

Traitements de l'urticaire chronique résistant aux antihistaminiques H₁

M.-T. GUINNEPAIN

Résumé

L'urticaire est un syndrome. Nombreux sont les facteurs de signalisation (cytokines et chimiokines) agissant sur les divers récepteurs des mastocytes par mécanisme immunologique ou non et susceptibles d'induire la mise en jeu de médiateurs et de cellules inflammatoires à l'origine d'urticaire. Dans les urticaires chroniques où la guérison ne peut être obtenue par suppression de la cause, un traitement symptomatique devra être appliqué, comportant essentiellement des antihistaminiques, des doses supérieures aux posologies habituelles pouvant être nécessaires. Ces traitements souvent actifs ne sont pas toujours suffisants pour calmer l'urticaire. Les facteurs précipitants doivent être évités. L'usage d'anti-médiateurs autres que des antihistaminiques, les antileucotriènes par exemple, donne des résultats contradictoires. D'autres traitements à visée physiopathologique n'ont été utilisés que dans un petit nombre de cas et avec des résultats trop disparates pour les proposer comme alternative systématique. L'induction de tolérance peut être discutée dans certaines urticaires physiques sévères. Habituellement, la corticothérapie n'est pas indiquée dans les urticaires chroniques même rebelles mais elle peut l'être dans certaines formes systémiques ou en situation d'urgence. Des traitements immunosuppresseurs comme la cyclosporine ont été utilisés depuis quelques années, ces médicaments semblent être utiles à la prise en charge des urticaires chroniques les plus rebelles aux traitements classiques, mais ils ne sont en général eux aussi que suspensifs et leur arrêt est souvent suivi de rechute après quelques semaines, les anti H₁ étant alors souvent devenus efficaces. La sévérité de la maladie peut varier dans le temps chez un même malade et les rémissions apparemment spontanées ne sont pas rares. Quelle que soit la thérapeutique mise en œuvre, une réévaluation périodique est indispensable. Dans cette maladie hétérogène, une approche individuelle doit permettre d'obtenir une réduction des symptômes avec le traitement le moins à risque d'effets adverses, en évaluant pour chaque médicament le rapport bénéfices/risques.

Le traitement de l'urticaire a pour objectif principal la guérison des symptômes locaux d'inflammation et de prurit. L'amélioration de la qualité de vie et la réduction des signes de gravité éventuels constituent un bénéfice à comparer aux risques des médicaments.

Service d'Allergologie Clinique, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris.

Tirés à part : M.-T. GUINNEPAIN, à l'adresse ci-dessus.

Summary

Urticaria is a syndrome. Several signalisation factors (cytokines and chemokines) are implicated in activation of mast cells receptors. Immunologic or non immunologic mechanisms elicit mediator releases and inflammatory activities inducing urticaria lesions. In chronic urticaria the removal of an hypothetical cause is not possible, and the therapeutic management is first oriented towards palliation of symptoms. H₁ antagonists are the treatment of choice. Higher dosage than those recommended may be necessary. But severely affected patients are not enough improved. Triggering factors should be avoided. Addition of other mediator antagonists such as leukotriene receptor antagonists have improved some patients and need further evaluation. Several alternative pathogenic therapies have been proposed with conflicting results. Tolerance induction may be tried in a few cases of severe physical urticaria. Oral steroids are reserved if possible for systemic urticaria and in short course for severe exacerbation. Immunosuppressive agents are only appropriate for patients with refractory urticaria to classical treatment. Oral cyclosporine has been used with encouraging results. Its has a suspensive effect but relapses can be treated by H₁ antagonists. Whichever the drug or association of drug individual variations in the course of the disease need periodic reevaluation. A spontaneous unexplained remission is not an exception. In this heterogeneous disease an individual approach is required, leading to reduction of symptoms with the least invasive therapy, carefully balancing risk and benefits.

Treatment of antihistamine unresponsive chronic urticaria.

M.-T. GUINNEPAIN

Ann Dermatol Venerol 2003;130:1S78-85

Une urticaire chronique est définie par l'évolution invalidante de lésions d'urticaire au moins hebdomadaires pendant plus de six semaines. Le traitement devra donc permettre une administration prolongée avec une bonne tolérance.

Quel que soit le bénéfice obtenu par le traitement symptomatique, un traitement étiologique de l'urticaire est plus sûrement curatif. La plupart des urticaires chroniques reste sans cause reconnue, le choix des médicaments sera donc aussi guidé par des arguments physiopathologiques : les

traitements doivent pouvoir bloquer médiateurs et cellules pour interrompre les cascades d'activation.

Arguments physiopathologiques : mécanismes immunologiques et non immunologiques

L'urticaire, maladie inflammatoire commune de la peau, correspond à une augmentation localisée et transitoire de la perméabilité vasculaire cutanée associée à un prurit.

Ces signes sont la conséquence de la libération de médiateurs issus des mastocytes et des basophiles activés par les IgE (hypersensibilité immédiate) ou selon d'autres modes d'activation : directe (stimuli chimiques ou physiques), neuromédiateurs, facteurs du complément, activation par des micro-organismes, mise en jeu immunologique par action d'auto-anticorps IgG (anti IgE, anti-récepteurs FcεRIα)...

Ainsi, nombreux sont les facteurs de signalisation (cytokines et chimiokines) agissant sur les divers récepteurs des mastocytes par mécanisme immunologique ou non et susceptibles d'induire la mise en jeu de médiateurs et de cellules inflammatoires à l'origine d'urticaire, ce syndrome secondaire en réalité à des causes très diverses. La plupart des urticaires chroniques ne sont pas liées à un mécanisme allergique.

L'effet positif des antihistaminiques dans l'urticaire confirme le rôle de l'histamine, mais d'autres médiateurs sont actifs sur la perméabilité vasculaire et la migration cellulaire et susceptibles d'induire une réaction de même type : la sérotonine, les médiateurs dit néoformés au cours de la réaction allergique et issus du métabolisme de l'acide arachidonique et des phospholipides membranaires (leucotriènes, prostaglandines, PAF), les anaphylatoxines, les kinines, les produits d'activation leucocytaire (TNFα, protéases...) qui sont aussi des vaso-actifs puissants favorisant la survenue d'œdème. Bien d'autres enzymes et cytokines sont libérées lors de la réaction d'hypersensibilité immédiate ou lors des phénomènes inflammatoires qui interviennent vraisemblablement dans l'entretien de certaines formes d'urticaire. Lors de cette phase tardive, les leucocytes et les cellules T, recrutés puis activés ont un rôle clé. Tous ces médiateurs et cellules sont des cibles potentielles des thérapeutiques.

Le traitement symptomatique

Les antihistaminiques H1 sont le traitement de choix de l'urticaire chronique car ils sont efficaces sur la congestion et le prurit. Tous les antiH1 disponibles ont fait l'objet d'études contrôlées démontrant leur efficacité dans l'urticaire chronique [1-3].

Il s'agit d'un traitement prolongé ; aussi utilise-t-on de préférence les antiH1 de seconde génération comportant moins d'effets secondaires (sédation, cardio-toxicité, interférences médicamenteuses) [4, 5] : absorption intestinale ralentie, métabolisme via le CYP450 (isoenzymes CYP3A4) et moins de risque de tachyphylaxie que les produits classiques. La posologie utilisée est la dose minimale efficace, selon les recommandations du fabricant.

Bien que ces médicaments soient plus proches de l'antiH1 pur, des effets plus larges « anti-inflammatoires » ou « anti-médiateurs » sont exposés pour la plupart d'entre eux. Il est intéressant de les prendre en compte dans le traitement de l'urticaire chronique qui n'est pas seulement médiée par l'histamine. Toutefois, l'intérêt clinique de ces propriétés aux doses habituellement utilisées en thérapeutique est controversé.

Parmi ces effets, l'inhibition de la libération d'histamine est connue depuis longtemps et encourage un traitement au long cours de préférence à un traitement « à la demande » ce qui semble permettre de réduire les facteurs d'entretien (psychologiques ou liés au mécanisme inflammatoire ou réflexes) [2].

L'arrêt se fait très progressivement et seulement quand un effet positif stable est obtenu depuis plusieurs semaines, évitant ainsi une rechute brutale.

Si on tient compte de ces principes la majorité des urticaires chroniques est sensible à cette classe de médicaments, moins de 10 p. 100 d'entre elles sont considérées comme « résistantes » aux antiH1.

Définition du caractère « résistant » aux anti-H1

Certains malades acceptent mal la nécessité d'un traitement symptomatique au long cours : suspensif, il ne guérit pas la maladie et son arrêt est suivi de rechute. D'autres acceptent un effet partiel : réduction d'intensité ou activité sur le seul prurit.

Le plus souvent le traitement est considéré comme inefficace s'il ne calme pas le prurit (qu'il soit ou non actif sur l'érythème) ou s'il n'évite pas les poussées.

Ce caractère peut varier dans le temps chez un même malade et selon les individus. Les rémissions apparemment spontanées ne sont pas rares. Une réévaluation périodique tous les trois mois est indispensable. Il ne faut pas rejeter l'utilisation d'un produit insuffisamment actif à une phase aiguë, et vérifier le blocage des récepteurs à l'histamine. La réponse au témoin positif à l'histamine est, à mon avis, un argument utile pour d'une part l'évaluation de la compliance et d'autre part l'indication d'augmentation de la posologie ou de l'association avec un second antihistaminique.

En cas d'inefficacité des antiH1, l'augmentation de posologie est proposée par certains (hors AMM) [6, 7] : les fortes doses sont non dénuées de risque toxique (sédation, cardio-toxicité).

On propose plutôt de changer de produit en tenant compte des effets obtenus lors de traitements antérieurs (efficacité, tolérance) ou de revenir aux traitements classiques (hydroxyzine, dexchlorphéniramine...), parfois plus efficaces à une posologie moindre : ces antihistaminiques antiH1 sédatifs sont prescrits le soir.

L'association de deux anti H1 est souvent préférable et utile (d'après les études de cohortes) [3, 8, 9] : un produit de seconde génération (à métabolisme indépendant des CYP450 ou métabolite des anciens produits) associé à un deuxième ou à un produit classique sédatif (dexchlorphénira-

mine, hydroxyzine). Ceci permet souvent de mieux bloquer les récepteurs histaminiques. Le choix du produit ou de l'association la plus efficace est bien souvent laissé au malade lui-même. La stratégie ultérieure utilise le même principe de réduction progressive qu'avec un seul produit.

En situation bloquée ou aiguë (urticaire « géante »), les formes injectables des antiH1 classiques ont un certain intérêt et évitent le recours à une corticothérapie générale.

A ce stade, en pratique clinique, il est nécessaire de reprendre ou de compléter le bilan

EST-CE BIEN UNE URTICAIRE ?

L'urticaire commune est d'évolution mobile et fugace (quelques minutes à quelques heures), disparaissant sans laisser de trace.

Une biopsie à la recherche de signes de vascularite pourra être indiquée et constituer un argument pour les choix thérapeutiques.

CETTE URTICAIRE A-T-ELLE UNE CAUSE OU DES FACTEURS PRÉCIPITANTS CURABLES OU ÉVITABLES ?

Le traitement symptomatique doit éviter de masquer une cause qui n'aurait pas encore été reconnue : étiologies allergiques, infectieuses, parasitaires, médicamenteuses, systémiques (connectivites, maladies inflammatoires, hématologiques, hépatiques, thyroïdiennes...). Il faut donc reprendre l'anamnèse détaillée et le bilan clinique à la recherche d'un facteur étiologique et de signes généraux associés. A l'issue du bilan, un grand nombre d'urticaires chroniques ne font toujours pas la preuve de leur étiologie, elles sont dites « idiopathiques ».

Ce bilan clinique permet aussi d'évaluer le pronostic à court terme et le retentissement des symptômes : très intense, généralisée, elle est dite « urticaire géante ».

Des angio-œdèmes s'associent parfois à l'urticaire et leur régression est souvent plus lente. Leur gravité tient surtout au risque d'atteinte laryngée compromettant le pronostic vital du fait de l'obstruction de la filière respiratoire. Urticaire et angio-œdème peuvent constituer les premiers signes d'un choc anaphylactique dont il faut rechercher l'imminence.

Des facteurs psychiques sont souvent intriqués, ils peuvent être aggravants ou la conséquence de l'évolution de symptômes invalidants et il est difficile de faire la preuve de leur rôle exclusif.

Existe-t-il des facteurs aggravants ou de résistance au traitement conventionnel ?

C'est le cas de diverses thérapeutiques : les manifestations déclenchées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'acide acétylsalicylique sont de mécanisme non allergique. Un tiers au moins des urticaires chroniques est aggravé ou précipité par ces médicaments, d'où la règle de les contre-indiquer chez ces patients. Les bêtabloquants peuvent rendre plus difficile le traitement des symptômes d'allergie ; les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et plus rarement les

inhibiteurs de l'angiotensine II sont à l'origine de manifestations particulières d'angio-œdème. Les dérivés de la codéine et des opiacés sont aggravants dans près de la moitié des cas ; dans l'urticaire chronique existe une augmentation de la réponse cutanée à la codéine [10].

Sur le plan alimentaire, la suppression de l'alcool permet parfois une amélioration décisive.

Les autres consignes hygiéno-diététiques sont controversées : un régime limitant les additifs et les aliments riches en amines vasoactives et en histamino-libérateurs, aliments réputés responsables de « pseudo-allergie » (crustacés, fraises...), certains additifs alimentaires (glutamate...), est utile et donne 50 p. 100 d'amélioration après 3 à 6 mois, mais les rémissions spontanées sont fréquentes. Une enquête catégorielle alimentaire permet de relever d'éventuelles erreurs diététiques.

En cas de doute sur une allergie à un aliment courant, un régime d'exclusion et réintroduction peut aider à l'élucider. Toutefois l'allergie est rare dans l'urticaire chronique (5 p. 100 des cas d'une série personnelle de 350 urticaires chroniques), souvent de coïncidence : l'éviction supprime les situations aiguës mais ne suffit pas pour guérir l'urticaire chronique [11, 12, 13].

Traitements à objectif physiopathologique

AUTRES « ANTI-MÉDIATEURS »

L'association d'un anti H2 (effet sur la vasodilatation et le rétro contrôle) à un antiH1 permet parfois de passer un cap difficile. L'effet de cette association a été démontré, mais il n'est souvent que minime et temporaire [14-18].

Dans cette indication, l'anti H2 ne doit pas être utilisé seul (risque d'aggravation), ni en traitement prolongé (interférences multiples y compris avec certains antiH1 métabolisés par le CYP450, et effets secondaires nombreux, troubles hématologiques, gynécomastie).

Les « antidégranulants » ou stabilisants mastocytaires réduisent la libération des médiateurs : oxatomide, kétotifène sont aussi des antagonistes des récepteurs H1 ; les résultats sont non reproductibles [19]. Le cromoglycate de sodium oral n'a pas d'intérêt dans l'urticaire chronique idiopathique (indiqué dans la seule allergie alimentaire).

Certains psychotropes ont des propriétés antiH1, antiH2 et antiPAF... démontrées dans l'urticaire au froid et dans l'urticaire chronique : alprazolam, doxépine ne devant pas être associée avec la cimétidine [20, 21].

La tritoqualine est un inhibiteur de la synthèse de l'histamine (Hypostamine®) ; les données manquent pour proposer sa prescription dans les cas sévères [22].

Les antileucotriènes utilisés dans l'asthme ont aussi fait l'objet d'études contrôlées dans l'urticaire chronique, notamment chez les sujets sensibles aux AINS. Les résultats, intéressants pour certains, sont critiqués par d'autres en raison de cas rapportés d'aggravation. Certains auteurs ne les mentionnent pas dans des revues générales pourtant récentes. Ils sont utilisés en association avec les antiH1. Le bénéfice

est réduit dans notre expérience avec des aggravations observées [23-27].

Les bêta adrénergiques (pirbuterol, terbutaline) associés à un anti H1 ont été essayés avec un succès inconstant et une mauvaise tolérance (doses élevées nécessaires) qui a fait abandonner cette association [28].

CORTICOÏDES PAR VOIE GÉNÉRALE

Ils n'ont pas fait l'objet d'étude dans l'urticaire chronique. Ils inhibent la libération des médiateurs mastocytaires [29], mais des doses élevées sont nécessaires. Ils ne sont donc pas en général indiqués dans l'urticaire chronique idiopathique (absence d'effet à long terme, voire aggravation, bien souvent échappement ou cortico-dépendance). Leur prescription ne peut être que limitée à une phase aiguë [30] et réduite ensuite avec prudence. Ils sont considérés comme utiles pour les formes sévères (autoimmunes ou avec vascularite) utilisés alors à la dose minimale efficace ou en association avec d'autres thérapeutiques (colchicine, dapsone...) permettant de réaliser une épargne réciproque des divers médicaments et d'en limiter ainsi les effets adverses [3, 9].

AUTRES MÉDICAMENTS AGISSANT SUR L'INFILTRAT INFLAMMATOIRE

La démonstration d'un effet bénéfique dans des vascularites et des urticaires physiques (la possibilité de provocation permettant une évaluation) les fait indiquer par extension dans les urticaires chroniques sévères (avec ou sans autoimmunité, avec ou sans vascularite) en tenant compte de leurs contre indications et effets secondaires.

La colchicine est débutée à 1 cp/j dans cette indication, le suivi hématologique est indispensable [31].

Les antipaludéens (hydroxychloroquine) sont utilisés dans la vascularite hypocomplémentémique [32].

La dapsone (50 mg/j) a fait l'objet d'études contrôlées dans l'urticaire retardée à la pression (dosage de la G6PD et suivi biologique indispensable) [33].

La salazopyrine qui a une action sur l'activation mastocytaire et le TNF α , a été étudiée dans l'urticaire retardée à la pression et dans l'urticaire chronique [34, 35].

L'indométhacine (bien qu'à haut risque d'aggraver l'urticaire) et la pentoxifylline ont été proposées pour leurs effets anti cytokines (IL1...) dans des situations ponctuelles [36, 37].

MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LES SYSTÈMES DU COMPLÉMENT ET DES KININES

Les inhibiteurs enzymatiques comme l'acide tranexamique ont un intérêt à la phase précoce des manifestations d'angio-œdème, mais ne sont pas efficaces dans l'urticaire [38] Les anti-protéases (aprotinine) non dénuées de risque anaphylactique ne sont pas utilisées [39, 40].

La coumarine a montré son intérêt dans une étude contrôlée portant sur un petit nombre de malades. L'effet n'est obtenu qu'à condition d'effet anticoagulant aussi les risques potentiels de ces traitements les font réserver à des situations particulières, indications de coïncidence où l'effet

sur l'urticaire peut être observé [41, 42, 43, et un cas personnel].

Les anabolisants androgènes atténués (Danazol ou Stanozolol) ont été proposés par analogie avec leur effet dans l'œdème angio-neurotique héréditaire [44-46] et la « manipulation hormonale » dans les formes d'évolution cyclique chez la femme (rôle dans la perméabilité capillaire, variations cycliques de cytokines) : en pratique bien peu d'urticaires chroniques voient leur évolution modifiée par ces changements.

D'autres médicaments agissent sur la perméabilité vasculaire. Ainsi, les inhibiteurs des canaux calciques pourraient diminuer la libération de médiateurs (Nifédipine) [47, 48]. Ils sont mal tolérés dans cette indication et leur effet non confirmé. Les capteurs de radicaux libres (Vitamine E), vasculotropes veinotoniques, sont utilisés parfois dans le même objectif mais ils n'ont pas fait l'objet d'études.

TRAITEMENTS IMMUNO-MODULATEURS

La désensibilisation ou induction de tolérance est proposée dans les urticaires physiques non sensibles aux anti-H1, en utilisant la phase réfractaire après une exposition. Le début doit être très prudent pour ne pas déclencher de réaction anaphylactique ; un traitement d'entretien est nécessaire.

Les ultraviolets, dont l'action est immunosuppressive et désensibilisante (effet sur mastocytes, cellules de Langerhans, et T suppresseurs), sont utilisés en association avec un anti H1 non photosensibilisant dans le dermatographisme symptomatique, l'urticaire solaire, les mastocytoses et de manière empirique dans l'urticaire chronique où leur effet suspensif est très inconstant. La PUVAthérapie est d'efficacité peu durable [49, 50].

La cyclosporine est un inhibiteur des T auxiliaires, de l'IL2, des cellules de Langerhans... Elle est donc utile pour réduire la formation d'auto-anticorps et la libération de médiateurs [51]. Les indications et la surveillance tiennent compte des risques (néphropathies, HTA, hypertrichose, hépato et neurotoxicité) et des associations contre-indiquées (nombreux antibiotiques, corticoïdes, contraceptifs... et grossesse). Elle est donc réservée aux cas sévères résistant aux autres thérapeutiques.

Dans des études récentes ouvertes et contrôlées la cyclosporine a été utilisée en cure courte, à faible dose (2,5 à < 5 mg/kg/j). Environ 65 p. 100 de bonnes réponses ont été obtenues, dont un tiers des cas de façon durable. L'arrêt est suivi de rechutes mais les anti-H1 sont alors souvent devenus efficaces [52-56].

La soustraction des autoanticorps pathogènes par plasmaphèreses a induit un bénéfice temporaire dans quelques cas d'urticaire chronique [57, 58] et d'urticaire solaire [59].

Les immunoglobulines intraveineuses de coût élevé et avec un risque de rebond, ont été utilisées dans quelques cas en l'absence d'effet des autres traitements [60].

Les immunosuppresseurs tels que le méthotrexate et le cyclophosphamide ont été proposés dans des urticaires chroniques avec vascularite [61, 62].

L'interféron gamma inhibe la synthèse des IgE induite par l'IL4, les effets secondaires limitent son emploi à des formes très rebelles. L'effet est inconstant et pas toujours durable [63].

Traitements « d'appoint »

Les traitements topiques évitent parfois le recours intempestif à des thérapeutiques « majeures » lors des poussées. Les corticoïdes locaux requièrent des règles strictes de prescription. Le bénéfice des anti-inflammatoires non stéroïdiens, parfois sensibilisants, n'est pas démontré. Les solutions de camphre, menthol, acide acétique, eau de chaux, sont à essayer, en association avec des émollients. Les antihistaminiques locaux classiques sont efficaces mais sensibilisants. La doxépine et la capsacine ont été proposées pour calmer le prurit. Il faut bien sûr éviter les irritants (laine, détergents), le port de vêtements serrés, les facteurs déclenchants des urticaires physiques.

Traitements des maladies associées

Certains traitements ciblés sur une affection supposée pouvoir jouer un rôle étiologique méritent de retenir l'attention et ont fait l'objet de quelques études.

Ainsi, dépister et traiter un foyer infectieux latent paraît médicalement raisonnable. Dans une étude ouverte [64], le traitement par aciclovir de patients ayant un herpès récidivant a montré un « bénéfice » dans 7 cas sur 14. Autrefois, le traitement d'une candidose digestive occulte était un recours fréquent mais l'intérêt de ce type de traitement n'a été pas confirmé lors d'études récentes [11]. L'éradication d'*Helicobacter pylori* donne des résultats contradictoires dans l'urticaire chronique [65-67].

En cas d'auto-immunité antithyroïdienne, un traitement par Lévothyrox® à dose freinatrice est proposé, suspendu en cas de non réponse après quelques semaines, mais cette indication en l'absence d'hypothyroïdie n'est pas reconnue par tous les auteurs [68, 69].

Cas particuliers

L'URGENCE : ANGIO-ŒDÈMES ET ANAPHYLAXIE

Les angioœdèmes localisés associés à de l'urticaire relèvent des mêmes causes donc des mêmes traitements. Ils appartiennent souvent à des formes plus sévères.

Les situations d'urgence sont peu souvent rencontrées au cours de l'urticaire chronique. Dans ces cas, un facteur médicamenteux (AINS par exemple) est souvent précipitant.

Le caractère aigu, la topographie menaçant les voies aériennes et l'association à des manifestations systémiques anaphylactiques imposent un traitement d'urgence :

L'adrénaline est utilisée par voie sous-cutanée ou au mieux en IM : 1/4 mg de la solution commercialisée à 1 mg/ml (par

exemple forme prête à l'emploi) à répéter si besoin. Ses contre-indications ne sont que relatives dans l'urgence (cardiopathie, hypertension).

Dans les localisations débutantes de la cavité buccale, on peut utiliser des nébulisations ou des pulvérisations bucco-pharyngées d'adrénaline.

Dans les formes graves, on a parfois recours à un remplissage vasculaire voire à des mesures de réanimation cardio-respiratoire, et de toute façon à une surveillance hospitalière de 24 heures.

Les corticoïdes par voie injectable n'ont jamais fait l'objet d'étude d'efficacité. Utilisés dans la pratique d'urgence ils semblent avoir un effet partiel précoce sur l'œdème, et seront efficaces sur la phase tardive de la réaction. Des antihistaminiques leur sont associés. A moyen terme, une étude a montré un pronostic meilleur de l'urticaire traitée ainsi en situation d'urgence.

Le traitement préventif ultérieur repose sur l'identification de la cause et son éviction si cela est possible (aliments, médicaments, froid...). Dans le cas contraire, le sujet doit toujours disposer d'une trousse d'urgence contenant les médicaments ci-dessus.

LES URTICAIRES PHYSIQUES

Leur gravité et la justification d'un traitement dépendent de la fréquence de l'exposition déclenchante et du seuil de réaction du sujet. Toutefois la réduction des facteurs précipitants n'est pas toujours suffisante.

Le dermographisme ou urticaire factice est présent en association avec une urticaire banale dans une proportion élevée de cas. La suppression des facteurs locaux d'irritation vestimentaire, l'utilisation d'émollients et bien souvent d'un antihistaminique sont le plus efficaces. Fait d'observation, le soleil estival l'améliore de sorte qu'une photothérapie UVB a été proposée dans les cas rebelles. Bien souvent, il finit par guérir spontanément. Les formes retardées, rares, sont peu sensibles aux anti H1 [70].

L'urticaire cholinergique est sensible à la réduction des facteurs précipitants (stress, effort, chaleur), l'hydroxyzine ou un autre anti H1 peuvent être utilisés mais la compliance des sujets est souvent mauvaise. Dans les formes sévères, il faut s'assurer de l'absence d'allergie alimentaire. Le danazol ne peut être indiqué dans les formes habituelles [45, 46]. Bêta-bloquants, alprazolam, doxépine ont aussi été proposés.

L'urticaire au froid peut être secondaire à une maladie systémique et justifie de ce fait un bilan étiologique. Les formes sévères exposent au risque d'hydrocution par anaphylaxie. Des consignes strictes de prévention doivent être données et sont des préalables au traitement anti H1. La cyproheptadine était considérée comme le traitement de choix, mais les doses requises (4 à 6 cp/j) sont mal tolérées. Les anti-H1 modernes sont aussi efficaces, plusieurs doivent être essayés et le choix donné au malade. Un anti H2 peut y être associé. La Pénicilline injectable avait été proposée autrefois mais les résultats ne semblent pas reproductibles. La doxépine ou l'alprazolam ont donné des résultats encourageants, étayés par la réduction des médiateurs libérés.

L'induction de tolérance (bains froids) a été proposée ; cette tolérance doit être maintenue par exposition régulière, mais la fréquence en est parfois très contraignante et elle ne serait pas sans risque (l'observation de vascularites en a fait limiter les indications) [21, 71, 72].

L'urticaire de contact à la chaleur est traitée par anti H1, doxépine ou induction de tolérance.

L'urticaire adrénurgique est une indication des bêta-bloquants lorsque l'hydroxyzine et les anti H1 (plus, éventuellement, anti H2) se sont avérés inopérants en association avec le régime excluant chocolat, thé, café [73].

L'urticaire solaire idiopathique, rare, est à différencier de la très commune lucite estivale bénigne et des urticaires solaires secondaires (lupus, protoporphyries...). La détermination du spectre et du seuil de déclenchement permet de guider le traitement : photoprotection externe et fortes doses d'antihistaminiques H1 non dénuées de risque toxique ont démontré leur efficacité. Bêta-carotène et antipaludéens de synthèse peuvent être essayés. L'induction de tolérance est à associer aux anti H1 dans les formes sévères mais un traitement d'entretien est nécessaire. Les plasmaphérèses [59, 74, 75] et la cyclosporine ont été essayées dans les cas rebelles [76-78].

L'urticaire retardée à la pression est bien particulière par sa survenue retardée par rapport à la pression déclenchante, profonde, appuyée. Elle doit être recherchée de principe. Souvent cette urticaire est d'évolution sévère, mal contrôlée par le traitement anti-H1, et accompagnée d'une urticaire chronique commune lorsqu'elle est intense. Les facteurs précipitants doivent être évités. Le recours aux corticoïdes est fréquent, à une dose parfois supérieure à 10 à 15 mg/j, de sorte que des solutions de remplacement ont été recherchées : l'indométhacine, inconstamment efficace sur les facteurs de pression, risque d'aggraver l'urticaire [36], la dapson et la salazopyrine ont permis d'obtenir des résultats encourageants [33, 34].

Conclusion

Dans l'urticaire chronique, l'objectif principal est l'amélioration de la qualité de vie. Les traitements pharmacologiques ont pour cibles les médiateurs et les cellules inflammatoires.

La stratégie thérapeutique dépend du type d'urticaire (commune, physique, avec vascularite, autoimmune), du retentissement (conséquences psychosociales), de facteurs de gravité liés à la maladie sous-jacente et aux rares situations d'urgence, comparés aux risques acceptables des thérapeutiques.

En pratique, les facteurs aggravants ou précipitants doivent être évités (infections, alcool, médicaments...). Lorsque les antihistaminiques sont insuffisants en monothérapie, d'autres médicaments peuvent permettre de passer une période difficile. Les cas résistants à l'association de plusieurs antihistaminiques conduisent à rechercher des solutions alternatives ou complémentaires. La plupart des traitements alternatifs s'appuient sur des études ouvertes ou sur quelques cas et ne sauraient être conseillés systématiquement. Malgré un effet démontré, certains des produits autrefois proposés

ne sont guère utilisés car dans la pratique de peu d'efficacité. Quelques études récentes (ouvertes ou contrôlées) rapportent l'intérêt de traitements par la cyclosporine ou par les antagonistes des leucotriènes, mais des travaux ultérieurs, portant sur un plus grand nombre de patients, sont nécessaires. Les effets adverses de toutes ces thérapeutiques en limitent l'emploi et les font réserver aux formes sévères et résistantes, et pour une durée limitée.

La sévérité de la maladie peut varier dans le temps chez un même malade et les rémissions apparemment spontanées ne sont pas rares. Quelle que soit la thérapeutique mise en œuvre, une réévaluation périodique (tous les trois mois) est indispensable. Dans cette maladie hétérogène, une approche individuelle doit permettre d'obtenir une réduction des symptômes avec le traitement donnant le moins d'effets adverses, en évaluant pour chaque médicament le rapport bénéfices/risques.

Références

- Tharp MD. The clinical efficacy of antihistamines in the skin. *Allergy* 2000;55 (suppl 60):11-6.
- Merk HF. Standard treatment: role of antihistamines. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:153-6.
- Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
- Woosley RL. Cardiac action of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:233-52.
- Roos TC, Merk HF. Important drug interactions in Dermatology. *Drugs* 2000;59:181-92.
- Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaiologos G, Aroni K. The therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: Clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1090-3.
- Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, Trippas E, Mariz SD, Czarnetzki BM. Double-blind crossover study of high dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324-27.
- Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
- Sabroe RA, Seed PZ, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεR1 or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
- Lichtenstein J, Plowmiers F, Sherertz EF. Non steroidal anti-inflammatory drugs. Their use in dermatology. *Int J Dermatol* 1987;26:80-7.
- Zuberbier T, Chantraine S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria: a prospective study. *Acta Dermato Venereol* 1995;75:484-7.
- Guinpepin MT. Place de l'allergie dans l'urticaire chronique. *Rev Fr Allergol* 1996;36:247-52.
- Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;55:306-8.
- Kennard CD, Ellis CN. Pharmacologic Therapy For Urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:176-89.
- Juhlin L, Landor A. Drug therapy for chronic urticaria. *Clin Rev All* 1992;10:349-69.

16. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CTC, Hindley F et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1987;117:81-8.
17. Paul E, Bodeker RH. Treatment of chronic idiopathic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized double-blind study in 45 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:277-80.
18. Phanuphak P, Schocket A, Kholer PF. Treatment of chronic idiopathic urticaria with combined H₁ and H₂ blockers. *Clin Allergy* 1978;8:429-33.
19. Egan CA, Rallis TM. Treatment of chronic urticaria with ketotifen. *Arch Dermatol* 1997;133:147-9.
20. Green SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind cross over study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:669-74.
21. Neittaanmaki H, Myohanen T, Fraihi JE. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepine and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: usefulness of doxepine. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:483-9.
22. Escande JP, Hewitt J. Traitement de l'urticaire chronique. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1971;78:467-72.
23. Ohnishi-Inoue Y, Mitsuya K, Horio T. Aspirin sensitive urticaria: provocation with a leukotrien receptor antagonist. *Brit J Dermatol* 1998;138:483-5.
24. Ellis MH. Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:876-7.
25. Berkun Y, Shalit M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast. *Allergy* 2000;55:203-4.
26. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607-14.
27. Perez C, Sanchez-Borges M, Capriles E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1060-11.
28. Husz S, Toth-Kase I, Dobozy A. Treatment of cold urticaria. *Int J Dermatol* 1994;33:210-3.
29. Paradis L, Lavoie C, Brunet C, Bedart PM, Hebert J. Effects of systemic corticosteroids on cutaneous histamine secretion and histamine-releasing factor in patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1996;26:815-20.
30. Pollack CV, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria — the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995;26:547-51.
31. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;120:403-8.
32. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, Schocket AL. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:600-3.
33. Dayani A, Gould DJ, Cambell S. Delayed Pressure Urticaria: Treatment With Dapsone. *J Dermatol Treatm* 1992;3:61-2.
34. Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:155-9.
35. Jaffer AM. Sulfasalazine therapy in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:964-5.
36. Dover JS, Kobza-Black A, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1289-98.
37. Nurnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Derm Venereol* 1995;75:54-6.
38. Laurberg G. Tranexanic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1977;57:369-70.
39. Juhlin L, Michaelsson G. Use of kallikrein inhibitor in the treatment of urticaria and hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 1969;49:37-44.
40. Berova N, Petkov, Andreev VC. Treatment of chronic urticaria with a proteinase (kallikrein) inhibitor. *Br J Dermatol* 1974;90:431-4.
41. Berthes-Jones J, Hutchinson PE, Wicks ACB, Mitchell VE. Chronic urticaria controlled by warfarin. *B M J* 1988;297:1382-3.
42. Duvall LA, Boackle RJ, King RG. Warfarin sodium therapy for chronic idiopathic urticaria and angioedema. *South Med J* 1986;79:382.
43. Parslew R, Price D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria. *Clinical Exp Allergy* 2000;30:1161-5.
44. Brestel EP, Thrush LB. The treatment of glucocorticosteroid-dependent chronic urticaria with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:265-9.
45. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987;116:553-6.
46. Berthes-Jones J, Graham-Brown RAC. Chronic pruritus, erythema and urticaria: a disease spectrum responding to danazol. *Br J Dermatol* 1989;121:235-7.
47. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988;177:287-91.
48. Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, cross over trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:756-63.
49. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;65:449-50.
50. Olafsson LH, Larko O, Roupe G, Granerus G, Bengtsson U. Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: a double-blind study. *Arch Dermatol Res* 1986;278:228-31.
51. Stellato C, De Paulis A, Ciccarcelli A, Cirillo R, Patella V, Casalaro V et al. Antiinflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-4.
52. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1065-7.
53. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-6.
54. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PZ, Kobza Black A, Greaves MW. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
55. Vena GA, Cassano N, d'Argento V. Cyclosporin A in the treatment of urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:331-41.
56. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl G, Henz BM. Management of urticaria: a consensus report. *J Invest Dermatol. Symposium Proceedings*. 2001;6:128-31.
57. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasma-pheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-80.
58. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clinical Immunol* 2000;105:664-72.

59. Duschet P, Leyen P, Schwarz T, Hocker P, Greiter J, Gschnait F. Solar urticaria — effective treatment by plasmapheresis. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:185-8.
60. O'Donnell BF, Berr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F, Niimi N et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-6.
61. Stack PS. Methotrexate for urticarial vasculitis. *Ann Allergy* 1994;72:36-8.
62. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:212-4.
63. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, Haas N, Nurnberg W, Muller K et al. Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:500-1.
64. Shelley WB, Shelley ED. Acyclovir therapy for angioedema and chronic urticaria. *Cutis* 1997;59:185-8.
65. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:288-94.
66. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Dermatol Venereol* 1998;78:440-2.
67. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:60-3.
68. Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:901-5.
69. Heymannn WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32.
70. Johnsson M, Falk ES, Volden G. UVB treatment of factitious urticaria. *Photodermatol* 1987;4:302-4.
71. Black AK. Cold Urticaria. *Semin Dermatol* 1987;6:292-301.
72. Henquet CJM, Martens BPM, Van Vloten WA. Cold urticaria: a clinicotherapeutic study in 30 patients with special emphasis on cold desensitization. *Eur J Dermatol* 1992;2:75-7.
73. Shelley WB, Shelley ED. Adrenergic urticaria: a new form of stress induced hives. *Lancet* 1985;2:1031-2.
74. Farr PM. Solar urticaria. *Br J Dermatol* 2000;142:4-5.
75. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1030-2.
76. Pont M, Delaporte E, Bonneville A, Thomas P. Urticaire solaire : Désensibilisation par pre-PUVA UVA. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:296-9.
77. Collins P, Ahamat R, Green C, Fergusson J. Plasma exchange therapy in solar urticaria. *Br J Dermatol* 1996;134:1093-7.
78. Edstrom DW, Ros AM. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:61-3.