

L'urticaire chronique

dans tous ses états



R. BOUSSAID,
Service de Dermatologie,
CHU Dr Lakhdar Benbadis, Constantine.

|| Résumé

L'urticaire chronique (UC) est une pathologie fréquente dont l'étiologie est inconnue. Son impact sur la qualité de vie est non négligeable. Des anticorps dirigés contre les récepteurs des IgE exprimés par les mastocytes et les basophiles (FcεRI) sont retrouvés dans environ 30% des cas et seraient associés à des formes plus sévères et prolongées. De nombreuses pathologies peuvent s'exprimer par une UC. Toutefois, en l'absence d'une clinique évocatrice, un bilan étiologique extensif permet rarement de diagnostiquer une pathologie sous-jacente. Dans ce cas, seul un bilan étiologique à minima est indiqué. Les antihistaminiques systémiques de dernière génération constituent le traitement de première intention. Dans les cas réfractaires, d'autres molécules sont à disposition mais il existe peu d'études contrôlées à leur sujet.

>>> Mots-clés :

Histamine, urticaire, antihistamines.

Abstract

Chronic urticaria (UC) is a common pathology whose etiology is unknown. Its impact on quality of life is not negligible. Antibodies directed to mast cell and basophilic IgE expressed receptors (FcεRI) are found in approximately 30% of cases and could be associated to more severe and prolonged forms. Many pathologies can be expressed by a UC. However, in the absence of evocative clinical signs, an extensive etiological assessment rarely leads to an underlying pathology diagnosis. In this case, only a minimal etiological assessment is indicated. Latest-generation systemic antihistamines are the first-line treatment. In refractory cases, other molecules are available but there are few controlled studies on the topic.

>>> Key-words :

Histamine, urticaire, antihistamines

Introduction :

Dans la nouvelle classification 2013, l'urticaire chronique (UC) regroupe désormais les UC inductibles (par un stimulus donné avec des tests de provocation standardisés) et les UC spontanées, et exclut les éruptions pseudo-urticariennes avec lésions cutanées superficielles fixes durant plus de 24 heures et/ou les œdèmes durant plus de 72 heures. La sévérité et l'impact psychosocial de cette maladie chronique peuvent être mesurés par plusieurs scores spécifiques, pas encore tous disponibles en français : urticaire et Angioedema Activity Score, Urticaria Control Test, CU-Q2OL, AE-QOL. Bien qu'une origine allergique soit reconnue comme rarissime dans l'UC.

Définitions

- **Urticaire** : éruption cutanée prurigineuse et fugace d'apparition rapide, secondaire à un œdème vasculaire circonscrit du derme superficiel et caractérisée par des papules érythémateuses ou anémiques (blanches) entourées d'un érythème.
- **Angioedème** : œdème localisé aigu des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux d'apparition subite, provoquant souvent une douleur plutôt qu'un prurit.
- **Urticaire chronique** : urticaire spontanée lors de laquelle les lésions sont récidivantes ou apparaissent de manière permanente durant plus de six semaines. La taille, le nombre et la forme des lésions varient considérablement.

On la différencie de l'urticaire aiguë dont l'évolution est de moins de six semaines, 10% évoluant en urticaire chronique.

Physiopathologie

Les processus physiopathologiques menant à l'UC sont multiples et sont résumés dans la figure 1. Ils aboutissent à la libération des médiateurs des mastocytes (histamine, prostaglandines, leucotriènes, bradykinine, substance P) à l'origine des manifestations de l'urticaire et/ou de l'angioedème.

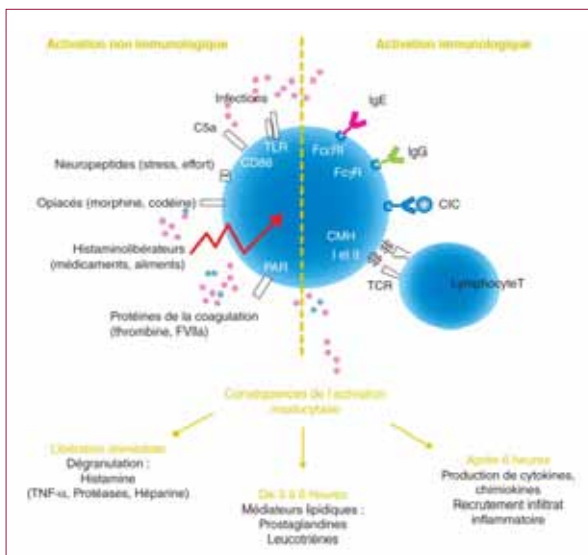


Figure 1 : Physiopathologie des urticaires chroniques



Source des photos : Pr Frédéric Bérard, Service d'Allergologie Hôpital Pierre Bénite, Lyon-Sud

Environ 30% des patients présentent des anticorps sériques dirigés contre le récepteur des IgE exprimés à la surface des mastocytes et des basophiles (FcεRI), induisant leur dégranulation (3-5).

Ces anticorps suggèrent un mécanisme auto-immun. Le complément et des isotypes d'immunoglobulines G

fixant le complément (IgG1 et 3) semblent être requis pour que ces autoanticorps agissent. Ce type d'UC, appelée aussi UC auto-immune, est probablement une forme d'UC plus sévère et de plus longue durée. On a identifié récemment des anticorps anti-IgE et des anticorps dirigés contre le récepteur IgE de faible affinité (FcεRII), libérant des médiateurs des éosinophiles (major basic protein principalement) et, secondairement, des mastocytes. Le test au sérum autologue n'est pas important pour poser le diagnostic d'UC et peut être difficile à interpréter par des non-spécialistes.

Une composante d'urticaire physique associée à l'UC est souvent retrouvée, en particulier l'urticaire à la pression et l'urticaire factice (urticaire dermographique).

De nombreux facteurs peuvent aggraver l'UC. Les facteurs aggravants ne peuvent être attribués à une exacerbation de l'UC que si le temps écoulé entre l'exposition et l'aggravation des lésions est court (moins de 2 heures). Certains médicaments peuvent exacerber une UC (AINS, morphiniques).

De même, certains aliments (tableau 1) contiennent des amines vaso-actives (dont l'histamine) et d'autres constituants dont le rôle dans l'exacerbation d'une UC (réaction pseudo-allergique) est controversé.

Une allergie alimentaire vraie (IgE-médiée) est rarement à l'origine d'une UC.

Fromages fermentés	Emmenthal, Parmesan, Roquefort, gouda, camembert, cheddar
Charcuterie	Saucisson, jambon, foie de porc et toute la charcuterie
Blanc d'œuf	
Poissons, coquillages, crustacés	Thon, sardine, saumon, anchois, maquereau, œufs de poissons, conserves de poissons, poissons séchés, poissons fumés
Légumes	Tomate, épinards, petits pois, choux, choucroute
Fruits	Frais, jus, glaces et sorbets, bananes, fraises, agrumes, noix, noisettes, cacahuètes
Chocolats et cacao	
Boissons alcoolisées fermentées ou distillées	Bière, vin, vin de noix, liqueur de noisette

Tableau 1 : Principaux aliments riches en histamine et histaminolibérateurs

Il est difficile de différencier une origine pseudo-allergique d'une allergie vraie. Toutefois, de manière générale, l'éviction d'un aliment suspect permet une résolution des symptômes en 24-48 heures lors d'allergie vraie (IgE-médiée), alors qu'un bénéfice n'est rapporté qu'après deux à trois semaines d'éviction d'aliments riches en amines vaso-actives.

En cas de doute concernant le mécanisme en jeu, seul un bilan allergologique (tests cutanés, IgE spécifiques,

test de provocation) permet de trancher.

Le rôle de certains agents infectieux est controversé. Le traitement d'une infection (abcès dentaire, sinusite, cystite, cholécystite) n'induit pas plus de rémission de l'UC que l'absence de traitement. Il n'existe pas de bonnes preuves concernant le rôle d'une infection à *Helicobacter pylori*, de l'hépatite B et C et de la candidose. Une parasitose peut occasionnellement être à l'origine d'une UC.

Pathologies génétiques	Syndrome de Muckle et Wells, syndrome familial génétique auto-inflammatoire au froid, fièvre méditerranéenne, fièvre hibernienne familiale, syndrome hyper-IgD, syndrome CINCA, syndrome de Blau, ALPS1a, IPEX
Pathologies auto-immunes	Lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, dermatomyosite, connectivite mixte (syndrome de Sharp), maladie de Still, syndrome de Cogan, maladie sérique, polychondrite récidivante, vasculite urticarienne hypocomplémentémique (syndrome de MacDuffy), cryoglobulinémie, présence d'anticorps antithyroïdiens
Vasculites	Granulomatose de Wegener, maladie de Churg et Strauss, artérite de Takayasu
Hémopathies	Polycythémie vraie (maladie de Vaquez), syndrome hyperéosinophilique, syndrome de Gleich, syndrome de Schnitzler, mastocytose

Tableau 2 : Pathologies pouvant se manifester par des lésions cutanées mimant une urticaire

Rarement, une UC ou une vasculite urticarienne peuvent être l'expression d'une maladie systémique ou d'un syndrome sous-jacent (tableau 2) et ces pathologies doivent être recherchées en présence d'une clinique extra cutanée évocatrice.

Dans la vasculite urticarienne, les lésions cutanées peuvent être atypiques : persistance durant plus de 24 heures au même endroit, induisant une douleur ou une brûlure plutôt qu'un prurit, pouvant provoquer des lésions pétaucales ou pigmentées. Des anticorps antithyroïdiens et/ou une dysthyroïdie sont retrouvés de manière significativement plus élevée chez les patients souffrant d'UC que dans la population générale.

Les patientes souffrant d'UC peuvent présenter des exacerbations avant leurs menstruations et durant la grossesse. Dans des cas anecdotiques, l'éruption est reproductible par l'administration de progestérone et, plus rarement, d'œstrogène.

Traitement

1. Traitements disponibles :

a. Les antihistaminiques :

- Les antihistaminiques anti-H1 :

Les antihistaminiques anti-H1 de 2e génération sont le traitement de première intention de l'UC.

Entre 45 et 80 % des urticaires chroniques sont améliorées par les antihistaminiques, selon les études. Une méta-analyse récente sur les antihistaminiques anti-H1 au cours de l'UC ne retrouve pas de supériorité d'un antihistaminique par rapport aux autres compte tenu du peu d'études et des différentes méthodologies.

Une conférence d'experts internationaux récente (2014) propose de majorer jusqu'à 4 fois les doses d'anti-H1 de 2e génération en cas d'inefficacité à posologie classique (1 comprimé par jour).

- Les antihistaminiques anti-H2

Les antihistaminiques anti-H2 (type ranitidine, cimetidine) n'ont pas leur place dans le traitement de l'UC.

b. Les anti-leucotriènes :

L'efficacité propre du montélukast est difficile à évaluer car il est le plus souvent associé à un antihistaminique anti-H1 dans les études : néanmoins, il serait efficace dans environ 50 % des cas.

c. Les immunomodulateurs :

- Corticothérapie générale :

Elle n'est pas recommandée et n'a pas sa place dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée (UCS), d'après la conférence de consensus française de 2003. Elle aurait des effets délétères favorisant la corticodépendance, l'escalade thérapeutique et l'aggravation

de l'UC lors de son arrêt. La conférence d'experts internationaux de 2014, la préconise en cures courtes de 3 à 7 jours dans les exacerbations (sans précision sur les posologies utilisées).

- Ciclosporine :

Elle reste un traitement suspensif dans l'UCS et non dénué d'effets secondaires. Pour certains auteurs elle serait efficace chez 70 à 80 % des patients après 6 semaines de traitement.

- Méthotrexate :

Un essai randomisé multicentrique en cours dans le cadre d'un protocole hospitalier de recherche clinique (NCT01960283) devrait permettre de définir la place de cette molécule dans la prise en charge de l'UCS.

d. Les anticorps monoclonaux :

- L'omalizumab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, IgG1k se fixant aux immunoglobulines E (IgE) et empêchant leur fixation sur le récepteur de haute affinité de IgE (FcεRI) exprimé à la surface des mastocytes. L'omalizumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen, en traitement additionnel dans l'UCS chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1. Plusieurs études randomisées contrôlées retrouvent une efficacité significative dans l'UCS chez 75 à 80 % des patients, avec un bon profil de tolérance.

Aucune étude randomisée de l'efficacité de l'omalizumab dans les UCI¹ n'a été publiée, par contre il existe des observations de l'efficacité et parfois de l'échec, de l'omalizumab dans les UCI. La conférence d'experts internationaux de 2014 positionne l'omalizumab en 3^e ligne de traitement de l'UCS, au même niveau que la ciclosporine ou le montélukast. L'initiation de l'omalizumab dans l'UCS est hospitalière, annuelle et son renouvellement est réservé aux spécialistes en dermatologie, pédiatrie ou médecine interne ; la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, la demi-vie d'élimination est d'environ 26 jours. La durée de traitement n'est actuellement pas définie. Il reste au même titre que les antihistaminiques dans l'urticaire chronique spontanée un traitement symptomatique et non curatif.

- Le rituximab :

Seuls des cas cliniques isolés sont publiés, pour lesquels les résultats en termes d'efficacité sont contradictoires.

- Les anti-TNFα :

Ils ont été utilisés dans des études ouvertes ou rétrospectives

chez un petit nombre de patients atteints d'UC ou d'urticaire retardée à la pression.

e. Autres traitements :

D'autres traitements ont été essayés dans le traitement de l'UC avec des résultats variables dans des études non contrôlées ; la colchicine, la dapsone, la salazopyrine, le plaquénil ou encore les anticoagulants ou la persantine.

2. Urticaires chronique et régimes d'éviction :

Les données publiées concernant le rôle des aliments dits « riches en histamine » ou « histamino-libérateurs » ainsi que les régimes sans pseudo-allergènes au cours de l'UC ne sont pas convaincantes.

3. Urticaires chronique et qualité de vie :

L'UC a un réel impact sur la qualité de vie des patients, les poussant à rechercher la cause de la maladie, alors que cette maladie est multifactorielle. Différents scores d'activité de la maladie ont été développés pour évaluer l'impact de l'UC sur la qualité de vie : score Urticaria Activity Score sur les 7 derniers jours (UAS7), *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL) ou *Urticaria Control Test* (UCT). Certaines équipes proposent des séances d'éducation thérapeutique dans l'UC ; cette démarche, en apportant une information claire et détaillée au patient, et en évaluant son retentissement sur la vie quotidienne, peut améliorer l'adhésion thérapeutique et la prise en charge globale.

4. Traitement de l'urticaire chronique, en pratique :

a. Mesures générales :

En plus du contrôle des facteurs favorisants et de la prise en compte du retentissement de l'UC sur la vie quotidienne des patients, un traitement de fond adapté doit être institué. L'objectif du traitement n'est pas d'obtenir une disparition complète des lésions, mais une qualité de vie et des lésions acceptables du point de vue du patient. En effet, de nombreux patients sous-antihistaminiques ont encore des plaques d'UC mais peu ou non symptomatiques, non prurigineuses.

b. Traitement médicamenteux :

Les antihistaminiques anti-H1 de 2^e génération prescrits initialement à posologie AMM (soit 1 comprimé par jour). Rapidement (dans un délai de 2 semaines), ce traitement peut être majoré (augmentation jusqu'à 4 comprimés par jour des antihistaminiques en cas de non-contrôle de l'UC).

En cas d'échec de ce traitement l'ajout d'un anti-leucotriène peut être essayé.

¹ UCI = Urticaire Chronique inducible

Ce traitement doit être systématiquement associé à des antihistaminiques à posologies augmentées et doit être prescrit en continu pour plusieurs semaines avant de parler d'échec. En troisième ligne de traitement, plusieurs options thérapeutiques sont possibles : l'omalizumab, le méthotrexate ou la ciclosporine.

Ces traitements doivent être associés aux antihistaminiques. L'omalizumab à 300g/semaines en injections sous-cutanées reste le seul qui ait l'AMM dans cette indication, il est d'initiation hospitalière.

Date de soumission :

2 Août 2018.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références :

1. Zuberbier T. 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 Jul;69(7):868-87.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427-43.
3. Doutre M-S, Joly P. Management of chronic urticaria: consensus conference's recommendations. *Rev Med Interne* 2003;24(10):637-9.
4. Nosbaum A, Augéy F, Nicolas J-F, Bérard F. Pathophysiology of urticaria and therapeutic approaches. *Rev Med Interne* 2010;31(Suppl. 1):S18-22.
5. 5-Doutre, MS. Treatment of chronic urticaria: what's new? *Rev Fr Allergol*. 2011; 51:125-412.
6. Augéy F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. Effet de l'arrêt des corticoïdes au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades). *Ann Dermatol Venerol* 2008; 135:21-5.
7. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1270-7.

Xyycare[®]

Lévocétirizine dichlorhydrate

5 mg

STOP

aux Allergies



1- DENOMINATION DU MEDICAMENT : Nom commercial : XYCARE[®]. DCI : LEVOCETIRIZINE DICHLORHYDATE. **2- COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Substance active : LEVOCETIRIZINE DICHLORHYDATE 5 mg Excipient : Cellulose microcristalline, lactose monohydrate, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. Excipient de pelliculage : Opadray White (Y-1-7000). Excipient à effet notoire : lactose monohydrate (63.50 mg) **3- FORME PHARMACEUTIQUE :** Boîte de 14 et de 28 comprimés pelliculés blanc rond bombés dosés à 5 mg. **4- DONNEES CLINIQUES :** **4.1- Indications Thérapeutiques :** Traitement des symptômes nasaux et oculaires de la rhinite allergique per annuelle et saisonnière et des symptômes de l'urticaire idiopathique chronique. **4.2- Posologie:** Adultes et adolescents de 12 ans et plus: La dose recommandée est de 5 mg une fois par jour (soit un comprimé par jour). Enfants de 6 à 12 ans: La dose quotidienne recommandée est de 5 mg une fois par jour (soit un comprimé par jour). L'utilisation de la lévocétirizine n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans en raison de l'insuffisance des données d'innocuité et d'efficacité. Sujets âgés: Il n'existe actuellement pas de données suggérant la nécessité d'un ajustement de la posologie chez les sujets âgés dont la fonction rénale est normale. Insuffisant rénal: Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la lévocétirizine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Compte tenu de l'élimination essentiellement rénale de la lévocétirizine, en l'absence d'alternative, l'intervalle entre les prises doit être ajusté par rapport à la fonction rénale selon la posologie indiquée dans le tableau ci-après. Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (CLcr) du patient en ml/min. La CLcr (ml/min) peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (mg/dl) selon la formule suivante:

$$[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}$$

$$\text{Clcr} = \frac{\text{-----}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \times (0,85 \text{ pour les femmes})$$

$$72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}$$

Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal adulte:

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥80	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale légère	50 - 79	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	1 comprimé une fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale sévère	<30	1 comprimé une fois tous les 3 jours
Insuffisance rénale au stade terminal et Patients dialysés	<10	Contre-indiqué

Chez l'enfant insuffisant rénal, la posologie doit être adaptée individuellement selon la clairance de la créatinine, l'âge et le poids du patient. Insuffisant hépatique: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique isolée. Insuffisant rénal et hépatique: Chez les patients atteints d'insuffisances hépatique et rénale associées, un ajustement de la dose est recommandé (voir Insuffisant rénal ci-dessus). Durée de traitement : La rhinite allergique intermittente, définie par la présence de symptômes

moins de 4 jours par semaine ou sur une période de moins de 4 semaines, sera traitée en fonction de la pathologie et de son historique. Le traitement peut être arrêté une fois les symptômes disparus et repris à la réapparition des symptômes. En cas de rhinite allergique persistante (définie par la survenue de symptômes plus de 4 fois par semaine et sur une période de plus de 4 semaines), un traitement continu peut être proposé au patient pendant la période d'exposition allergénique. L'expérience clinique acquise est de 6 mois de traitement avec 1 comprimé à 5 mg de lévocétirizine par jour. Avec la cétirizine (forme racémique), il existe une expérience clinique allant jusqu'à un an de traitement pour l'urticaire chronique et la rhinite allergique chronique. Mode d'administration : Voie orale. Les comprimés seront avalés sans être croqué avec une boisson et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Il est conseillé de prendre la dose quotidienne en une seule prise. **4.3- Contre-indications :** Hypersensibilité à la lévocétirizine, à l'un des composants du produit, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine. Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min. **4.4- Mises En Garde Spéciales Et Précautions D'emploi :** Ne pas dépasser la dose préconisée. L'utilisation du comprimé pelliculé de dichlorhydrate de lévocétirizine n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans car il ne permet pas l'adaptation de la posologie. La prudence est recommandée en cas d'ingestion d'alcool. La prudence est recommandée chez les sujets épileptiques ou à risque de convulsions. En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies héréditaires). **4.5- Interactions Médicamenteuses :** La pharmacocinétique, la pharmacodynamie et le profil de tolérance de la lévocétirizine sont en faveur d'un faible risque d'interaction médicamenteuse cliniquement significative. En particulier, il n'a pas été rapporté d'interaction médicamenteuse avec la pseudoéphédrine, ni la théophylline (400 mg par jour). La prise d'aliment ne réduit pas le taux d'absorption de la lévocétirizine, mais diminue la vitesse d'absorption. Aux doses thérapeutiques, il n'a pas été mis en évidence d'interaction cliniquement significative avec la prise d'alcool (pour des taux d'alcoolémie de 0,5 g/L). Néanmoins, la prudence est recommandée en cas d'ingestion d'alcool. **4.6- Grossesse et Allaitement :** Grossesse: De très rares données cliniques sur des grossesses exposées sont disponibles avec la lévocétirizine. Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et foetal, la parturition ou le développement postnatal. La prudence est recommandée lors de la prescription chez la femme enceinte. Allaitement: La lévocétirizine semble excrétée dans le lait maternel. Par conséquent l'utilisation de Lévocétirizine n'est pas recommandée au cours de l'allaitement et ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont plus importants que le risque potentiel pour l'enfant. **4.7- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Des études cliniques comparatives réalisées avec la cétirizine à la posologie recommandée de 5 mg n'ont pas mis en évidence d'altération de la vigilance, du temps de réaction, ou de la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant somnolence, fatigue et asthénie ont été décrits chez certains patients traités par lévocétirizine. Par conséquent, les patients susceptibles de conduire un véhicule, ou de manipuler un outil ou une machine potentiellement dangereux, devront évaluer au préalable leur réponse au traitement et en aucun cas dépasser la posologie préconisée. La prise d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central peut augmenter le risque d'altération de la vigilance et des performances chez certains patients plus sensibles. **4.8- Effets Indésirables:** La terminologie suivante a été utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence d'apparition: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 et < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100); rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000); très rare (< 1/10,000); fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)

	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles hématologiques et lymphatiques				Thrombocytopénie
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité	Choc anaphylactique
Troubles psychiatriques	Somnolence	Agitation	Agressivité Confusion Dépression Hallucination Insomnie	Tic
Affections du système nerveux	Vertiges, céphalées	Paresthésie	Convulsion Mouvements anormaux	Dysgueusie Dyskinesie Syncopes Tremblements Dystonie
Troubles oculaires				Troubles de l'accommodation Vision floue Crises oculogyres
Troubles cardiaques			Tachycardie	
Troubles respiratoires,	Pharyngite			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhinite*			

Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale Sécheresse buccale Nausée	Diarrhée		
Troubles hépatobiliaires			Anomalie du bilan hépatique (augmentation des transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT et bilirubine)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash	Urticaire	Cedème angioneurotique, éruption cutanée
Trouble rénaux et urinaires				Dysurie Enurésie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Malaise	œdème	
Investigations			Prise de poids	

4.9- Surdosage : Les symptômes de surdosage correspondent principalement aux effets sur le système nerveux central et aux effets anticholinergiques. Les effets rapportés après ingestion de doses au moins 5 fois supérieures à la dose quotidienne recommandée sont confusion, diarrhées, vertiges, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, état confusionnel, tachycardie, tremblements et rétention urinaire. Conduite à tenir en cas de surdosage Il n'existe pas d'antidote connu à la lévocétirizine. En cas de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris sous surveillance médicale. Un lavage gastrique ne sera envisagé qu'en cas d'ingestion récente. La lévocétirizine n'est pas éliminée par hémolyse. **5- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES:** **5.1- Propriétés pharmacodynamiques :** ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE, DERIVE DE LA PIPERAZINE, Code ATC: R06AE09. La lévocétirizine, le R-énantiomère de la cétirizine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs périphériques H1. Des études de liaison aux récepteurs ont révélé que la lévocétirizine a une forte affinité pour les récepteurs humains H1 ($K_i = 3,2$ nmoles/L). La lévocétirizine a une affinité 2 fois supérieure à celle de la cétirizine ($K_i = 6,3$ nmol/l). La demi-vie de dissociation de la lévocétirizine des récepteurs H1 est de 115 ± 38 min. Le taux de fixation aux récepteurs après administration d'une dose unique est de 90% à la 4ème heure et 57% à 24 heures. Les études de pharmacodynamie menées chez le volontaire sain ont montré une activité comparable entre la cétirizine et la lévocétirizine administrée à demi dose, tant au niveau de la peau que du nez. Les propriétés pharmacodynamiques de la lévocétirizine ont été étudiées dans des essais randomisés contrôlés. Une étude a comparé les effets de la lévocétirizine 5 mg, la desloratadine 5 mg et un placebo, sur la réaction érythémato-papuleuse induite à l'histamine. Le traitement par lévocétirizine a significativement réduit papules et érythème ($p < 0,001$) avec une intensité maximale dans les 12 premières heures et maintenue pendant 24 h, comparativement à la desloratadine et au placebo. Dans une étude contrôlée contre placebo en chambre d'exposition pollinique, le délai d'action sur les symptômes a été de 1 heure après administration de 5 mg de lévocétirizine. Les études menées in vitro (chambre de Boyden et technique sur culture cellulaire) ont mis en évidence un effet inhibiteur de la lévocétirizine in vitro sur la migration transendothéliale des éosinophiles induite par leotaxine à travers des cellules dermiques et bronchiques. La lévocétirizine inhibe la phase précoce de la réaction allergique induite par l'histamine, et diminue également la migration de certaines cellules et la libération de certains médiateurs de l'inflammation impliqués dans la phase tardive de la réaction allergique. L'efficacité et la sécurité de la lévocétirizine ont été démontrées au cours de plusieurs études cliniques en double aveugle, contrôlées, versus placebo, chez des patients présentant une rhinite allergique saisonnière ou perannuelle. L'efficacité et la sécurité chez l'enfant de la lévocétirizine sous forme comprimé ont été démontrées au cours de deux études cliniques contrôlées contre placebo chez des enfants de 6 à 12 ans présentant une rhinite allergique soit saisonnière soit perannuelle. Dans les deux études, le traitement par lévocétirizine a significativement amélioré les symptômes et la qualité de vie liée à l'état de santé. Dans une étude clinique contrôlée contre placebo réalisée chez 166 patients présentant une urticaire chronique idiopathique, 85 patients ont été traités par placebo et 81 patients ont été traités par 5 mg de lévocétirizine une fois par jour pendant 6 semaines. Le traitement par lévocétirizine a significativement diminué la sévérité du prurit au cours de la première semaine et pendant toute la durée du traitement comparativement au placebo. La mesure de la qualité de vie sur l'échelle, Dermatology Quality of Life Index, a montré un effet significativement supérieur de la lévocétirizine 5 mg par rapport au placebo. Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie: 5 mg de lévocétirizine génèrent un profil d'inhibition de l'éruption papulo-érythémateuse induite par l'histamine similaire à celui généré par 10 mg de cétirizine. Comme pour la cétirizine, l'effet sur les réactions cutanées provoquées par l'histamine n'est pas corrélé à l'évolution des concentrations plasmatiques. Les ECG n'ont pas montré d'effets de la lévocétirizine sur l'intervalle QT. **5.2- Propriétés pharmacocinétiques :** La

pharmacocinétique de la lévocétirizine est linéaire, indépendante du temps et de la dose, avec une faible variabilité interindividuelle. Les profils pharmacocinétiques de l'énantiomère ou de la cétirizine sont identiques. Aucune conversion chirale n'intervient au cours des processus d'absorption et d'élimination. Absorption La lévocétirizine est rapidement et largement absorbée après l'administration orale. Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,9 heure après la prise. L'état d'équilibre est atteint après 2 jours. Les concentrations plasmatiques maximales sont de 270 ng/ml et 308 ng/ml après administration, respectivement, d'une dose unique de 5 mg et de doses répétées de 5 mg par jour. La biodisponibilité est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par la prise alimentaire, cependant, celle-ci entraîne une diminution et un retard du pic de concentrations. Distribution Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant la diffusion tissulaire ou le passage de la barrière hémato-encéphalique de la lévocétirizine. Chez le rat et le chien, les plus fortes concentrations tissulaires ont été retrouvées au niveau du foie et des reins, les plus faibles au niveau du système nerveux central. Chez l'homme, la lévocétirizine est liée à 90 % aux protéines plasmatiques. La distribution de la lévocétirizine est restreinte, puisque son volume de distribution est de 0,4 L/kg. Métabolisme Chez l'homme, la fraction de lévocétirizine métabolisée est inférieure à 14 % de la dose absorbée. Par conséquent, les différences résultant d'un polymorphisme génétique ou de la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques sont considérées comme négligeables. Les voies métaboliques comprennent l'oxydation aromatique, la N et O -déalkylation et la conjugaison taurine. Les voies de déalkylation impliquent en premier lieu le CYP 3A4, l'oxydation implique des isoformes multiples et/ou non identifiées des CYP. La lévocétirizine n'a pas d'effet sur l'activité des isoenzymes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 à des concentrations nettement supérieures à celles atteintes après l'administration orale d'une dose de 5 mg. En raison de sa faible métabolisation et de l'absence de potentiel inhibiteur du métabolisme, l'interaction de la lévocétirizine avec d'autres substances, ou vice-versa, est peu probable. Elimination Chez l'adulte, la demi-vie plasmatique est de $7,9 \pm 1,9$ heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne chez l'adulte est de 0,63 ml/min/kg. La principale voie d'élimination de la lévocétirizine et de ses métabolites est urinaire, représentant en moyenne 85,4 % de la dose. L'élimination par voie fécale ne représente que 12,9 % de la dose. La lévocétirizine est excrétée à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Insuffisance rénale La clairance corporelle apparente de la lévocétirizine est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est par conséquent recommandé d'ajuster la fréquence d'administration de la lévocétirizine en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Chez les patients anuriques atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, la clairance corporelle totale est réduite d'environ 80 % par rapport à celle d'un sujet normal. **6- DONNEES PHARMACEUTIQUES :** **6.1- Incompatibilités :** sans objet. **6.2- Durée de conservation :** ne pas dépasser la date limite d'utilisation. **6.3- Précautions particulières de conservation :** A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité et à une température ne dépassant pas 25 °C. **6.4- Nature et contenu de l'emballage extérieur :** ALU/PVC/PVDC, boîte de 14 et de 28 comprimés. **6.5- Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **6.6- Mode d'emploi :** Voie orale. Les comprimés seront avalés sans être croqués avec une boisson et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Il est conseillé de prendre la dose quotidienne en une seule prise. **7- CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale, Liste II. **8- Présentation :** Boîte de 14 et de 28 comprimés pelliculés blanc rond bombé, dosé à 5 mg. **9- Numéro d'identification administratif:** DE : 15/01 A 054 /293 **10- Titulaire de la Décision d'Enregistrement :** Fabriqué par les laboratoires BIOCARE RN 44 Sidi Kassi Ben Mhidi El Tarf Algérie. - Tél.: 038.69.01.01 / 038.69.02.02 / 038.69.01.28 - Tél. & Fax: 038.69.01.29 / 038.69.01.30 - www.biocare-dz.com.

1- COMPOSITION : Substance active : MONTELUKAST SODIUM Excipients pour 5 mg : Mannitol 200, Hydroxypropylméthyl cellulose (hypermellose), Croscarmellose de sodium, Oxyde de fer rouge, Aspartame, Arôme cerise. Excipient pour 10 mg : Amidon de maïs, Lactose monohydrate, PVP K90, Amidon de sodium glycolate ; Croscarmellose de sodium. Excipients commun : Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Dioxyde de silicone, Oxyde de fer rouge. Excipient à effet notoire : MONKAST 5 mg : Aspartam (1.50 mg) / MONKAST 10 mg : Lactose monohydrate (50,00mg). **2- FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION :** Comprimé à croquer à 5mg sous plaquette thermoformée ALU/ALU. Boite de 28 comprimés. Comprimé pelliculé à 10 mg sous plaquette thermoformée ALU/ALU. Boite de 28 comprimés. **3- CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE :** Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes. **4- INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** MONKAST est indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme. Pour ces mêmes patients, chez qui MONKAST est indiqué pour l'asthme, MONKAST peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière. MONKAST peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée. MONKAST est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort. **5- CONTRE-INDICATIONS :** Si vous ou votre enfant êtes allergique (hypersensible) au montelukast ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament. En cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. **6- MISE EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI :** Si votre asthme ou celui de votre enfant s'aggrave, si votre respiration ou celle de votre enfant s'aggrave, informez immédiatement votre médecin. · MONKAST par voie orale n'est pas destiné à traiter les crises aiguës d'asthme. En cas de crise, suivez les instructions que votre médecin vous a données ou a données à votre enfant. Ayez toujours sur vous votre traitement de secours par voie inhalée en cas de survenue d'une crise d'asthme. · Il est important que vous ou votre enfant preniez tous les médicaments pour l'asthme prescrits par votre médecin. MONKAST ne doit pas être utilisé à la place d'autres médicaments que votre médecin vous a prescrits ou a prescrits à votre enfant pour l'asthme. · Tout patient traité par un médicament anti-asthmatique doit être informé qu'il doit contacter son médecin en cas de symptômes tels que syndrome pseudo-grippal, des fourmillements/engourdissements des bras ou des jambes, une aggravation des symptômes pulmonaires et/ou une éruption cutanée. · Vous ou votre enfant ne devez pas prendre d'aspirine ou d'anti-inflammatoires (connus également sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS) s'ils aggravent votre asthme. Utilisation chez l'enfant Pour les enfants de 6 à 14 ans, des comprimés à croquer de MONKAST 5 mg sont disponibles. **7- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :** Prise d'autres médicaments Certains médicaments peuvent modifier l'effet de MONKAST, ou MONKAST peut modifier l'effet d'autres médicaments. Si vous ou votre enfant prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Avant de débuter votre traitement par MONKAST, informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants: - Du phénobarbital (utilisé pour le traitement de l'épilepsie), - De la phénytoïne (utilisé pour le traitement de l'épilepsie), - De la rifampicine (utilisé pour le traitement de la tuberculose et d'autres infections). Interactions avec les aliments et les boissons MONKAST 5 mg, comprimé à croquer ne doit pas être pris au cours du repas; un délai d'au moins une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire doit être respecté. MONKAST 10 mg, comprimé pelliculé ; peut être pris pendant ou en dehors des repas. En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. **8- CONDUITE ET UTILISATION DES MACHINES :** Il n'est pas attendu que MONKAST ait un effet sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, la réponse au médicament peut varier d'une personne à l'autre. Certains effets indésirables (tels que étourdissements et somnolence), rapportés très

rarement avec MONKAST, peuvent affecter l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines chez certains patients. **9- GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Grossesse Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal. Des données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation causale entre MONKAST et des malformations (telles que anomalies des membres) rarement rapportées au plan mondial depuis la mise sur le marché. MONKAST ne sera utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire. Allaitement Des études chez le rat ont montré que le montelukast est excrété dans le lait. On ne sait pas si le montelukast est excrété dans le lait maternel. MONKAST ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si nécessaire. D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse ou de l'allaitement de toujours demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser un médicament. **10- POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Mode d'administration : Voie orale Vous ou votre enfant ne devez prendre qu'un seul comprimé de MONKAST par jour suivant la prescription de votre médecin. Il doit être pris même en l'absence de symptômes ou lors d'une crise d'asthme aiguë. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. *Chez l'enfant âgé de 6 à 14 ans Un comprimé à croquer à 5 mg par jour, à prendre le soir. MONKAST 5 mg, comprimé à croquer ne doit pas être pris au cours du repas; il conviendra de respecter un certain délai à distance du repas d'au moins une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire. *Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans et plus: Un comprimé à 10 mg par jour à prendre le soir. MONKAST 10 mg, comprimé pelliculé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Si vous ou votre enfant prenez MONKAST, veillez à ne pas prendre d'autres médicaments contenant le même principe actif, le montelukast. Dans tous les cas, se conformer strictement à la prescription médicale. **11- SURDOSAGE :** Si vous avez pris plus de MONKAST que vous n'auriez dû: Consultez immédiatement votre médecin. Il n'y a pas d'effets secondaires rapportés dans la majorité des cas de surdosage. En cas de symptômes rapportés le plus fréquemment chez l'adulte et l'enfant en cas de surdosage comprennent douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité. Si vous oubliez de prendre MONKAST: Essayez de prendre MONKAST comme votre médecin vous l'a prescrit. Cependant, si vous oubliez de prendre une dose, reprenez le traitement habituel de 1 comprimé par jour. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. **12- EFFETS INDESIRABLES :** Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde : • Maux de tête. • Douleurs abdominales. • Infection des voies aériennes supérieures (Très fréquentes), • Augmentation de la tendance au saignement, réactions allergiques incluant éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue, et/ou de la gorge pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler • Modifications du comportement et de l'humeur [cauchemars ou rêves anormaux, hallucinations, irritabilité, anxiété, fébrilité, agitation y compris comportement agressif, tremblements, dépression, insomnie, idées suicidaires et gestes suicidaires (dans des cas très rares)], • Etourdissements, somnolence, fourmillements/engourdissements des membres, convulsions, • Palpitations, • Saignements de nez, • Diarrhée, sécheresse de la bouche, troubles digestifs, nausées, vomissements, • Hépatite, • Ecchymoses, démangeaisons, urticaire, apparition de nodules rouges et sensibles sous la peau se situant le plus souvent au niveau des tibias (érythème noueux), • Douleurs articulaires ou musculaires, crampes musculaires, • Sensation de fatigue, malaise, œdème, fièvre. Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité et gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice **13- CONSERVATION :** Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée après EXP. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement. **Date de révision de la notice :** Novembre 2017 Médicament soumis à prescription médicale liste I D.E Algérie n° : **MONKAST 5 mg :** 18 / 20 A 226/ 13 **MONKAST 10 mg :** 18 20 A 211/ 293 **Fabricant Conditionneur et détenteur de la DE :** les laboratoires BIOCARE. RN 44 Sidi Kassi Ben M'Hidi, El Tarf Algérie

1^{ère} Biothérapie approuvée (AMM) dans l'Hydrosadénite Suppurée modérée à sévère

..... et avoir une **vie épanouie,**
c'est mon rêve."

"**Oser** aller vers
les autres..."



DZ-HUMD-180004

Hydrosadénite Suppurée (HS)¹

HUMIRA[®] est indiqué dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS

Pour plus d'information sur l'utilisation de Humira[®] veuillez consulter le RCP localement approuvé.

Mentions légales : voir pages 112 - 122

abbvie

**HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you[™]