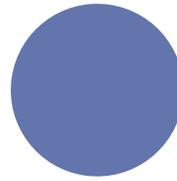
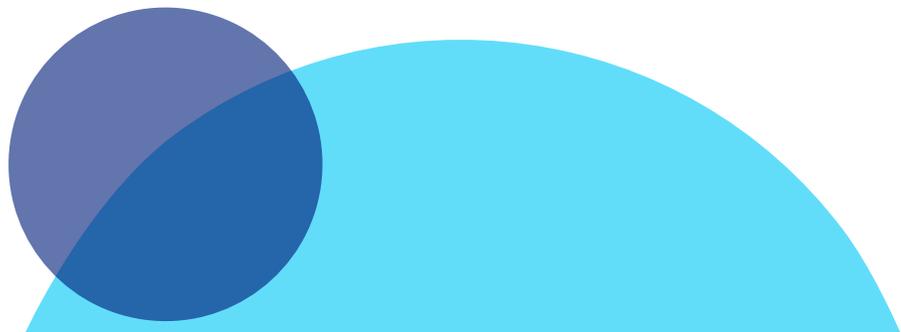


À PROPOS DE L'AUTEUR



Werner Barnard, MBChB (Pretoria), LMCC, MCFP

Le Dr Barnard est médecin de famille, et s'intéresse particulièrement à l'allergie. Il a obtenu son diplôme de médecine MBChB à l'Université de Pretoria, en Afrique du Sud, en 1989 et a déménagé au Canada en 1998 où il a travaillé dans une communauté rurale en tant que médecin de famille jusqu'en 2004. Il a ensuite ouvert un cabinet spécialisé en allergologie à Regina en 2005. Il est membre de l'EAACI (Académie européenne de l'allergologie et de l'immunologie clinique). Le Dr Barnard est également professeur adjoint en clinique à l'Université de la Saskatchewan et siège à divers conseils consultatifs à titre de consultant.



LES ANTIHISTAMINIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'USC : POINTS DE PRATIQUE

INTRODUCTION

L'urticaire est une affection médiée par les mastocytes, caractérisée par des papules prurigineuses en relief et passagères sur fond érythémateux, et chaque lésion individuelle disparaît en 24-48 heures sans laisser d'ecchymose ni de cicatrice. L'angio-œdème est une enflure sous-cutanée localisée pouvant parfois accompagner l'urticaire. L'urticaire peut être aiguë ou chronique, selon sa durée. L'urticaire chronique est à son tour subdivisée en urticaire inducible ou en urticaire spontanée chronique (USC). Le présent article porte sur l'urticaire spontanée chronique (USC), qui est caractérisée par des papules d'œdème et/ou d'une enflure apparaissant spontanément la plupart des jours de la semaine pendant six semaines ou plus (**figure 1**). La prévalence de l'urticaire chronique a été estimée être entre 0,5 et 5 %. L'urticaire chronique est plus fréquente à l'âge adulte, sa fréquence culmine entre l'âge de 20 et 40 ans, et elle affecte plus souvent les femmes que les hommes. Dans les cas d'USC, il est généralement impossible d'identifier un déclencheur externe¹.

D'après les recommandations des lignes directrices consensuelles actuelles mondiales sur l'urticaire, le traitement de première intention de l'USC doit consister en l'utilisation quotidienne régulière d'un antihistaminique non sédatif de deuxième génération à longue durée d'action à raison de sa dose habituelle. Si aucune réponse n'est obtenue ou si la réponse est insuffisante en l'espace de 2 à 4 semaines ou avant, le traitement de deuxième intention conseillé doit être prescrit à raison de 2, 3 ou 4 fois la dose habituelle, généralement fractionnée en deux doses quotidiennes (**figure 2**). La rémission spontanée de l'USC se produit chez un maximum de 50 % des patients en l'espace de 6 mois ou moins, mais sa durée moyenne est de 3 à 5 ans.

Bien qu'il n'existe actuellement aucun médicament modifiant le cours de la maladie contre l'USC, l'objectif du traitement est de maîtriser ou de supprimer les symptômes affectant la qualité de vie des patients jusqu'à la rémission. En raison de la nature chronique de la maladie et de la nécessité de poursuivre le traitement durant des mois ou des années, il est important que les traitements utilisés soient bien tolérés et n'entraînent pas de morbidité significative à long terme.

ANTIHISTAMINIQUES H1 DE DEUXIÈME GÉNÉRATION (NON SÉDATIFS)

Les antihistaminiques de deuxième génération offerts au Canada comprennent : cétirizine, loratadine, desloratadine, fexofénadine, bilastine et rupatadine. Bien que les études comparatives indiquent que tous les antihistaminiques de deuxième génération n'auraient pas la même efficacité contre l'USC, les données probantes disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas d'émettre de fortes recommandations pour ou contre l'un de ces antihistaminiques.

Tous les traitements mentionnés sont d'une efficacité avérée contre l'USC d'après les principales études d'homologation menées chez près de 4 000 patients, lesquelles ont toutes montré l'innocuité et l'efficacité de ces agents et l'absence d'effets indésirables significatifs. Les taux rapportés de somnolence et de sédation sont constamment comparables à ceux des patients sous placebo; par ailleurs, des améliorations significatives ont été rapportées quant à la qualité de vie liée à la santé, au rendement au travail et aux activités de la vie quotidienne. Des effets indésirables mineurs ont été notés chez une minorité de patients : céphalées, somnolence, constipation et douleur abdominale²⁻²⁵.

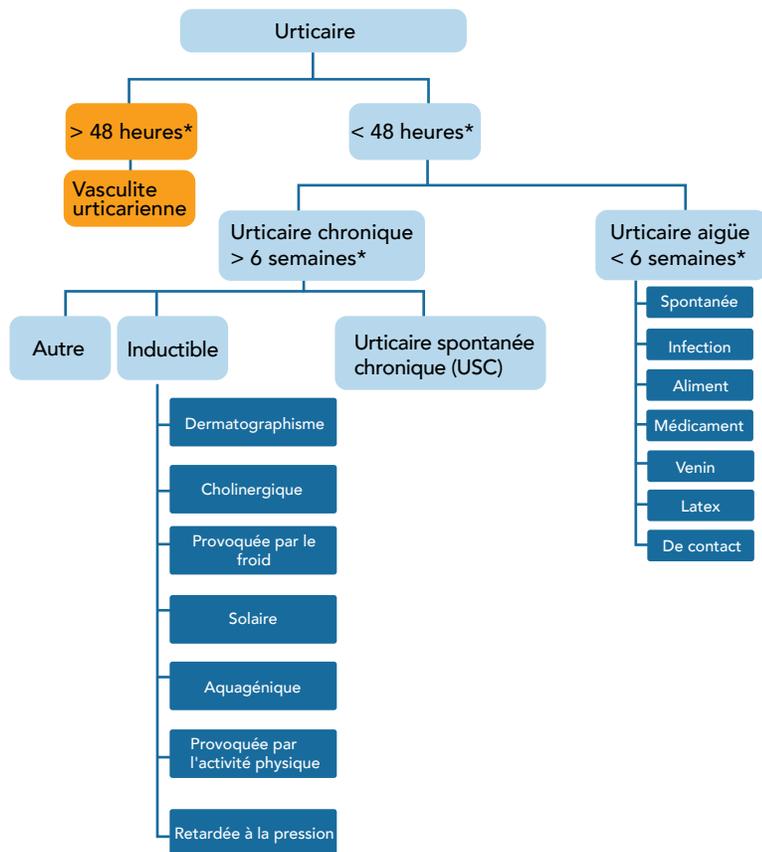


Figure 1. Aperçu de la classification de l'urticaire. * Le seuil de 48 heures se rapporte aux lésions individuelles, alors que celui de 6 semaines se rapporte à la maladie dans son ensemble; d'après l'article de Kanani et al., 2018.

ALGORITHME POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'USC¹

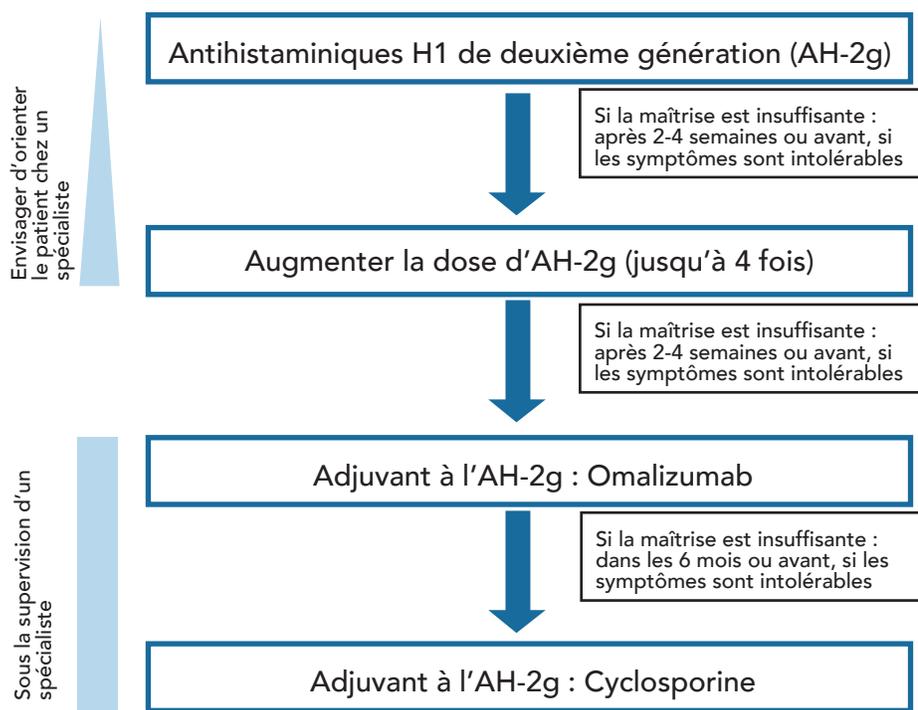


Figure 2. Algorithme du traitement recommandé de l'urticaire; d'après l'article de Zuberbeir et al., 2018.

Les antihistaminiques H1 de deuxième génération sont généralement bien tolérés par la plupart des patients, même à des doses élevées. Une analyse rétrospective récente a permis d'examiner les données d'un centre dans lequel les doses d'antihistaminiques étaient augmentées à plus de quatre fois la dose habituelle. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence de l'inefficacité du traitement par des antihistaminiques à raison d'une dose jusqu'à quatre fois la dose habituelle auprès de patients atteints d'USC, et de déterminer l'efficacité et l'innocuité du traitement antihistaminique à une dose quatre fois supérieure à la dose habituelle. D'après le rapport des chercheurs, sur les 200 patients sélectionnés, 178 ont été inclus dans l'analyse définitive, et le traitement initial consistait en une dose unique quotidienne d'antihistaminiques. Si les symptômes persistaient, la dose pouvait être augmentée jusqu'à quatre fois chez 138 (78 %) des patients, dont 41 (23 %) ont obtenu une réponse suffisante. L'augmentation de la dose d'antihistaminiques a été nécessaire chez 110 (80 %) patients ayant présenté des papules œdémateuses seulement ou des papules accompagnées d'un angio-œdème, et chez 28 (64 %) patients ayant présenté des EI seulement ($p = 0,039$); des effets secondaires ont été rapportés après l'augmentation de plus de quatre fois de la dose chez 10 % des patients (6/59)²⁶. Cependant, comme il s'agit d'une seule étude, il n'est pas encore possible de recommander l'augmentation de plus de quatre fois de la dose actuelle.

	Bilastine ²⁷	Cétirizine ²⁸	Desloratadine ²⁹	Fexofénadine ³⁰	Loratadine ³¹	Rupatadine ³²
Délai d'action	1 heure	Délai de 0,7 heure avant la suppression des boules d'œdème et érythème cutanées ³³	En moins de 1 heure	1 à 2 heures ³⁴	1 à 3 heures	1 à 2 heures
Durée d'action	24 à 26 heures	Suppression pendant ≥ 24 heures des boules d'œdème et érythème cutanées ³³	24 heures	24 heures ³⁴	≥ 24 heures	24 heures
Absorption	Rapide	Rapide	Rapide	Rapide	Rapide (les aliments augmentent de 48 % la biodisponibilité totale)	Rapide
Liaison aux protéines	84 % à 90 %	93 %	82 % à 87 %	69,4 %	97 % à 99 % pour la loratadine, 73 % à 76 % pour le métabolite	98,5 % à 99 %
Métabolisme	Minime (~5 % de la dose) Aucune induction ni inhibition du CYP450	Hépatique limité	La desloratadine fait l'objet d'une transformation métabolique importante. L'enzyme responsable du métabolisme de la desloratadine n'a pas encore été identifiée	Le métabolisme de la fexofénadine est négligeable. L'ester méthylique de fexofénadine et le MDL 4829 sont les seuls métabolites possibles de la fexofénadine détectée.	Métabolisme hépatique important par les isoenzymes CYP2D6 et 3A4 produisant un métabolite actif	Principalement par l'isoenzyme CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.
Biodisponibilité	~61 %	s.o.	s.o.	Estimée à ~33 %	s. o.	s. o.
Demi-vie	~14,5 heures	Enfants, 6,2 heures; Adultes, 8 heures	~27 heures	13 à 14 heures	7,8 à 11,0 heures pour la loratadine; 28 heures pour le métabolite	Enfants de 2 à 5 ans, 15,9 heures Enfants de 6 à 11 ans, 12,3 heures Adultes, 4,04 à 6,07 heures Personnes âgées, 8,7 heures
Délai avant l'atteinte de la Cmax	1,3 heure	1,1 heure	~3 heures	~1,5 heure	1,3 heure pour la loratadine, 2,3 heures pour le métabolite	0,75 à 1 heure
Somnolence (%)	4,0 %	9,6 %	1,9 %	1,3 %	8,0 %	2,0 %
Utilisation pendant la grossesse	À éviter	À éviter	Non recommandée	Seulement si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.	Non recommandée	À éviter
Excrétion	Bilastine à 67 % sous forme inchangée dans les selles; Bilastine à 28 % sous forme inchangée dans l'urine	70 % dans l'urine (50 % sous forme inchangée), 10 % dans les selles	87 % (distribution égale dans l'urine et les selles sous forme de métabolites)	~11 % dans l'urine; 80 % dans les selles	40 % dans l'urine et 40 % dans les selles sous forme de métabolites	34,6 % dans l'urine, 60,9 % dans les selles
Enfants (< 12 ans)	L'innocuité n'a pas été établie	Non recommandée	L'innocuité n'a pas été établie	L'innocuité n'a pas été établie	Ne pas administrer aux enfants de 2 à 12 ans pendant plus de 14 jours	L'emploi des comprimés n'est pas recommandé > 2 ans et < 12 ans; la suspension doit être utilisée à leur place
Personnes âgées (> 65 ans)	Aucun ajustement posologique n'est justifié	Ajustements posologiques requis	Aucun ajustement posologique n'est justifié	Ajustements posologiques requis	Aucun ajustement posologique n'est justifié	Information limitée concernant l'utilisation chez les personnes de 65 ans ou plus

TRAITEMENT DE L'USC CHEZ LES ENFANTS

Les données obtenues jusqu'ici laissent entrevoir que la prévalence et les causes de l'USC sont similaires dans les populations d'enfants et d'adultes^{35,36}, et que les antihistaminiques de deuxième génération à longue durée d'action restent la pierre angulaire du traitement. Les antihistaminiques de première génération doivent être évités à cause de la fréquence accrue de leurs effets indésirables.

TRAITEMENT DE L'USC PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT.

Les agents thérapeutiques utilisés pour maîtriser les symptômes, en particulier le prurit, doivent être utilisés avec modération pendant la grossesse. Les antihistaminiques H1 de deuxième génération peuvent être utilisés chez la majorité des patientes enceintes ou qui allaitent. On ne dispose d'aucune donnée sur le bien-fondé d'augmenter les doses d'antihistaminiques actuellement recommandées pendant la grossesse, et il est conseillé de discuter attentivement des bienfaits et des risques des options thérapeutiques disponibles.

Références :

1. Zuberbier, Torsten, et al. "The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria." *Allergy* 73.7 (2018): 1393-1414.
2. Augustin, M., and S. Ehrle. "Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23.3 (2009): 292-299.
3. Breneman, Debra L. "Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria." *Annals of Pharmacotherapy* 30.10 (1996): 1075-1079.

POINTS DE PRATIQUE

- ✓ Les antihistaminiques de deuxième génération (non sédatifs) à longue durée d'action sont utilisés aux doses habituelles prescrites comme traitement de première intention des patients atteints d'urticaire spontanée chronique.
- ✓ Les antihistaminiques de deuxième génération (non sédatifs) à longue durée d'action sont utilisés à raison de deux, trois ou quatre fois la dose habituelle comme traitement de deuxième intention des patients atteints d'USC obtenant une réponse insatisfaisante à un traitement de première intention, et sont souvent administrés à raison d'une dose double, deux fois par jour.
- ✓ Les antihistaminiques sédatifs de première génération ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'USC à cause de leurs effets secondaires significatifs et des préoccupations liées à l'innocuité.
- ✓ Le choix d'un antihistaminique H1 de deuxième génération dépend dans une grande mesure de la préférence des médecins, et doit tenir compte des préférences du patient, des traitements antihistaminiques déjà utilisés, de l'âge du patient et des affections sous-jacentes telles que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique et les cardiopathies, en plus des coûts.
- ✓ L'observance optimale des médicaments entraînera une maîtrise optimale des symptômes. Rien ne montre que l'observance de la pharmacothérapie (antihistaminiques à prise régulière comparativement à une prise au besoin) influe sur le cours naturel de l'USC, mais il a été montré qu'elle pouvait entraîner une amélioration de la qualité de vie³⁷.
- ✓ Les patients atteints d'USC qui ne répondent pas au traitement de deuxième intention en l'espace de deux semaines doivent être orientés chez un allergologue ou un dermatologue.

4. Finn Jr, Albert F., et al. "A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria." *Journal of allergy and clinical immunology* 104.5 (1999): 1071-1078.

5. Goh, C. L., W. K. Wong, and J. Lim. "Cetirizine vs placebo in chronic idiopathic urticaria—a double blind randomised cross-over study." *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 20.3 (1991): 328-330.
6. Grob, J. J., et al. "Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 22.1 (2008): 87-93.
7. Grob, J.-J., et al. "How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life." *Allergy* 64.4 (2009): 605-612.

8. Juhlin, L., and C. Arendt. "Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride a non-sedating antihistamine." *British Journal of Dermatology* 119.1 (1988): 67-72.

9. Juhlin, L. "Cetirizine in the treatment of chronic urticaria." *Clinical therapeutics* 13.1 (1991): 81-86.

10. Kalivas, James, et al. "Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo." *Journal of allergy and clinical immunology* 86.6 (1990): 1014-1018.

11. Kaplan, Allen P., et al. "Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 94.6 (2005): 662-669.

12. Kapp, Alexander, and Werner J. Pichler. "Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study." *International journal of dermatology* 45.4 (2006): 469-474.
13. Kawashima, Makoto, and Shotaro Harada. "Efficacy and safety of fexofenadine HCl in Japanese patients with chronic idiopathic urticaria." *International archives of allergy and immunology* 124.1-3 (2001): 343.
14. Koti, I1, et al. "Disease activity only moderately correlates with quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria." *Dermatology* 226.4 (2013): 371-379.
15. Kulthanan, Kanokvalai, et al. "Multicenter study of the efficacy and safety of fexofenadine 60 mg. twice daily in 108 Thai patients with chronic idiopathic urticaria." *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet* 84.2 (2001): 153-159.
16. Monroe, E. W., et al. "Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria." *Arzneimittelforschung* 42.9 (1992): 1119-1121.
17. Monroe, E. W. "Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis." *Clinical therapeutics* 14.1 (1992): 17-21.
18. Monroe, Eugene, et al. "Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." *Journal of the American Academy of Dermatology* 48.4 (2003): 535-541.
19. Nettis, E., et al. "Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *British journal of Dermatology* 154.3 (2006): 533-538.
20. Monroe, Eugene W., et al. "Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily) in the management of idiopathic chronic urticaria." *Journal of the American Academy of Dermatology* 19.1 (1988): 138-139.
21. Nelson, Harold S., Robert Reynolds, and Jolene Mason. "Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 84.5 (2000): 517-522.
22. Ring, Johannes, et al. "Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *International journal of dermatology* 40.1 (2001): 72-76.
23. Spector, Sheldon L., et al. "The effect of fexofenadine hydrochloride on productivity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria." *Cutis* 79.2 (2007): 157-162.
24. Thompson, Ann K., Albert F. Finn, and William F. Schoenwetter. "Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria." *Journal of the American Academy of Dermatology* 43.1 (2000): 24-30.
25. Ortonne, Jean-Paul, et al. "Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria." *American journal of clinical dermatology* 8.1 (2007): 37-42.
26. van den Elzen, Mignon T., et al. "Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria." *Clinical and translational allergy* 7.1 (2017): 4.
27. Bilastine Product Monograph; Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.; Date of Revision: July 10, 2018
28. Cetirizine Product Monograph; McNeil Consumer Healthcare division of Johnson & Johnson Inc.; Date of Revision: August 16, 2017
29. Desloratadine Product Monograph; Bayer Inc.; Date of Revision: May 3, 2019
30. Fexofenadine Product Monograph; Sanofi-Aventis Canada Inc.; Date of Revision : September 8, 2006
31. Loratadine Product Monograph; Bayer Inc.; Date of Revision: May 16, 2019
32. Rupatadine Product Monograph; Medexus Pharmaceuticals Inc.; June 2, 2020
33. Simons, F. Estelle R. "H1-receptor antagonists: safety issues." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 83.5 (1999): 481-488.
34. Simons, F. Estelle R., et al. "H1-antihistaminic activity of cetirizine and fexofenadine in allergic children." *Pediatric allergy and immunology* 14.3 (2003): 207-211.
35. Maurer, Marcus, Martin K. Church, and Karsten Weller. "Chronic urticaria in children: still itching for insight." *JAMA dermatology* 153.12 (2017): 1221-1222.
36. Caffarelli, Carlo, et al. "Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline." *Italian journal of pediatrics* 45.1 (2019): 101.
37. Grob, J-J., et al. "How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life." *Allergy* 64.4 (2009): 605-612.