

Urticaire aiguë : corticostéroïdes utiles ?

Référence

Barniol C, Dehours E, Mallet J, et al. Levocetirizine and prednisone are not superior to levocetirizine alone for the treatment of acute urticaria: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med* 2018;71:125-31.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.006

Analyse de

Emma Coussens et Hilde Lapeere, Dienst Dermatologie, UZ Gent

Question clinique

L'ajout de prednisone aux antihistaminiques accélère-t-il la diminution des démangeaisons chez les patients atteints d'urticaire aiguë sans angio-œdème ?

Contexte

Les antihistaminiques anti-H1 non sédatifs constituent l'élément principal du traitement de l'urticaire aiguë (1,2). Une brève cure de corticostéroïdes per os est recommandée pour diminuer la durée de la maladie et réduire l'intensité de l'urticaire aiguë sévère (1,2). A ce jour, seulement deux études (une étude randomisée contrôlée et une étude de cohorte) suggèrent que les corticostéroïdes sont efficaces dans le traitement de l'urticaire aiguë (3,4). Il est donc urgent que de nouvelles études randomisées contrôlées examinent l'effet des corticostéroïdes chez les patients traités par antihistaminiques anti-H1 de deuxième génération.

Résumé

Population étudiée

- 100 patients âgés d'au moins 18 ans (âge médian de 27 ans), environ autant de chaque sexe, qui se sont présentés au service des urgences d'un hôpital universitaire avec une éruption généralisée aiguë depuis ≤ 24 h se caractérisant par des papules éphémères et des démangeaisons
- critères d'exclusion : angio-œdème, anaphylaxie, fièvre, prise d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes au cours des 5 jours précédant l'arrivée aux urgences, allergie connue au médicament de l'étude, diabète, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque ou rénale, ulcère gastro-intestinal actif, grossesse ou allaitement, inclusion dans une autre étude.

Protocole de l'étude

Étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo

- avec 2 groupes parallèles :
 - groupe intervention (n = 50) : administration orale de lévocétirizine 5 mg par jour pendant 5 jours + prednisone 40 mg par jour pendant 4 jours
 - groupe contrôle (n = 50) : administration orale de lévocétirizine 5 mg par jour pendant 5 jours + placebo pendant 4 jours
- les patients ont été suivis sur le plan clinique au service des urgences une heure après la première administration du médicament, puis ils ont été suivis par téléphone les jours 2, 5, 15 et 21 après la sortie des urgences.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : diminution des démangeaisons mesurée sur une échelle numérique de 0 à 10, 2 jours après le passage aux urgences
- critères de jugement secondaires : disparition complète de l'éruption, pourcentage de patients présentant une récurrence, effets indésirables
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- les données de suivi étaient disponibles les jours 2, 5, 15 et 21 pour respectivement 100, 88, 85 et 92 patients ; 41 patients (82%) dans le groupe prednisone et 39 patients (78%) dans le groupe placebo ont terminé leur traitement et étaient disponibles pour le suivi au jour 21
- 2 jours après le passage aux urgences, diminution du score à l'échelle numérique des démangeaisons à 0 sur 10 chez 62% des patients du groupe prednisone versus 76% des patients du groupe placebo (soit chez 14% de patients en moins dans le groupe prednisone, avec IC à 95% de -31% à 4%)
- 2 jours après le passage aux urgences, diminution de l'éruption chez 70% des patients du groupe prednisone versus 78% des patients du groupe placebo (soit chez 8% de patients en moins dans le groupe prednisone, avec IC à 95% de -25% à 9%)
- 15 patients (30%) du groupe prednisone et 12 patients (24%) du groupe placebo ont signalé une récurrence (soit 6% de patients en plus dans le groupe prednisone, avec IC à 95% de -11% à 23%)
- dans chacun des 2 groupes, 7 patients (14%) ont signalé des effets indésirables légers mais aucun effet indésirable grave.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la réponse symptomatique et clinique de l'urticaire aiguë à la lévocétirizine n'est pas améliorée par l'ajout de prednisone. Cette étude n'étaye donc pas l'ajout de corticostéroïdes aux antihistaminiques anti-H1 comme traitement de première ligne de l'urticaire aiguë sans angio-œdème.

Financement de l'étude

Société Française de Médecine d'Urgence, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun des auteurs ne déclare avoir des conflits d'intérêts.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Tant le processus de randomisation que le **secret de l'attribution** (concealment of allocation) ont été correctement décrits. Des capsules identiques ont été utilisées pour la prednisone et pour le placebo de manière à maintenir l'insu pour les médecins comme pour les patients. Durant le suivi, c'est toujours le même investigateur qui téléphonait aux patients ; il ignorait dans quel groupe les patients faisaient partie, et il utilisait une échelle numérique pour objectiver les démangeaisons. Il a ainsi été possible d'éviter une importante source de **biais de notification**. Pour pouvoir montrer avec suffisamment de **puissance** la plus-value d'un traitement complémentaire par corticostéroïdes, on a calculé une taille d'échantillon sur la base des résultats d'une précédente étude. Cette dernière avait montré que l'on pouvait attendre une rémission complète de l'urticaire aiguë après 3 jours chez 66% des patients sous antihistaminiques anti-H1 et chez 94% des patients sous corticostéroïdes (4) et que la différence la plus importante entre les antihistaminiques anti-H1 et les corticostéroïdes était observée dans les 2 jours après le début du traitement (3). Les investigateurs ont atteint la taille d'échantillon prédéfinie, mais le taux de réussite a été plus faible que prévu.

Interprétation des résultats

Cette étude n'a pas pu montrer une meilleure guérison de l'urticaire aiguë chez les patients qui, en plus d'un traitement par antihistaminiques anti-H1, recevaient un traitement complémentaire par corticostéroïdes. Mais la proportion de sorties d'étude était importante, ce qui réduit les chances de montrer un effet de la prednisone dans l'**analyse en intention de traiter**. Une **analyse per protocole**, avec exclusion des patients qui avaient arrêté le médicament ou qui ne respectaient pas le traitement attribué, a néanmoins pu confirmer l'absence d'effet supplémentaire avec la prednisone. Ces résultats

contrastent avec ceux d'une précédente étude qui avait montré un effet des corticostéroïdes. Dans une étude randomisée contrôlée comparable avec seulement 43 patients aux urgences, on avait bien observé, après 2 et 5 jours, une augmentation de la réponse, sur le plan symptomatique et clinique, de l'urticaire aiguë aux antihistaminiques H1 lorsque les patients prenaient de la prednisone durant 4 jours. Le résultat favorable observé dans cette étude pourrait cependant s'expliquer par une moins bonne réponse aux antihistaminiques anti-H1 de première génération qui étaient utilisés (2). L'autre étude était une étude de cohorte non randomisée qui ne permet de tirer que peu de conclusions (4). Même si l'étude a été menée au service des urgences, les résultats sont probablement extrapolables à la première ligne car il s'agit de patients présentant depuis peu une urticaire aiguë sans angio-œdème qui n'a pas encore été traitée. En outre, ils avaient eu auparavant une forme légère à modérée d'urticaire. Le score médian pour les démangeaisons était de 7 (interquartile 5 à 8), et la médiane de la surface corporelle atteinte était d'environ 30% (interquartile 10 à 50). Néanmoins, le fait que la population de l'étude était fortement sélectionnée rend l'extrapolation difficile. Parmi les 710 patients qui entraient en ligne de compte pour l'étude, seulement 100 ont finalement été randomisés. 412 patients rencontraient un critère d'exclusion. Parmi eux, 116 avaient déjà pris des antihistaminiques anti-H1 ou des corticostéroïdes, et chez 103, l'éruption était présente depuis plus de 24 heures.

Enfin, nous ne savons rien sur l'effet des topiques contre les démangeaisons parce que ces données n'ont pas été récoltées. Du fait de la randomisation, cette variable était probablement équitablement répartie entre les 2 groupes d'étude.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée contrôlée, correctement menée sur le plan méthodologique, nous permet de conclure qu'il n'est pas recommandé d'associer des corticostéroïdes oraux aux antihistaminiques anti-H1 dans le traitement de première ligne de l'urticaire aiguë sans angio-œdème.

Pour la pratique

Les antihistaminiques anti-H1 non sédatifs constituent l'élément principal du traitement de l'urticaire en première ligne. On utilise initialement une dose normale jusqu'à la disparition de l'urticaire. Si la réponse est insuffisante, on peut doubler la dose et même la quadrupler. En cas de symptômes sévères, des corticostéroïdes systémiques peuvent être prescrits. Ces recommandations sont en grande partie basées sur un consensus (1,2). La présente étude montre qu'il n'est pas recommandé d'associer des corticostéroïdes aux antihistaminiques anti-H1 dans le traitement de première ligne de l'urticaire aiguë sans angio-œdème.

Références

1. Urticaire. Duodecim Medical Publications. EBPracticeNet 30/05/2017.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87. DOI: 10.1111/all.12313
3. Pollack CV, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995;26:547-51. DOI: 10.1016/S0196-0644(95)70002-1
4. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-7. DOI: 10.2340/0001555576295297