniques. Affectant surtout l'adulte jeune, sa durée moyenne est de trois à cinq ans [1]. Elle évolue en fait volontiers « en pointillés » au cours de la vie. Elle ne répond pas non plus à un mécanisme allergique, bien que les patients atteints d'UC soient dans près de 40 % des cas atopiques [2]. Sa prise en charge présente en fait beaucoup de similitudes avec celle du psoriasis, autre dermatose inflammatoire chronique. Il est ainsi inutile de faire un bilan étiologique dans la forme commune, qu'un bon interrogatoire et un examen clinique permettent presque toujours d'affirmer. Sur un plan étiopathogénique, l'urticaire correspond à une sensibilité particulière des mastocytes cutanés aux stimulations non spécifiques, favorisée par l'atopie et l'auto-immunité qui sont des états de pré-activation mastocytaire. Sur ce terrain de « mastocyte fragile » ou de « mastocyte chatouilleux », des facteurs activateurs multiples (alimentaires, médicamenteux, infectieux, physiques, psychologiques) induisent une activation mastocytaire complète. Il en résulte la libération, en plusieurs étapes, de nombreux médiateurs pro-inflammatoires contenus dans les mastocytes situés autour des capillaires du derme superficiel : libération immédiate d'histamine, libération en trois à six heures de médiateurs lipidiques (prostaglandines et leucotriènes) et libération après six heures de cytokines et chimiokines, aboutissant au recrutement d'un infiltrat inflammatoire. Ces médiateurs induisent l'apparition des lésions d'urticaire, chaque étape étant une cible thérapeutique possible (Fig. 1) [3].

2. Un traitement généralement simple

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

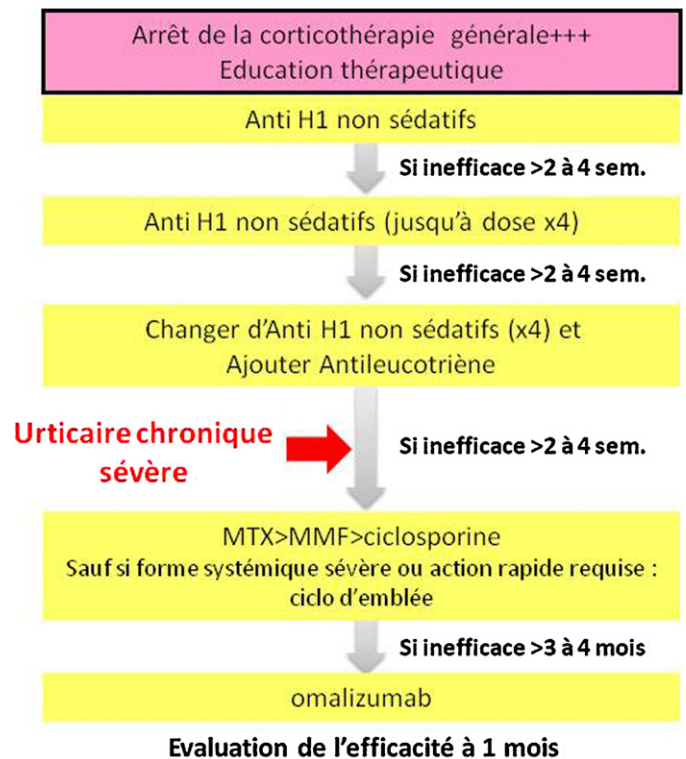


Fig. 2. Algorithme de prise en charge de l'urticaire chronique. (Anti-H1 : antihistaminiques ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycofénoolate mofétil).

2.1. Un sevrage cortisonique indispensable

Les corticoïdes ont la particularité de bloquer la réponse inflammatoire en empêchant la formation des leucotriènes et la production de cytokines et chimiokines. Ils n'ont donc pas d'effet sur la libération des médiateurs préformés par les mastocytes mais limitent les phases tardives de la réaction inflammatoire. Ils sont sans effet dans l'urticaire aiguë expérimentale [6]. Ils entraînent des perturbations de l'axe surrénalien, ce qui explique probablement en grande partie les phénomènes de rebond, notamment nocturnes observés chez les malades au moment du sevrage. Une corticothérapie répétée semble pouvoir aggraver l'UC et induire une résistance aux antihistaminiques. Ainsi, dans une étude prospective ouverte portant sur 17 patients UC sévères traités par corticoïdes et résistant aux antihistaminiques, l'arrêt de toute corticothérapie a permis d'obtenir, sous anti-H1, six rémissions complètes et huit rémissions partielles à un an [4]. La corticothérapie systémique est donc à proscrire dans le traitement de l'UC.

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

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

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

3. Une escalade thérapeutique codifiée pour les urticaires chroniques résistantes

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

À ce stade, de nombreux traitements ont été testés mais n'ont pas de bénéfice majeur en pratique : antihistaminiques anti-H2, hormones thyroïdiennes, photothérapie, immunoglobulines polyvalentes. L'hydroxychloroquine, la colchicine et la dapsons pourraient avoir une efficacité intéressante mais qui reste à vérifier [7].

3.1. Les immunosuppresseurs

3.1.1. Ciclosporine

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

3.1.2. Méthotrexate et mycophénolate mofétil

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

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

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

3.2. Les immunobiologiques

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

- autant de succès que d'échecs sont rapportés pour le rituximab, un anti-CD20 ciblant les lymphocytes B [12,13] ;
- six patients traités par anti-TNF α ont été mis en rémission complète [14] ;
- le kineret (anti-IL-1RA), très efficace dans le traitement du syndrome de Schnitzler (syndrome auto-inflammatoire associant des arthralgies, une UC avec signes systémiques et une gammapathie monoclonale) n'a pas d'efficacité rapportée pour les urticaires chroniques communes ;
- l'efficacité de l'omalizumab, un anti-IgE, a en revanche été évoquée à travers de nombreuses observations [15,16].

3.2.1. Omalizumab

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

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

4. L'éducation thérapeutique

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

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

- exprimer ses difficultés et ses ressources ;
- nommer sa maladie, ses traitements et qu'il sache l'expliquer à son entourage ;
- adapter son traitement et ses habitudes de vie à son état ;
- adopter des conduites visant à une meilleure estime de soi ;

- s'auto-évaluer par rapport à l'acquisition de ses compétences et que ces apports lui permettent de vivre en sécurité.

L'ETP peut être réalisée par le personnel paramédical, le dermatologue traitant ou dans des centres spécialisés en lien avec ce dernier. La démarche éducative débute par un entretien de diagnostic éducatif afin de définir des objectifs d'acquisition, tel un « contrat » avec le patient. Des modules collectifs sont ensuite organisés, associant ateliers et séances collectives suivies d'une synthèse en équipe pluridisciplinaire, voire d'un nouvel entretien individuel si nécessaire. Il est souhaitable de remettre au patient un support écrit comme la fiche établie par le Groupe de travail sur l'UC de la Société française de dermatologie (GUS) : <http://www.sfdermato.org/doc/URTI-CAIREnov%202010.pdf>.

En pratique, l'ETP cherche à autonomiser et améliorer la qualité de vie des patients, tout en délivrant des messages simples sur la pathologie et ses traitements. Il est important d'expliquer que l'urticaire, souvent capricieuse, parfois invalidante, n'est cependant, ni allergique, ni dangereuse dans sa forme chronique. Des alternatives au grattage existent, comme le froid, le contact doux manuel ou avec certains objets, ou en détournant l'envie de se gratter : s'occuper les mains (balle antistress, travaux manuels), gratter autre chose, se relaxer, modifier certaines habitudes.

Sur un plan alimentaire, le patient doit savoir que certains aliments sont riches en histamine ou histaminolibérateurs et sont ainsi susceptibles d'exacerber l'urticaire. Les délais de survenue des symptômes sont très variables après la consommation de ces aliments, de quelques minutes à quelques heures, et ne concerne pas tous les patients. Il n'est donc en aucun cas question de régime d'éviction et d'une manière générale, une alimentation variée est recommandée, sans interdit et sans addiction.

Concernant les thérapeutiques utilisées dans l'urticaire, il faut insister sur la rareté de la résistance aux antihistaminiques, qui conduit à réaliser quelques examens complémentaires, souvent normaux. Seules les formes sévères et prolongées malgré un traitement antihistaminique quotidien justifient un bilan complémentaire. Un traitement oral antihistaminique, plus ou moins prolongé, et la réduction des facteurs aggravants améliorent souvent la qualité de vie et favorisent le contrôle de l'urticaire.

La mise en place d'un plan d'action au quotidien et en cas de crise aiguë peut être d'une certaine aide pour la gestion de la maladie. En cas de crise aiguë, il est nécessaire de rappeler qu'il n'y a pas de risque vital et qu'il est recommandé de se mettre au calme plutôt que de se précipiter dans une structure d'urgences. Le traitement habituel doit être pris s'il avait été oublié. Un antihistaminique supplémentaire peut être ajouté, selon un protocole prévu à l'avance, en évitant tant que possible la corticothérapie. C'est lorsque la gêne persiste après une heure ou deux, qu'il faut faire appel au médecin traitant ou à un médecin de garde pour une évaluation médicale et une injection d'antihistaminique.

En dehors d'une poussée, le traitement doit être pris tous les jours (parfois même deux fois par jour), tant que

l'urticaire n'est pas devenue extrêmement discrète. Il est nécessaire de donner des conseils pour essayer d'améliorer l'hygiène de vie du patient (sommeil, détente, régularité des repas, café, alcool, tabac), sans s'imposer de régime trop sévère et en tenant compte des facteurs physiques que le patient aura repéré :

- pression : éviter les vêtements trop serrés, les jets de douche trop puissants, les douches trop prolongées... ;
- chaleur, effort : régler la température ambiante, ne pas faire de sport en pleine chaleur... ;
- froid : pas de sport par temps froid, bien se couvrir en hiver, entrer progressivement dans l'eau, éviter les boissons glacées.

Avant d'envisager des traitements d'exception sous étroite surveillance, plusieurs antihistaminiques doivent être essayés et parfois associés, tout en limitant l'automédication qui est particulièrement importante dans les formes sévères. Fixer des objectifs de réponse réaliste (« le 75 % d'amélioration est un succès, le 100 % est une chance ! »), savoir faire varier les doses d'antihistaminique en fonction de la réponse globale et des poussées, ne pas succomber à la tentation de l'auto médication à la cortisone, savoir identifier les facteurs exacerbant la maladie pour mieux la contrôler, sont donc les questions auxquelles nous devons répondre lors de prises en charges individuelles ou collectives (ateliers).

5. Conclusion

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

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Nous remercions la cellule d'éducation thérapeutique dans l'urticaire chronique du service d'immunologie clinique et allergologie du centre hospitalier Lyon-Sud (H. Audra,

C. Berion, N. Bonnet, A. Fusalba, I. Martinetti, Y. Pluquet, V. Verdu) pour sa participation à la prise en charge des patients.

Références

- [1] Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59(8):869–73.
- [2] Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011;21(3):349–53.
- [3] Nosbaum A, Augey F, Nicolas JF, Bérard F. Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2010;31(Suppl. 1): S18–22.
- [4] Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. Effet de l'arrêt des corticoïdes au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades). *Ann Dermatol Venerol* 2008;135(1):21–5.
- [5] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10): 1417–26.
- [6] Nancey S, Freymond N, Catelain A, Cousin F, Rozieres A, Nicolas JF. Effects of local corticosteroids on acute experimental urticaria. *Eur J Dermatol* 2004;14(5):323–6.
- [7] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427–43.
- [8] Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):676–82.
- [9] Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705–9.
- [10] Perez A, Woods A, Grattan CEH. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162(1):191–4.
- [11] Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006;45(10):1224–7.
- [12] Mallipeddi R, Grattan CEH. Lack of response of severe steroid-dependent chronic urticaria to rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(3):333–4.
- [13] Arkwright PD. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):510–1 [author reply 511].
- [14] Wilson LH, Eliason MJ, Leiferman KM, Hull CM, Powell DL. Treatment of refractory chronic urticaria with tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1221–2.
- [15] Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):569–73.
- [16] Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):665–6.