

## À PROPOS DE L'AUTEURE

Elena Netchiporouk, MD



La Dre Elena Netchiporouk est professeure adjointe et directrice de la formation médicale de premier cycle en dermatologie à l'Université McGill. La Dre Netchiporouk a obtenu son doctorat en médecine à l'Université de Montréal et a complété sa résidence en dermatologie au Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Elle détient également une maîtrise en médecine expérimentale de l'Université McGill. La Dre Netchiporouk est scientifique junior au sein du Programme des maladies infectieuses et de l'immunité en santé mondiale de l'Institut de recherche du CUSM qui se consacre à l'étude de l'auto-immunité cutanée, de la sclérodémie et de l'urticaire chronique. Elle dirige des cliniques sur les soins complexes, la fibrose cutanée et l'urticaire chronique au site de l'Hôpital général de Montréal du CUSM. Le programme de recherche de la Dre Netchiporouk peut compter sur plusieurs subventions qui ont été décernées par la Fondation canadienne de dermatologie, de l'Association des médecins spécialistes dermatologues du Québec, du Département de médecine (Université McGill) et du ministère de l'Éducation et de l'Innovation du Québec.

## PRISE EN CHARGE DE L'URTICAIRE CHRONIQUE SPONTANÉE CHEZ LES ENFANTS

L'urticaire chronique (UC) se produit lorsque des papules prurigineuses ou un angioœdème se manifestent la plupart des jours de la semaine et persistent, pendant au moins 6 semaines<sup>1</sup>. Des données récentes indiquent que la prévalence ponctuelle de l'UC est similaire chez les enfants et les adultes, touchant environ 0,5 % à 1,5 % des enfants, sans prédilection à l'égard du genre<sup>2-6</sup>. Alors qu'environ 20 % des cas d'UC sont associés à un facteur de déclenchement physique ou inductible sous-jacent (urticaire chronique inductible, UCIn)<sup>6</sup>, l'urticaire se manifeste spontanément (urticaire chronique spontanée, UCS) dans la plupart des cas<sup>7</sup>.

### Le point sur la pathogénèse

L'étiopathogénèse exacte de l'UCS reste inconnue, mais des percées récentes mettent en évidence l'activation des mastocytes par des mécanismes immunitaires. Chez la moitié des adultes atteints d'UCS, la maladie reposerait sur des facteurs auto-immuns qui mettraient en cause les mastocytes activant les anticorps IgG de l'immunoglobuline contre la molécule IgE ou son récepteur de haute affinité FcεRI. On soupçonne la présence d'une UCS auto-immune à partir d'un test cutané au sérum autologue (TCSA) *in vivo* positif, soit sur un résultat positif au un test *in vitro* positif (p. ex. test d'activation des basophiles)<sup>1,8,9</sup>. Ni les TCSA ni les tests *in vitro* ne sont actuellement recommandés pour une utilisation de routine, car leur utilité clinique reste incertaine<sup>1,8,9</sup>. De plus, dans la majorité des cas d'UCS chez les adultes, les autoanticorps de type IgE (p. ex. anti-interleukine(IL)-24 de l'IgE ou peroxydase antithyroïdique) sont capables de croiser et d'activer directement le FcεRI, un mécanisme appelé auto-allergie (**Figure 1**)<sup>10-13</sup>. Ces patients ont souvent des taux sériques élevés d'IgE et peuvent répondre mieux ou plus rapidement au traitement par omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE<sup>14</sup>. Des autoanticorps pathogènes de type IgM et IgA sont également découverts, mais leur rôle

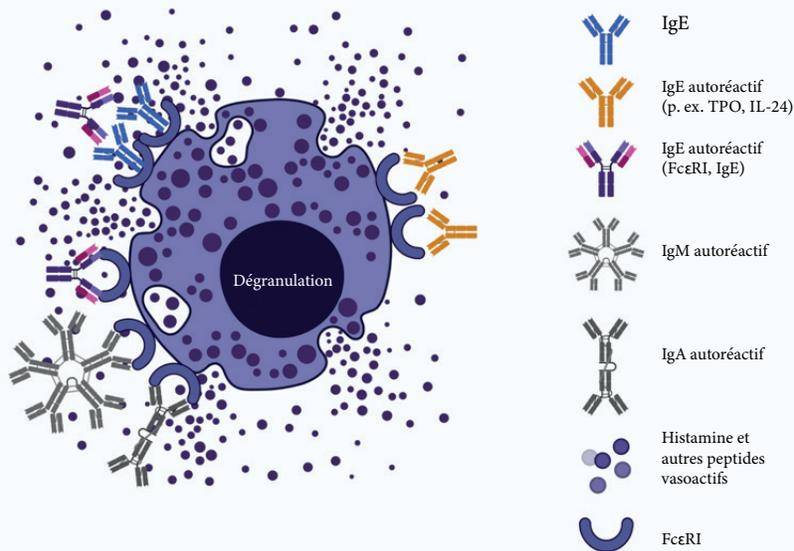


Figure 1. Pathogénèse de l'urticaire chronique spontanée (UCS)

**Légende.** On croit que l'activation et la dégranulation des mastocytes sont déclenchées par des autoanticorps fonctionnellement actifs, soit de type IgE (p. Ex. IgE anti-IL-24, IgE anti-TPO, UCS auto-réactive), soit des anticorps IgG contre la molécule d'IgE ou son récepteur de haute affinité, FcεRI (UCS auto-immune). Les anticorps IgM et IgA autoréactifs sont également décrits, mais leur rôle reste flou. FcεRI : récepteur IgE de haute affinité; IgE : immunoglobuline E; IgG : immunoglobuline G; IgM : immunoglobuline M; IgA : immunoglobuline A; IL-24 : interleukine-24; TPO : peroxydase thyroïdienne. Création : Biorender®.

dans l'induction de l'UCS reste flou et justifie des recherches plus approfondies.<sup>15</sup> Bien que l'on soupçonne que la pathogénèse immunitaire de l'UCS de l'enfant est similaire à celle des adultes, cette hypothèse n'a pas encore été démontrée.

### Fardeau de la maladie

En raison des démangeaisons irréductibles, de la perte secondaire de sommeil et de l'impact sur le rendement scolaire ou professionnel, l'UCS est associée à une grave altération de la qualité de vie, souvent évaluée de la même manière que d'autres maladies chroniques, comme le diabète sucré de type I et l'épilepsie<sup>16,17</sup>. Le rendement scolaire est donc affecté et la prévalence des troubles de l'humeur et de l'anxiété augmente chez les enfants atteints d'UCS<sup>17</sup>. Comme pour les adultes, l'UCS de l'enfant est une maladie chronique dont le taux de résolution annuel n'est que 10 pour 100 années-patients<sup>6</sup>. Un traitement sûr et efficace est donc

impératif pendant de nombreuses années.

### Objectifs du traitement

L'objectif du traitement est de contrôler complètement l'UCS avec autant ou aussi peu de médicaments que nécessaire jusqu'à ce qu'une résolution spontanée se produise. La gravité de la maladie et le contrôle de celle-ci peuvent être rapidement évalués en clinique à l'aide du score d'activité de l'urticaire (UAS-7) et du test de contrôle de l'urticaire (UCT)<sup>18,19</sup>. En général, un score UCT  $\geq 12$  et un score UAS-7  $\leq 6$  correspondent à un bon contrôle de la maladie ou à une maladie d'intensité légère. Par contre, les scores UAS-7  $\geq 28$  et UCT  $\leq 11$  correspondent à une maladie de grave intensité ou mal contrôlée<sup>19,20</sup>.

### Lignes directrices sur le traitement des enfants

Jusqu'à présent, les lignes

directrices sur le traitement des enfants atteints d'UCS sont pratiquement inexistantes, et les décisions en matière de traitement reposent soit sur une expérience personnelle, soit sur une extrapolation des lignes directrices générales sur le traitement des adultes atteints d'UCS. Les lignes directrices de l'EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO sont les lignes directrices sur l'UC/UCS/SSC les plus largement acceptées dans le monde, et elles sont approuvées par de nombreuses sociétés de dermatologie, notamment l'Association canadienne de dermatologie<sup>1</sup>. Bien qu'elles se concentrent principalement sur l'UC/UCS de l'adulte, les enfants sont inclus en tant que population particulière. Le protocole de prise en charge recommandé chez les enfants est le même que celui pour les adultes. Il commence par l'administration d'antihistaminiques de deuxième génération (non sédatifs) à la dose autorisée pour l'âge du patient. Dans le cas d'une maladie non contrôlée, les cliniciens doivent procéder avec prudence en ce qui concerne une prise en charge plus poussée, compte tenu du manque relatif d'études portant sur l'UCS de l'enfant (**Figure 2**)<sup>21</sup>. Les lignes directrices italiennes SIP/SIAIP/SIDeP sont les seules lignes directrices consacrées aux enfants. Contrairement à d'autres lignes directrices, les lignes directrices italiennes divisent le groupe pédiatrique en groupes de  $\geq 12$  et  $< 12$  ans et recommandent un traitement par omalizumab avant l'ajustement posologique des Sg-AH chez les adolescents ( $\geq 12$  ans), compte tenu de l'indication de l'omalizumab contre l'UCS dans ce groupe d'âge (**Figure 2**)<sup>22,23</sup>. Il convient de noter que les glucocorticoïdes systémiques ne sont recommandés que pour

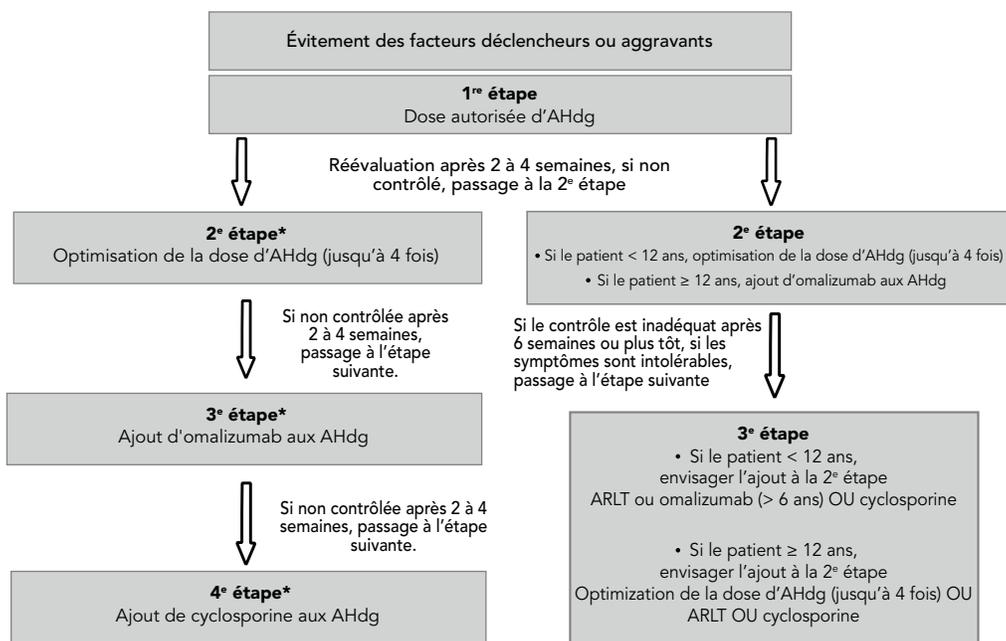


Figure 2. Lignes directrices pour le traitement des enfants atteints d'UCS

le traitement à court terme en présence d'exacerbations aiguës de l'UCS, en raison de leur faible profil d'innocuité<sup>1,8,9</sup>, tandis que l'utilisation des antihistaminiques (AH) de première génération (pg) est fortement déconseillée, en raison de leurs effets secondaires anticholinergiques. Par conséquent, aucune de ces modalités n'est incluse dans l'algorithme de traitement par étapes<sup>24-28</sup>. Parmi les autres traitements qui pourraient être envisagés au cas par cas dans les cas réfractaires, citons les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT), la photothérapie, l'hydroxychloroquine, etc.<sup>1</sup>

### Quelles sont les données probantes qui sous-tendent les recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de l'UCS chez les enfants?

#### Antihistaminiques H1 (AH-H1)

Les AH-H1 empêchent l'activation des récepteurs H1 par l'histamine.<sup>26</sup> Il s'agit du

traitement de première et de deuxième intention des partent atteints d'UCS, peu importe leur âge. Les AH sont classés en deux catégories : les AHpg sont les plus anciens (p. ex. hydroxyzine, diphenhydramine), alors que les AHdg sont plus récents. Les antihistaminiques de première génération traversent la barrière hématoencéphalique et ont de puissants effets indésirables anticholinergiques proportionnels à la dose (par exemple, sédation, réduction des activités cognitives)<sup>24-31</sup>. Très peu d'études bien conçues évaluant l'innocuité et l'efficacité des AHpg couramment utilisés chez des enfants atteints d'UCS ont été publiées. Pourtant, ces médicaments sont couramment utilisés en première intention, particulièrement dans le contexte des soins primaires<sup>1,21</sup>. Les antihistaminiques de deuxième génération ont un meilleur profil d'innocuité et une meilleure efficacité en raison de leur sélectivité pour les récepteurs H1. De plus, ils sont plus faciles à utiliser en raison de leur demi-

vie plus longue<sup>31-35</sup>. Le Tableau 1 présente un résumé des AHdg autorisés pour usage pédiatrique sont résumés au tableau 1. La seule étude qui a comparé un AHpg (cétirizine, à raison de 5 mg par jour) à un AHdg (oxatomide, à raison 25 mg par jour) chez les enfants (de 2 à 6 ans)<sup>36</sup> a confirmé la supériorité de la cétirizine en ce qui a trait aux démangeaisons, à l'érythème et de à rapidité de l'amélioration clinique ( $p < 0,05$ ). Un contrôle complet de l'UCS a été observé après 28 jours chez 46 % des enfants traités par cétirizine, comparativement à 28 % chez ceux ayant été traités par oxatomide<sup>36</sup>.

#### Antihistaminiques H1 aux doses autorisées

Six essais contrôlés, avec répartition aléatoire des sujets, ont analysé l'innocuité et l'efficacité de divers AHdg à leur dose autorisée chez des enfants atteints d'UCS. La desloratadine et la rupatadine ont été associées respectivement à une amélioration de 54 % et de 61 % (définie comme  $\geq 50$  % de diminution par rapport au

AHdg (générique)	Dose autorisée	Contre-indications	EI	Autre
Loratadine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 à 6 ans : 5 mg/jour</li> <li>• ≥ 6 ans : 10 mg/jour</li> </ul>	Hypersensibilité	Maux de tête	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non métabolisé par le CYP3A4.</li> </ul>
Desloratadine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 à 11 mois : 1 mg/jour</li> <li>• 1 à 5 ans : 1,25 mg/jour</li> <li>• 6 à 11 ans : 2,5 mg/jour</li> <li>• ≥12 ans : 5 mg/jour</li> </ul>	Hypersensibilité	Maux de tête, diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métabolite actif de la loratadine.</li> <li>• Le plus sûr chez les patients atteints d'insuffisance rénale.</li> </ul>
Cétirizine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 à 12 mois : 2,5 mg/jour</li> <li>• 1 à 2 ans : 2,5 mg/jour</li> <li>• 2 à 5 ans : 2,5 à 5 mg/jour</li> <li>• 6 à 11 ans : 5 à 10 mg/jour</li> <li>• ≥12 ans : 10 mg/jour</li> </ul>	Hypersensibilité	Somnolence, maux de tête	
Lévocétirizine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mois à 5 ans : 1,25 mg/jour</li> <li>• 6 à 11 ans : 2,5 mg/jour</li> <li>• ≥12 ans : 5 mg/jour</li> </ul>	Hypersensibilité, néphropathie en phase terminale, hémodialyse, patients ≤ 11 ans atteints d'insuffisance rénale	Diarrhée, somnolence	
Fexofénadine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 months to 2 yo: 15 mg b.i.d.</li> <li>• 2-12 yo: 30 mg b.i.d.</li> <li>• ≥12 yo: 60 mg b.i.d.</li> </ul>	Hypersensibilité	Maux de tête, vomissements	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le plus sûr chez les patients atteints d'insuffisance rénale.</li> <li>• Non métabolisé par le foie/CYP3A4.</li> </ul>
Rupatadine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 à 12 ans :</li> <li>Si 10 à 25 kg : 2,5 mg/jour</li> <li>Si &gt; 25 kg : 5 mg/jour</li> <li>• ≥12 ans : 10 mg/jour</li> </ul>	Hypersensibilité, antécédents d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsades de pointes, utilisation simultanée d'inhibiteurs du CYP3A4 ou d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QTc	Somnolence, maux de tête	
Bilastine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥12 ans : 20 mg/jour</li> </ul>	Hypersensibilité, antécédents d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsades de pointes,	Somnolence, maux de tête	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun impact du métabolisme du CYP P450.</li> </ul>

Tableau 1 : Antihistaminiques de deuxième génération ayant été homologués pour les enfants.

Légende. CYP : cytochrome-P450 ; p/j : par jour; 2 f/j : 2 fois par jour.

niveau de référence dans un score cumulé modifié de 7 jours de la CSU-7) chez les enfants âgés de 2 à 11 ans atteints d'UCS<sup>37</sup>. Des résultats semblables ont été reproduits dans deux autres études contrôlées à double insu, avec répartition aléatoire des sujets, portant sur l'utilisation de la desloratadine chez des patients de plus de 12 ans (21 patients du groupe d'âge pédiatrique)<sup>38,39</sup>.

La fexofénadine a également été étudiée chez des adultes et des adolescents dans le cadre d'une étude contrôlée à double insu, avec répartition aléatoire des sujets, qui a révélé un contrôle satisfaisant de l'UCS et un profil d'innocuité favorable<sup>40</sup>. Enfin, le chlorhydrate de lévocétirizine a été évalué dans deux études contrôlées à double insu, avec répartition aléatoire des sujets

portant sur des nourrissons/enfants âgés de 6 à 11 mois (étude 1, n = 69) et des enfants âgés de 1 à 5 ans (étude 2, n = 173) atteints de rhinite allergique et d'UCS. Ces études ont présenté un profil de sécurité comparable à celui du placebo<sup>41</sup>. Les données provenant d'une étude sur la rhinoconjonctivite allergique chez les enfants appuient davantage l'innocuité de la bilastine dans ce

groupe d'âge (**Tableau 1**)<sup>42</sup>.

### Augmentation de la dose d'antihistaminiques H1

Seulement trois études ont porté sur l'innocuité et l'efficacité de l'augmentation de la dose d'AHdg chez les enfants. La rupatadine, à raison de 10 mg contre 20 mg par jour, s'est avérée aussi sûre et efficace chez les adultes et chez les adolescents atteints d'UCS<sup>43,44</sup>. Un autre essai contrôlé avec répartition aléatoire des sujets mené auprès d'enfants de  $\geq 12$  ans a démontré un contrôle de l'urticaire dépendant de la dose avec une dose croissante de fexofénadine jusqu'à 60 mg 2 f/j, comparativement au groupe de sujets ayant reçu 20 mg de fexofénadine, après quoi la réponse a atteint un plateau pour les doses de 120 mg et de 240 mg de fexofénadine<sup>45</sup>. Les effets secondaires observés étaient similaires à ceux du placebo, sans égard à la dose (la dose maximale de fexofénadine qui a été utilisée est de 240 mg deux fois par jour)<sup>45</sup>. Malheureusement, les études solides portant sur les jeunes enfants sont peu nombreuses. Cependant, compte tenu du profil d'innocuité favorable de ces médicaments, de nombreux cliniciens se sentent à l'aise d'augmenter la dose d'AHdg (jusqu'à quatre fois) chez les enfants<sup>46,47</sup>.

### Omalizumab

L'omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE, a été homologué par Santé Canada pour le traitement des patients de  $\geq 12$  ans atteints d'UCS réfractaire et les patients de  $\geq 6$  ans atteints d'asthme grave. L'efficacité de l'omalizumab chez les patients atteints d'UCS serait attribuable à l'inhibition de l'activation des mastocytes et des basophiles par

les IgE<sup>48</sup>, la déplétion des IgE sériques libres et la diminution de l'expression des FcεRI<sup>49</sup>. D'autres mécanismes sont à l'étude, notamment la normalisation de la basopénie<sup>50</sup>. Bien que le programme clinique portant sur l'omalizumab ait compris 39 patients âgés de moins de 18 ans qui étaient atteints d'UCS<sup>51-53</sup>, les données concernant son utilisation potentielle chez les jeunes enfants ne font qu'émerger. Jusqu'à présent, les rapports de cas et les séries de cas comprennent un total de 76 patients de 4 à 17 ans atteints d'UC pédiatrique réfractaire aux AH<sup>46,49,54-65</sup>. Les doses qui ont été utilisées le plus couramment varient de 150 à 300 mg, administrées par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. La plupart des patients (66 sur 76) ont obtenu une réponse satisfaisante, tandis que le contrôle complet d'UCS a été observé chez 44/76 patients. Fait important, aucun nouveau signal n'a été identifié concernant l'innocuité.

### Cyclosporine

La cyclosporine inhibe l'activation des lymphocytes T et la production en aval d'IL-2, d'IL-3, d'IL-4, de TNF- $\alpha$  et d'autres cytokines inflammatoires<sup>66,67</sup>, ainsi que la suppression de la libération d'histamine<sup>68,69</sup>. Son utilisation est hors indication chez les patients atteints d'UCS, et les études évaluant la cyclosporine chez les enfants atteints d'UCS comprennent un examen rétrospectif des dossiers médicaux, une série de cas et un rapport de cas, incluant seulement 24 patients âgés de 9 à 18 ans atteints d'UCS réfractaire aux AH<sup>70-72</sup>. La dose initiale était généralement de 3 mg/kg/jour, et ajustements étaient effectués peu à peu en fonction de la réponse. L'UCS a été entièrement contrôlé chez les

24 patients, bien qu'un biais de publication (c'est-à-dire que les cas ayant échoué au traitement n'ont pas été publiés) ait pu être présent et ne peut être exclu, car il pourrait se répercuter sur les résultats rapportés. La réponse des patients au traitement survenait rapidement, généralement en deux semaines<sup>70,72</sup>. Chez 23 des 24 patients, les concentrations sériques de cyclosporine ont été surveillées et maintenues à moins de 200 ng/mL. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé, mais la durée totale du traitement a varié de 10 semaines à 17 mois<sup>70-72</sup>.

### Glucocorticoïdes par voie orale

L'efficacité des corticostéroïdes systémiques pour réduire la gravité de l'urticaire aiguë et de l'UCS a été démontrée<sup>73</sup>. Les effets secondaires graves inévitables qui sont associés à leur utilisation prolongée ou à des traitements répétés de courte durée sont toutefois la raison pour laquelle les lignes directrices cliniques pour le traitement et la prise en charge de patients atteints d'UCS en découragent fortement l'utilisation chez les patients atteints d'UCS, à l'exception de l'utilisation à court terme (~10 jours) uniquement en présence d'exacerbations aiguës d'UCS<sup>1</sup>. Malgré tout, les corticostéroïdes systémiques sont toujours couramment prescrits aux adultes et aux enfants atteints d'UCS, surtout en milieu des soins primaires<sup>21,74</sup>.

### Autres traitements étudiés chez des enfants atteints d'UCS

Dans de rares cas, l'UCS demeure incontrôlée malgré l'optimisation de la dose de AHdg et/ou l'utilisation d'appoint d'omalizumab et de cyclosporine. Dans ces cas, une décision au cas par cas pour le prochain traitement d'appoint peut comprendre des

ARLT. Les ARLT (montélukast et zafirlukast) inhibent la signalisation de la leucotriène qui produit un effet anti-inflammatoire<sup>75-77</sup>. Leur profil d'innocuité est excellent et les seules contre-indications à leur utilisation sont l'hypersensibilité à la formulation (montélukast et zafirlukast) et l'insuffisance hépatique (zafirlukast)<sup>78-81</sup>. L'utilisation des ARLT chez les patients atteints d'UCS repose sur leur efficacité dans chez des patients atteints d'autres maladies médiées par le Th2, comme l'asthme et le rhume des foins. Des études in vitro ont validé leur rôle dans la suppression de la papule œdémateuse<sup>75-77</sup>. Les ARLT n'ont toutefois pas été à la hauteur en milieu clinique<sup>82-84</sup>. C'est la raison pour laquelle leur utilisation est toujours hors indication chez les patients atteints d'UCS. La seule étude contrôlée avec répartition aléatoire des sujets incluant une cohorte pédiatrique (95 patients > 12 ans) a révélé un avantage modeste de l'association de cétirizine, à raison de 10 mg, et de zafirlukast, à raison de 40 mg p/j, comparativement à la cétirizine, à raison de 10 mg, en monothérapie<sup>77</sup>. L'efficacité estimée de l'ajout du zafirlukast, à raison de 40 mg, à la cétirizine, à raison de 10 mg, était d'environ 10 %.

L'hydroxychloroquine, un antipaludique, a démontré des propriétés anti-inflammatoires par la modulation de la présentation de l'antigène, l'inhibition de la synthèse de l'ADN et les cytokines pro-inflammatoires<sup>85</sup>. La dose quotidienne maximale recommandée de 5mg/kg de poids réel a pour objet de réduire au minimum le risque de rétinopathie associée à un traitement à long terme<sup>86,87</sup>. Bien que le profil d'innocuité global soit rassurant, un suivi ophtalmologique régulier après cinq ans d'utilisation (ou fondé sur des facteurs de risque individuels) et une surveillance épisodique des paramètres biochimiques et hématologiques sont justifiés<sup>88</sup>.

L'efficacité prometteuse de l'hydroxychloroquine (à raison de 400 mg par jour) chez des adultes atteints d'UCS réfractaire aux AHdg a été démontrée dans une petite étude contrôlée avec répartition aléatoire (contre placebo) menée auprès de 48 patients<sup>89</sup>. Les données chez les enfants sont toutefois limitées à un seul succès (nourrisson de 9 mois)<sup>90</sup>.

Une étude prospective par cas-témoins portant sur 58 patients (≥ 14 ans) traités par supplémentation en vitamine D à forte dose (soit 300000 UI / mois)<sup>91</sup> et le rapport de cas d'un patient de 14 ans traité par vitamine D (à raison de 50000 UI par semaine pour 5 doses, puis 2000 UI par jour)<sup>92</sup> a démontré qu'une supplémentation en vitamine D à forte dose chez les patients présentant une carence avérée en vitamine D pourrait être associée à un meilleur contrôle de l'UCS. Étant donné la nature observationnelle de l'étude, le risque de confusion est toutefois présent. De plus, l'innocuité de l'utilisation de doses aussi élevées de vitamine D chez les enfants n'est pas bien établie<sup>93</sup>.

La photothérapie est parfois utilisée hors indication chez les patients atteints d'UCS, compte tenu de l'expérience de longue date dans l'utilisation de cette modalité de traitement pour une grande variété de dermatoses prurigineuses. Deux schémas de photothérapie (traitement par psoralène et ultraviolet A [PUVA] comparativement au traitement par ultraviolet B à bande étroite [UVB NB]) ont été comparés dans le cadre d'une étude observationnelle menée auprès d'adolescents (> 14 ans). Des réductions semblables des symptômes de l'UCS ont été démontrées dans les deux groupes de traitement<sup>94</sup>.

L'immunothérapie spécifique des allergènes chez les enfants atteints d'UCS et d'une allergie à médiation IgE avérée a été

évaluée dans le cadre de deux études qui confirment un bénéfice potentiel chez ces patients<sup>95</sup>. De plus, bien que les enfants aient été exclus de l'étude contrôlée avec répartition aléatoire des sujets publiée récemment qui avait recours au ligélizumab (un anticorps monoclonal anti-IgE de nouvelle génération) chez des sujets atteints d'UCS d'intensité modérée ou grave réfractaire au traitement par AHdg, une étude contrôlée avec répartition aléatoire des sujets qui inclut les adolescents est en cours<sup>96</sup>. Enfin, les données portant sur le traitement par cétotifène, cromolyn sodique, doxépine, sulfones, H2-AH, un pseudorégime sans allergènes et les immunosuppresseurs classiques (par exemple le méthotrexate) chez des enfants atteints d'UCS sont encore plus limitées.

## Conclusion

Bien que davantage de recherches soient en cours sur l'UCS pédiatrique, d'importantes questions sont encore sans réponse, notamment : 1) la pathogenèse de l'UCS pédiatrique est semblable à celle de l'UCS chez les adultes; 2) les options thérapeutiques qui ont déjà été homologuées chez les adultes et les adolescents peuvent être extrapolées pour une utilisation chez les patients plus jeunes; 3) les AHdg sont-ils aussi efficaces les uns les autres ; 4) l'augmentation de la dose de AHdg peut-elle être recommandée chez les enfants? Malheureusement, le corpus de documentation sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments pouvant être utilisés chez les patients pédiatriques atteints d'UCS, sans égard à leur âge, est presque inexistant.

Pour l'instant, l'utilisation d'AHdg comme traitement de première intention chez les enfants atteints d'UCS est largement acceptée et soutenue par les directives internationales et

plusieurs études contrôlées avec répartition aléatoire des sujets bien conçus<sup>36-45</sup>. Bien qu'aucun AHdg spécifique ne soit recommandé par rapport à une autre, les recommandations spécifiques à l'âge doivent être prises en considération (Tableau 1)<sup>1,8,9</sup>. D'autres cliniciens et nous avons administré des doses élevées d'AHdg à des enfants en toute sécurité. En fait, selon des données récentes, l'état d'environ 90 % des enfants atteints d'UCS peut être bien contrôlé en toute sécurité avec des AHdg à la dose autorisée ou à des doses plus élevées (jusqu'à quatre fois plus)<sup>46</sup>. Dans les cas de maladie réfractaire aux AH, l'utilisation d'omalizumab a été homologuée chez les enfants âgés de > 12 ans atteints d'UCS et les enfants asthmatiques > 6 ans<sup>51-53</sup>. Il est toutefois probable que les enfants plus jeunes pourraient également en tirer profit<sup>49,54,57-65</sup>. Les ARTL et la cyclosporine peuvent être envisagées au cas par cas. Compte tenu de la supériorité et du meilleur profil d'innocuité des AHdg par rapport aux AHpg sédatifs chez les enfants (et les adultes) atteints d'UCS, les cliniciens devraient s'abstenir d'utiliser les AHpg de façon régulière

#### Références:

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
- Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866-1874.
- Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-432.
- Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F, Ortiz B, Skoner DP. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria: Review of omalizumab clinical trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(4):500-504.
- Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol*. 2019;29(6):627-635.
- Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating Comorbidities, Natural History, and Predictors of Early Resolution in a Cohort of Children With Chronic Urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1236-1242.
- Fernando S, Broadfoot A. Chronic urticaria-assessment and treatment. *Australian family physician*. 2010;39(3):135-138.
- Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-1277.
- Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1440-1460.
- Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
- Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876-882.
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772-1781 e1771.
- Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73(3):705-712.
- Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, Zhang K, Church MK, Maurer M. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεR1a are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020.
- Tondury B, Muehleisen B, Ballmer-Weber BK, et al. The Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM) instrument reveals a high burden of suffering in patients with chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(2):93-100.
- Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:21-26.
- Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1185-1190.e1181.
- Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365-1372, 1372.e1361-1366.
- Stull D, McBride D, Tian H, et al. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):1093-1101.
- Williams PV. Pharmacologic Management of Chronic Urticaria in Pediatric Patients: The Gap Between Guidelines and Practice. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):21-28.
- Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2-12.
- Chippis BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1431-1444.
- Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2) LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-466.
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139-1150. e1134.
- Kalpakioglu F, Baccioglu A. Efficacy and safety of H1-antihistamines: an update. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(3):230-237.
- Simons FE. H1-antihistamines in children. *Clin Allergy Immunol*. 2002;17:437-464.
- Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(3):122-131.
- Bolognia J, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 2018.
- Palmer RB, Reynolds KM, Banner W, et al. Adverse events associated with diphenhydramine in children, 2008-2015. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(2):99-106.
- De Bruyne P, Christiaens T, Boussey K, Mehuy E, Van Winckel M. Are antihistamines effective in children? A review of the evidence. *Arch Dis Child*. 2017;102(1):56-60.
- Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J*. 2008;1(9):145-155.
- Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther*. 2017;178:148-156.
- Bosma R, van den Bor J, Vischer HF, Labeaga

- L, Leurs R. The long duration of action of the second generation antihistamine bilastine coincides with its long residence time at the histamine H(1) receptor. *Eur J Pharmacol.* 2018;838:107-111.
35. Wolverton SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy: Expert Consult - Online and Print.* Elsevier Health Sciences; 2012.
36. La Rosa M, Leonardi S, Marchese G, et al. Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatamide in chronic idiopathic urticaria in preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(1):48-53.
37. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):55-61.
38. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):535-541.
39. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol.* 2001;40(1):72-76.
40. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(6):662-669.
41. Hampel F, Ratner P, Haeusler JM. Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(4):290-295.
42. Novak Z, Yanez A, Kiss I, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2016;27(5):493-498.
43. Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergol Int.* 2019;68(1):59-67.
44. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy.* 2007;62(5):539-546.
45. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(5):517-522.
46. Gabrielli S, Le M, Netchiporouk E, et al. Chronic urticaria in children can be controlled effectively with updosing second-generation antihistamines. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1535-1537.
47. Gabrielli S, Le M, Netchiporouk E, et al. Reply to "Comment on: 'Children with chronic urticaria can be effectively controlled with updosing second-generation antihistamines'". *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):e365-e366.
48. Inc. NPC. Product Monograph - XOLAIR® (Omalizumab). [https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/xolair\\_scrip\\_e.pdf](https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/xolair_scrip_e.pdf). Published 2015. Accessed March 22, 2020.
49. Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, Jafarian F, Maurer M, Ben-Shoshan M. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):585-588.
50. Poddighe D, Vangelista L. Effects of omalizumab on basophils: Potential biomarkers in asthma and chronic spontaneous urticaria. *Cell Immunol.* 2020;358:104215.
51. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101-109.
52. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-935.
53. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67-75.
54. Asero R, Casalone R, Iemoli E. Extraordinary response to omalizumab in a child with severe chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46(1):41-42.
55. Parisi GF, Papale M, Tardino LG, et al. Omalizumab treatment in a 12 year-old girl with chronic spontaneous urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(sup4):10-11.
56. Porcaro F, Di Marco A, Cutrera R. Omalizumab in patient with aspirin exacerbated respiratory disease and chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(5):E26-e28.
57. Uysal P, Erge D. Effective treatment of different H1-antihistamine-refractory chronic urticaria phenotypes with omalizumab. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(4):250-254.
58. Staubach P, Peveling-Oberhag A, Lang BM, Zimmer S, Sohn A, Mann C. Severe chronic spontaneous urticaria in children - treatment options according to the guidelines and beyond - a 10 years review. *J Dermatolog Treat.* 2020:1-4.
59. Ari A, Levy Y, Segal N, et al. Efficacy of omalizumab treatment for pediatric chronic spontaneous urticaria: A multi-center retrospective case series. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(6):1051-1054.
60. Passanisi S, Arasi S, Caminiti L, Crisafulli G, Salzano G, Pajno GB. Omalizumab in children and adolescents with chronic spontaneous urticaria: Case series and review of the literature. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13489.
61. Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, Petroni DH. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):208-210 e202.
62. Sirufo MM, Ginaldi L, De Martinis M. Successful Treatment With Omalizumab in a Child With Asthma and Urticaria: A Clinical Case Report. *Front Pediatr.* 2019;7:213.
63. Jesenak M, Ciljakova M, Janickova M, Banovcin P. Omalizumab in An 8-Year-Old Boy With Diabetes Mellitus and Refractory Chronic Spontaneous Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):144-146.
64. Ossorio-García L, Jiménez-Gallo D, Albarrán-Planelles C, Arjona-Aguilera C, Linares-Barrios M. Chronic spontaneous urticaria in an 8-year-old girl treated with omalizumab. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(8):929-930.
65. Leonardi L, Uva A, Duse M. Chronic urticaria in a child affected by atopic dermatitis: effective treatment with omalizumab. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(sup3):17-19.
66. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology.* 2000;47(2-3):119-125.
67. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *British Journal of Pharmacology.* 2007;150(4):509-518.
68. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *British Journal of Dermatology.* 2000;143(2):365-372.
69. Marsland AM, Soundararajan S, Joseph K, Kaplan AP. Effects of calcineurin inhibitors on an in vitro assay for chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy.* 2005;35(5):554-559.
70. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):409-413.
71. Giuliodori K, Ganzetti G, Campanati A, Simonetti O, Marconi B, Offidani A. A non-responsive chronic autoimmune urticaria in a 12-year-old autistic girl treated with cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(5):619-620.
72. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):434-438.

73. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):386-390.
74. Ledford D, Broder MS, Antonova E, Omachi TA, Chang E, Luskin A. Corticosteroid-related toxicity in patients with chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(6):458-465.
75. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression--inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(3):552-560.
76. Bisgaard H. Vascular effects of leukotriene D4 in human skin. *J Invest Dermatol*. 1987;88(2):109-114.
77. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):134-140.
78. Accolate [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca; November 2013.
79. Singulair (montelukast) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, Inc; April 2020.
80. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(6):568-579.
81. Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:839-850.
82. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(3):327-334.
83. McBayne TO, Siddall OM. Montelukast treatment of urticaria. *Ann Pharmacother*. 2006;40(5):939-942.
84. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):24.
85. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-166.
86. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):317-326.
87. Lebin JA, LeSaint KT. Brief Review of Chloroquine and Hydroxychloroquine Toxicity and Management. *West J Emerg Med*. 2020;21(4):760-763.
88. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-1394.
89. Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Hydroxychloroquine in the treatment of anti-histamine refractory chronic spontaneous urticaria, randomized single-blinded placebo-controlled trial and an open label comparison study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49(5):220-224.
90. Iweala OI, Copenhaver C, Wu EY, Moran TP. Hydroxychloroquine as a steroid-sparing agent in an infant with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):102-104.
91. Oguz Topal I, Kocaturk E, Gungor S, Durmuscan M, Sucu V, Yildirmak S. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):163-166.
92. Yuan I, Katari P, Shaker M. Vitamin D treatment for chronic urticaria: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):193.
93. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine S. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1132-1141.
94. Khafagy NH, Salem SA, Ghaly EG. Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(1):12-17.
95. Shi CR, Li YP, Luo YJ, et al. IgE-mediated allergy: a rare cause of chronic spontaneous urticarial with allergen-specific immunotherapy as treatment option - a systematic review with meta-analysis from China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):533-544.
96. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1321-1332.