

Urticaire chronique : progrès récents

J.P. ORTONNE

RÉSUMÉ

L'urticaire chronique idiopathique (UCI) est une dermatose très fréquente dont l'impact sur la qualité de la vie est important. L'histamine joue un rôle clé dans la pathogénie du prurit et de l'éruption cutanée. L'implication de l'auto-immunité dans la pathogénie de l'UCI est actuellement envisagée depuis la mise en évidence d'anticorps circulants dirigés contre le récepteur de haute affinité de l'IgE. Le pouvoir histaminolibérateur de ces autoanticorps pour les mastocytes dermiques humains a été démontré *in vitro*. Les antihistaminiques représentent le traitement de choix de l'UCI. Un nouvel antihistaminique, la fexofénadine, métabolite actif de la terfénadine, a été mis récemment sur le marché dans plusieurs pays européens et aux États-Unis. La fexofénadine, à la dose de 180 mg/jour en administration orale, est active dans le traitement de l'UCI, particulièrement sur le prurit, mais également sur l'éruption cutanée. La tolérance de ce produit est excellente. Contrairement à son précurseur, la terfénadine, la fexofénadine ne présente pas d'affinité particulière pour le tissu cardiaque. Le suivi cardiologique et électrocardiographique des sujets traités n'a jamais montré d'anomalies à ce niveau.

MOTS-CLÉS : Urticaire chronique idiopathique – Antihistaminiques – Traitement.

SUMMARY

Chronic urticaria : recent advances. – Chronic idiopathic urticaria (CIU) is an extremely common skin disease that has a major impact on quality of life. Histamine plays a key role in the pathogenesis of the pruritis and skin lesions. Antibodies to high affinity IgE receptor have been found in the serum of affected patients, suggesting a role for autoimmunity. *In vitro* studies have demonstrated that these antibodies can cause histamine release by human dermal mastocytes. Antihistamines are the treatment of choice for CIU. A new antihistamine fexofenadine, the active metabolite of terfenadine, has recently been introduced in several European countries and the United States. Fexofenadine in a dosage of 180 mg once daily orally is very active on the pruritis and also improves the skin lesions. Its safety profile is excellent. In contrast to terfenadine, fexofenadine does not exhibit any special affinity for cardiac tissues. Long term studies involving cardiological and electrocardiographic evaluations have failed to demonstrate any adverse effects on the heart.

KEY-WORDS : Chronic idiopathic urticaria – Antihistamine agents – Treatment.

INTRODUCTION

La pathogénie, tout comme le traitement de l'urticaire chronique idiopathique bénéficient d'acquisitions récentes.

En ce qui concerne la pathogénie de l'urticaire chronique idiopathique, le rôle de l'auto-immunité est mis en avant par un certain nombre de travaux récents. Les résultats d'une étude récemment achevée d'un nouveau traitement anti-H1 de l'urticaire chronique idiopathique sont ensuite exposés.

PATHOLOGIE : L'AUTO-IMMUNITÉ

L'intervention de l'auto-immunité dans l'urticaire chronique idiopathique peut être suspectée par un certain nombre d'arguments indirects et d'abord l'association entre l'urticaire chronique idiopathique et des maladies auto-immunes de la thyroïde, qui a été documentée très récemment par des études épidémiologiques et cliniques. L'association entre HLA DR4 et l'urticaire chronique idiopathique peut aussi être considérée comme une évidence indirecte orientant vers

l'intervention des mécanismes auto-immuns dans l'urticaire chronique idiopathique.

L'exploration systématique des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique par une intra-dermo-réaction avec du sérum autologue, a permis de détecter l'existence d'une auto-immunité au cours de cette affection en utilisant une stratégie relativement simple. Cette approche a permis aussi de mettre en évidence l'hétérogénéité de l'urticaire chronique idiopathique, comme on pouvait d'ailleurs le suspecter cliniquement.

Les conséquences de ces observations, en termes physiopathogéniques, sont passionnantes. Les patients atteints d'urticaire chronique idiopathique peuvent, très schématiquement, être groupés en deux catégories : ceux qui présentent une intra-dermo-réaction (IDR) positive au sérum autologue et ceux qui ont une intradermo-réaction négative.

Dans le groupe des patients qui ont une activité histamino-libératrice dans leur sérum, responsable de la positivité de l'IDR, on peut également distinguer trois groupes :

- d'une part, les patients qui présentent des anticorps circulants anti-IgE. Ce fait est connu depuis un certain temps, mais des travaux récents l'ont confirmé,

- d'autre part, les patients porteurs d'anticorps circulants contre le récepteur de haute affinité pour l'IgE. Cette information, très intéressante, permet d'identifier une sous-population de patients atteints d'urticaire chronique idiopathique,

- enfin, les patients dont le sérum ne possède pas d'activité histamino-libératrice chez le polynucléaire basophile *in vitro*, modèle cellulaire utilisé pour mettre en évidence l'activité histamino-libératrice du sérum.

Donc une sous-population de patients atteints d'urticaire chronique idiopathique présente des auto-anticorps anti-récepteurs de haute affinité pour l'IgE.

Les auto-anticorps circulants de ces patients reconnaissent un épitope particulier de la chaîne alpha du récepteur de haute affinité pour l'IgE. Le site spécifique de liaison des auto-anticorps circulants avec l'antigène (le récepteur) a pu être déterminé. Lorsque les auto-anticorps se lient au récepteur correspondant, la libération d'histamine est déclenchée. Cette interaction auto-anticorps/antigène paraît être le phénomène de base, responsable de l'histamino-libération et de la positivité de l'IDR chez les patients qui sont porteurs de ces anticorps.

Au cours de ces études, la capacité d'histamino-libération a été démontrée sur le polynucléaire basophile. En fait, dans la peau *in vivo*, c'est le mastocyte qui est impliqué dans la libération d'histamine. Le traitement de coupes de peau par des sérums contenant des auto-anticorps dirigés

contre le récepteur de haute affinité de l'IgE a permis de démontrer que dans la peau humaine, les auto-anticorps anti-récepteurs de haute affinité pour l'IgE sont capables d'induire l'histamino-libération par les mastocytes *in situ*. Ceci est un argument très fort pour penser que les auto-anticorps circulants ont effectivement un rôle dans le déclenchement des lésions urticariennes.

Il semble qu'il existe chez certains patients d'autres activités histamino-libératrices, indépendamment des anticorps dirigés contre l'IgE, ou contre le récepteur de haute affinité de l'IgE. Un travail, réalisé par des dermatologues londoniens, montre que cette autre activité n'est pas parfaitement bien caractérisée. Elle est distincte des IgG et persiste après ultra-filtration à 30 kDa, suggérant qu'il s'agit d'une molécule différente des immunoglobulines et d'un certain nombre des médiateurs de l'inflammation qui sont connus jusqu'à présent.

Pour résumer l'état actuel des connaissances, il est clair que chez les patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, il y a une sous-population quantitativement importante qui présente des auto-anticorps, jouant vraisemblablement un rôle important dans la pathogénie de l'affection. Les conséquences thérapeutiques que ces découvertes peuvent impliquer sont particulièrement importantes. Elles conduisent à penser que certains des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, pourraient bénéficier de traitements immunosuppresseurs. Les plasmaphèreses ont été essayées avec succès chez plusieurs patients. Par ailleurs, il a pu être démontré que l'activité biologique des anticorps circulants dirigés contre le récepteur de haute affinité pour l'IgE peut être complètement inhibée par l'administration d'un peptide contenant l'épitope avec lequel réagit l'anticorps.

Dans un système expérimental, il est donc possible de neutraliser l'effet biologique d'histamino-libération induit par ces anticorps circulants. Ces observations ouvrent des perspectives qui sont tout à fait fascinantes.

EFFETS D'UN NOUVEL ANTI-HISTAMINIQUE

En attendant, revenons aux réalités actuelles et à ce que nous pouvons utiliser actuellement chez nos patients. Sont rapportées ici quelques informations sur un essai clinique dont l'auteur a eu le privilège d'être le coordinateur, concernant le traitement de l'urticaire chronique idiopathique par la fexofénadine.

Ce produit a des relations avec la terfénadine. La terfénadine est la prodrogue de la fexofénadine, et la fexofénadine est le métabolite actif de la terfénadine.

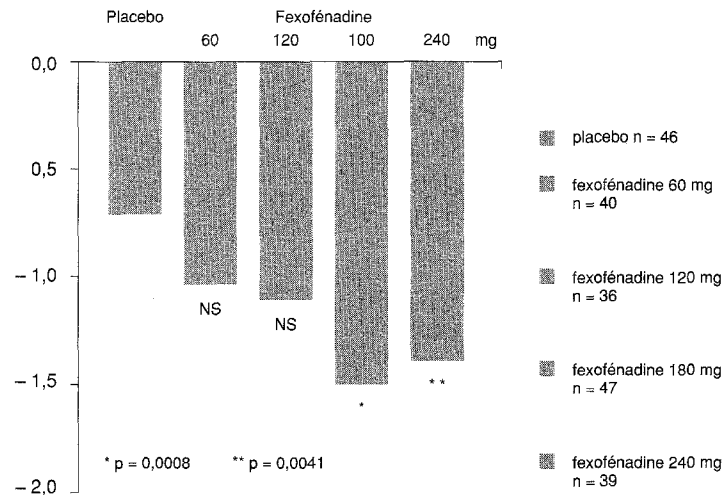


Fig. 1. – Résultats : score symptomatique total 24 heures (SST 24 h). Diminution du SST par rapport au score de base. Stern MA and Berth-Jones J. – Efficacy, tolerability and optimal dose of fexofenadine in chronic idiopathic urticaria British Society for Allergy and Clinical Immunology, Nottingham, UK, July 1997 (Abstract) ; Dossier d'AMM.

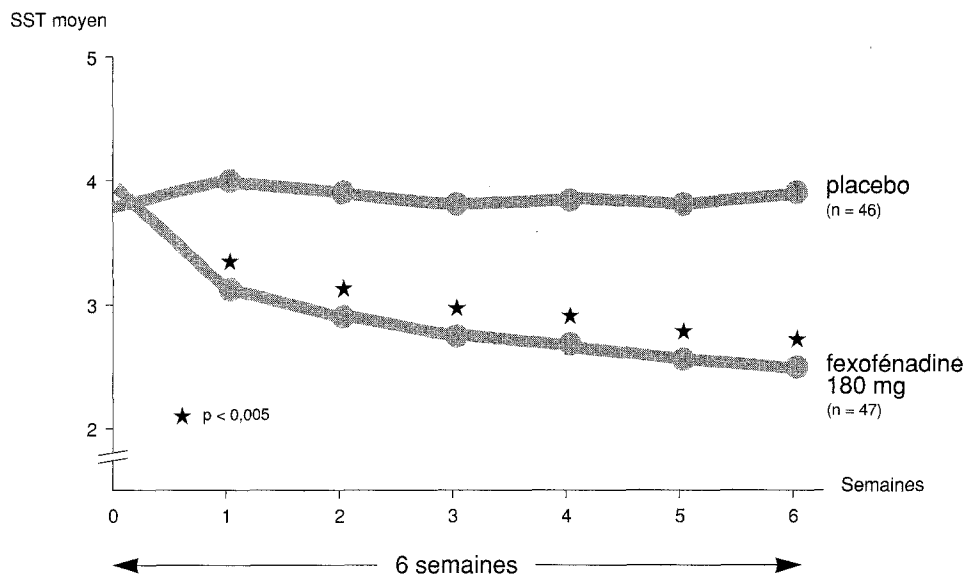


Fig. 2. – Résultats : évolution hebdomadaire du SST 24 heures moyen (ITT)

Contrairement à sa prodrogue, la fexofénadine n'a pas d'affinité particulière pour les tissus cardiaques, et n'a pas montré d'effet cardiaque à type de modification du segment QT électrocardiographique dans les études très nombreuses qui ont été réalisées jusqu'à présent, comme cela avait été noté précédemment pour la terfénadine.

Méthodologie

Cette étude de la fexofénadine a été réalisée par comparaison au placebo à raison d'une prise par

jour. L'objectif était bien entendu d'établir l'efficacité et la tolérance de cette molécule.

Il s'agit d'un essai multicentrique, en double aveugle, avec une période d'observation préthérapeutique et 6 semaines de traitement avec des groupes parallèles. Différentes doses journalières du produit ont été étudiées, allant de 60 mg par jour, jusqu'à 240 mg par jour en prise unique, avec, bien entendu, un groupe placebo. Au total 208 patients ont été analysés dans cette étude. Le prurit, symptôme majeur, et l'éruption érythémato-papuleuse, ont été évalués avec une échelle à cinq grades.

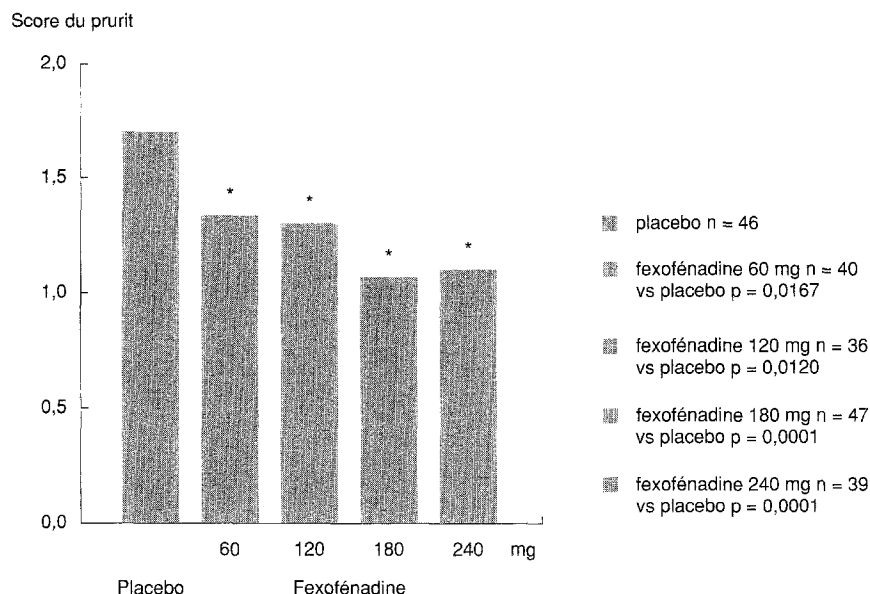


Fig. 3. – Résultats : échelle de prurit (ITT)

Un score symptomatique total, associant le prurit et l'éruption cutanée a été déterminé à partir des deux éléments symptomatiques mentionnés précédemment.

Le prurit répond beaucoup plus favorablement aux antihistaminiques que l'éruption cutanée. De ce fait, la prise en compte du score symptomatique total minore indiscutablement l'effet réel du traitement sur le prurit.

Les critères secondaires d'efficacité ont été, comme dans la majorité des essais concernant les anti-urticariens, l'évaluation par le patient du retentissement de la symptomatologie clinique sur la vie quotidienne, l'évaluation du patient sur l'efficacité globale. Les paramètres évalués par le médecin ont été l'érythème, l'éruption, caractérisée également par le nombre des lésions, l'étendue, la sévérité globale de l'atteinte cutanée, l'importance de l'amélioration et l'efficacité globale.

Résultats

Les résultats ont montré une efficacité indiscutable et statistiquement significative de la fexofénadine par rapport au placebo. L'efficacité de la fexofénadine est significative par rapport au placebo à partir de la dose de 180 mg/j (fig. 1). Comme il n'y avait pas de différence significative entre 180 et 240 mg/jour, c'est donc la dose de 180 mg/jour qui a été retenue.

L'amélioration du score symptomatique total a été statistiquement plus importante dans le groupe fexofénadine 180 mg/jour que dans le groupe placebo (fig. 2).

L'évolution du score symptomatique total, en comparant le placebo et la dose de 180 mg/jour, a montré une réduction continue de ce paramètre significativement plus importante dans le groupe fexofénadine 180 mg. Cet effet a été encore plus marqué lorsque le prurit seulement a été pris en compte (fig. 3).

La fexofénadine à la dose de 180 mg/jour est donc efficace dans le traitement de l'urticaire chronique idiopathique.

En ce qui concerne la tolérance, un certain nombre d'effets secondaires ont été observés, mais dans la majorité des cas, ils ont été extrêmement modérés. Les arrêts de traitement imputables à un effet secondaire lié à la thérapeutique ont été supérieurs, dans le groupe placebo, par comparaison au groupe traité par la fexofénadine. L'étude cardiologique et électrocardiographique des patients, particulièrement attentive et minutieuse n'a jamais montré la moindre anomalie.

Conclusion

En conclusion, la fexofénadine à 180 mg une fois par jour est bien tolérée. A cette dose, elle est significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de l'urticaire chronique idiopathique, particulièrement sur le prurit, une réduction de l'éruption typique de l'urticaire a également été observée. La dose finale qui a été choisie pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique, sur les arguments ici exposés, est de 180 mg par jour.