

REVUES GÉNÉRALES

Urticaire

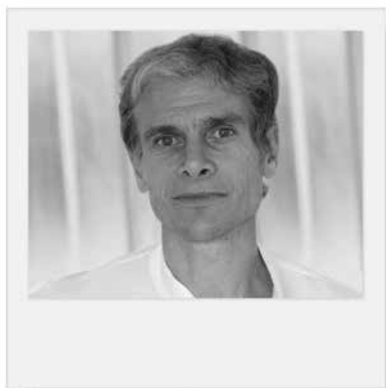
Urticaire chronique : actualités physiopathologiques et retentissement sur la prise en charge

RÉSUMÉ : L'urticaire chronique résulte d'une réponse excessive des mastocytes cutanés à des stimuli usuels (physiques, psychologiques, médicamenteux, infectieux, etc.). Les causes de la diminution du seuil de dégranulation restent hypothétiques.

En cas d'atopie ou d'auto-immunité (anticorps antirécepteurs aux IgE notamment), une préactivation du mastocyte est évoquée. Dans les formes sévères, un défaut de régulation met au premier plan la phase tardive de la dégranulation mastocytaire avec infiltration dermique polymorphe, production de cytokines pro-inflammatoires, plus rarement de bradykinine et parfois activation de la coagulation.

L'efficacité des anti-H1 à dose AMM est relativisée par des études récentes. Après avoir corrigé les causes classiques d'échec (défaut d'observance, prise de corticoïdes, etc.), le clinicien peut s'appuyer sur les recommandations européennes, mais aussi les données biologiques et éventuellement histologiques, pour choisir une alternative thérapeutique.

La compréhension du mécanisme d'action de l'omalizumab, traitement de recours efficace mais coûteux, donnera probablement un éclairage nouveau à la physiopathologie de l'urticaire chronique.



→ F. AUGÉY¹, A. NOSBAUM¹,
J.-F. NICOLAS², F. BERARD²

¹ Service d'Immunologie clinique et Allergologie, Hospices Civils de Lyon, PIERRE-BÉNITE.

² INSERM U851, LYON.

Après une période confuse de bilans paracliniques exhaustifs dans le but de rechercher une cause curable et notamment infectieuse ou allergique, la physiopathologie et la prise en charge de l'urticaire chronique (UC) s'apparentent de plus en plus à celles des autres maladies inflammatoires cutanées. L'UC est, comme le psoriasis et la dermatite atopique, multifactorielle :

- des **facteurs génétiques** constituent le "terrain" de la maladie. Une association significative avec le groupe HLA-DR4 a par exemple été rapportée dans les UC auto-immunes ;

- des **facteurs environnementaux** (traumatismes, stress physique ou psychologique, médicaments, infections, aliments) sont principalement responsables des poussées ;

- les **facteurs immunologiques et inflammatoires** font l'objet de cette mise au point.

Le mastocyte reste la cellule clé de l'UC

Le mastocyte est une cellule "primitive" délivrant un signal de danger après activation d'un ou plusieurs de ses nombreux récepteurs membranaires : récepteurs pour le complément et ses fractions, pour des cytokines et chimiokines que produisent en particulier les lymphocytes T activés. Les *Toll-like receptors* (TLR), également présents à la surface du mastocyte, sont capables de lier des micro-organismes. Enfin, la présence de récepteurs aux neuropeptides et neuromédiateurs

REVUES GÉNÉRALES

Urticaire

explique le rôle important du stress dans cette pathologie.

Toute personne exposée de manière intense à ces signaux aura de manière normale une activation mastocytaire, aboutissant à sa dégranulation et donc éventuellement une poussée d'urticaire. Près de 1 % de la population a, pendant une période plus ou moins longue, une activation inappropriée des mastocytes et souffre d'UC. La raison en est encore mystérieuse, le mastocyte étant loin d'avoir livré tous ses secrets, notamment des voies de signalisation intracellulaire.

Une préactivation du mastocyte pourrait, en toute hypothèse, être favorisée par :

- le terrain auto-immun et notamment les anticorps antirécepteurs de forte affinité pour les IgE (FcεRI) constatés dans environ 40 % des UC et objets de nombreuses études [1];
- le terrain atopique, noté dans les mêmes proportions (40 % dans l'UC, un peu moins de 30 % de la population française [(2)]).

L'efficacité souvent spectaculaire de l'omalizumab, anticorps monoclonal humanisé se fixant aux IgE, évoque l'existence d'autres mécanismes. Le bénéfice, indépendant du taux initial d'IgE dans l'UC, survient dans un délai de quelques heures peu compatible avec une modulation des anticorps anti-FcεRI [3].

Du mastocyte à l'infiltrat polymorphe et à l'inflammation

L'activation du mastocyte comporte classiquement trois phases, les deux dernières phases ne s'exprimant pas cliniquement dans les urticaires simples :

- immédiate avec "dégranulation" et relargage de médiateurs préformés (histamine ++, sérotonine, héparine et même TNFα...), responsable en quelques minutes de la vasodilatation et de l'extrasation plasmatique;

intermédiaire : synthèse de prostaglandines et leucotriènes (notamment B4) à partir des phospholipides membranaires qui est maximale 3 à 6 heures après la dégranulation initiale;

– tardive : au-delà de 6 heures, le mastocyte produit de nombreuses cytokines (dont IL1, IL6, TGFβ, TNFα...) et chimiokines permettant le recrutement de cellules de l'inflammation dans le derme.

Cet infiltrat à prédominance péri-capillaire, plus ou moins intense, comporte à des degrés divers des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et des cellules mononucléées, principalement des lymphocytes T CD4+ [4].

Il est observé surtout dans les formes sévères d'UC où la résistance aux anti-H1 est le point clé. Sur le plan clinique, les œdèmes des extrémités (angio-œdèmes) sont souvent au premier plan et les signes généraux fréquents (asthénie, fièvre, arthralgies, myalgies, céphalées, oppression rétrosternale, signes digestifs). Leur présence, observée dans 14 % des UC "tout-venant" [5], peut faire poser par excès le diagnostic de maladie de système. De véritables images de vasculite lymphocytaire ou leucocytoclasique (avec altérations des parois endothéliales) ne sont, il est vrai, pas exceptionnelles dans cette situation [6], suggérant un continuum histologique entre l'UC commune et la vasculite urticarienne de McDuffie [7]. La présence dans le derme d'immunoréactants par immunofluorescence directe élimine en théorie une simple UC.

Le polynucléaire éosinophile (PNE) jouerait un rôle important dans les formes sévères en pérennisant l'inflammation. Il est capable d'activer les mastocytes via la production de NGF (*nerve growth factor*) et de protéines cationiques (MBP, ECP) et coopère avec les lymphocytes T [8]. Les plaquettes ont un rôle pro-inflammatoire bien connu, peu étudié cependant dans l'UC.

L'inflammation est objectivée par l'élévation de marqueurs sériques, corrélée à la sévérité : CRP, fréquemment mesurée entre 5 et 15 mg/L, IL6, TNFα, métalloprotéase MMP9... [9]. Par analogie avec le psoriasis, la question du retentissement cardiovasculaire d'une telle inflammation prolongée plusieurs années est d'ailleurs posée.

De manière plus inattendue, la sévérité de l'UC est aussi corrélée à des signes biologiques d'activation de la voie extrinsèque de la coagulation et de la fibrinolyse, notamment l'élévation des D-dimères. La CRP, en favorisant l'expression à la surface du polynucléaire éosinophile du *tissue factor*, pourrait favoriser ce processus [9] et contribuer ainsi à pérenniser l'inflammation. Les récepteurs PAR-1 (*protease-activated receptors*) du mastocyte sont en effet activés par la thrombine et le facteur VIIa [10].

Pourquoi certaines urticaires deviennent-elles incontrôlables ?

Il est important de rappeler que la plupart des urticaires aiguës ne sont pas liées à une hypersensibilité allergique mais sont des formes auto-limitées dans le temps d'UC. L'apparition de celle-ci constitue en soi un "dérapage" du système immunitaire, limité le plus souvent à l'activation isolée du mastocyte. Dans certains cas (les formes sévères), la phase tardive devient prépondérante. Un cercle vicieux semble s'installer, sur le plan clinique (**fig. 1**) et immunologique (**fig. 2**).

La cause la plus fréquente d'un tel défaut de régulation, encore bien mystérieuse, est probablement la prise de corticoïdes dont l'usage est quasi systématique dans certains pays. Particulièrement actifs sur les cellules de la phase tardive notamment les PNE, ils freinent la sécrétion surrénalienne de cortisol. L'inertie sur-

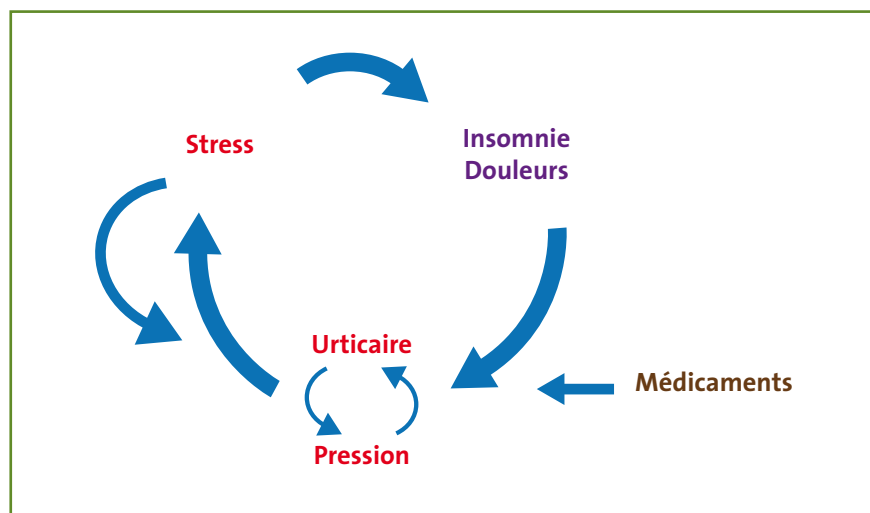


Fig. 1 : L'urticaire est aggravée par la pression liée au grattage, le stress et la prise de médicaments. Le traitement doit rompre ce cercle vicieux.

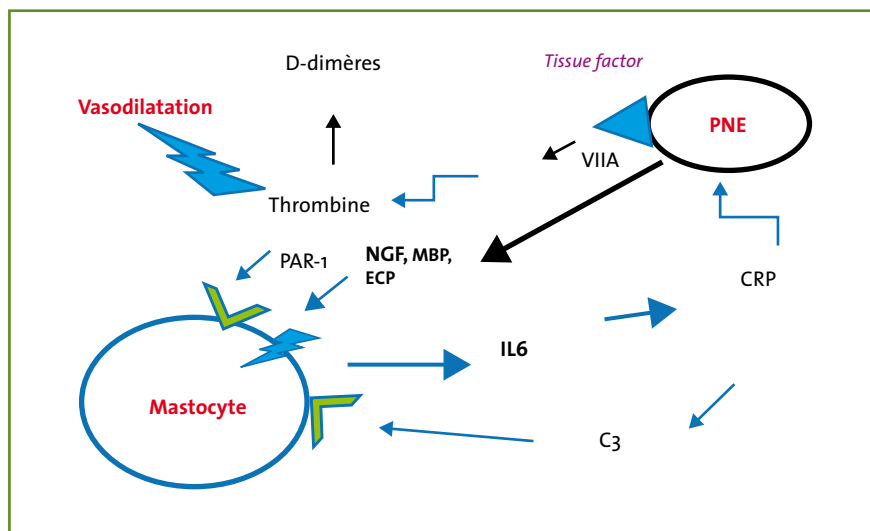


Fig. 2 : Cercle vicieux immunologique. La production de cytokines par le mastocyte favorise l'activation, entre autres, de polynucléaires éosinophiles (PNE). Ceux-ci stimulent à leur tour le mastocyte, directement via la production de NGF et de protéines cationiques ou après activation de la voie extrinsèque de la coagulation.

régalienne, majorée par l'utilisation de corticoïdes à demi-vie longue, explique probablement les rebonds d'urticaire observés à leur arrêt. Ces rebonds sont souvent nocturnes lorsque la cortisolémie est la plus basse. Les œdèmes prennent alors fréquemment le pas sur les plaques. On peut aussi constater l'apparition non exceptionnelle d'une urticaire

retardée à la pression et/ou pseudo-systémique. [11].

Les facteurs hormonaux semblent, à l'inverse, jouer un rôle modeste. Les événements principaux (puberté, grossesse, ménopause) n'ont en effet été notés comment un facteur influant sur l'UC que par 10 % des femmes (données du Groupe

Urticaire de la Société française de dermatologie [GUS] non publiées à ce jour).

Urticaire histaminique ou bradykinique ?

Une production accrue de bradykinine (BK) est responsable d'angioédèmes héréditaires ou iatrogènes (IEC, sartans, gliptines, estroprogestatifs). Parfois précédés d'un érythème réticulé, ils ne comportent classiquement pas de plaques urticariennes. Certains auteurs réfutent ce "dogme", ayant observé de telles plaques lors d'angioédèmes héréditaires de type I ou III. On peut aussi observer que les urticaires retardés à la pression sont, pour une large part, d'origine bradykinique et fréquemment associées à une urticaire superficielle histaminique. Une explication de ces formes mixtes pourrait être que l'héparine, libérée par les mastocytes en même temps que l'histamine, augmente la production de BK. Celle-ci semble à son tour capable d'activer le mastocyte [12]. Reste à préciser la fréquence et la dangerosité de ces formes mixtes car l'UC et l'urticaire retardée à la pression ne sont jamais responsables de décès, contrairement aux angioédèmes à BK.

Implications thérapeutiques (fig. 3)

Les anti-H1 à dose standard demeurent le traitement de première intention et, jusqu'il y a peu, le seul conforme à une AMM. Un traitement continu est préférable au seul traitement des crises.

L'efficacité des anti-H1 n'est cependant pas aussi brillante qu'il est coutume de le dire. Alors qu'un taux d'échecs de 10 % des anti-H1 dans l'UC est souvent cité (ne s'appuyant sur aucune étude précise), des travaux récents situent le taux de patients satisfaits plutôt autour de 50 % [5].

REVUES GÉNÉRALES

Urticaire

POINTS FORTS

- ➞ Dans l'UC, des stimuli variés peuvent entraîner une dégranulation mastocytaire non spécifique d'antigène.
- ➞ Une infiltration cellulaire polymorphe, une élévation des marqueurs de l'inflammation et une activation de la voie extrinsèque de la coagulation accompagnent souvent les formes sévères d'UC.
- ➞ La mise en évidence de ces anomalies biologiques ou histologiques est une aide à la décision en cas d'échec des anti-H1.
- ➞ L'arrêt des corticoïdes est un préalable à toute escalade thérapeutique.

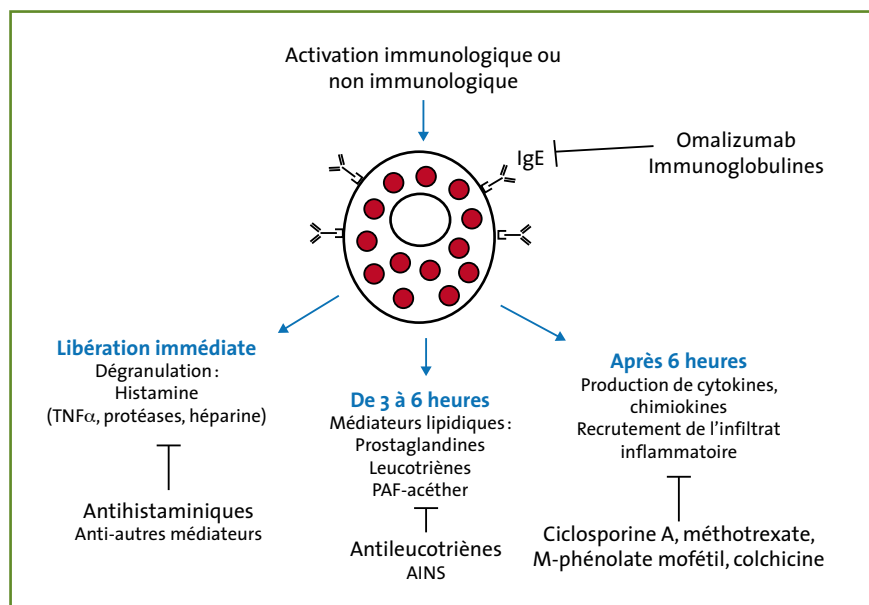


FIG. 3 : Les implications thérapeutiques des différentes phases d'activation du mastocyte.

Un défaut d'observance est la première cause d'échec dans les pathologies chroniques et doit être recherchée en priorité. Il existe parfois d'autres explications :

- faible absorption des anti-H1 ou faible affinité à leurs récepteurs endothéliaux, pouvant justifier une augmentation posologique jusqu'à 4 fois la dose AMM conformément aux recommandations européennes (fig. 4). Le taux de satisfaction vis-à-vis du traitement en serait augmenté de 15 à 20 %,

mais le niveau de qualité des études reste insuffisant ;

- prise continue ou intermittente de corticoïdes, à rechercher soigneusement ;
- consommation excessive d'AINS, de caféine ou d'alcool (aucun n'étant contre-indiqué en consommation raisonnable) ;
- stress psychologique chronique, souvent minimisé ;
- activation privilégiée des leucotriènes, notamment après prise d'aspirine ou d'autres AINS, que peut antagoniser le montélukast (Singulair) ;

– enfin, présence d'un infiltrat cellulaire dermique que peut objectiver une biopsie cutanée.

Dans ce cas doit être envisagée, l'utilisation d'"immunosuppresseurs" tels la ciclosporine (Neoral), dont la cible privilégiée est le lymphocyte T CD4, ou le méthotrexate [13]. Si l'infiltrat comporte de nombreux polynucléaires neutrophiles, ce qui doit faire rechercher une maladie de système notamment une gammopathie monoclonale, la colchicine est un recours. Les urticaires neutrophiliques avec signes généraux intenses peuvent être améliorées par l'anti-IL1 anakinra (Kineret) [14].

Devant une élévation importante des D-dimères, se pose la question d'un essai d'héparine ou d'antivitamine K ayant été efficaces dans des cas isolés ou petites séries. Le dipyridamole (Persantine), antiagrégant plaquettaire, a montré – dans une étude contrôlée – un effet positif modéré en association à la desloratadine [15].

Dans le cas particulier des angioedèmes qui sont, rappelons-le, très majoritairement histaminiques, un échec des anti-H1 et une efficacité spectaculaire de l'acide tranexamique (Exacyl) sont des arguments de poids en faveur de l'implication de la BK. L'icatibant, antagoniste des récepteurs endothéliaux B2 à la BK, est une alternative (coûteuse). Dans cette situation, comme dans les angioedèmes héréditaires, se pose la question d'un arrêt, au moins provisoire, d'un traitement estrogénique. Un délai de quelques mois entre son initiation et l'apparition des œdèmes est en faveur d'un lien de causalité.

Enfin, l'omalizumab, qui a obtenu en février 2014 une AMM dans l'UC spontanée résistant aux anti-H1, reste à notre sens, du fait de son coût et des incertitudes à long terme, un traitement de dernier recours. Il est cependant dans les recommandations européennes en 3^e ligne, au même niveau que le mon-

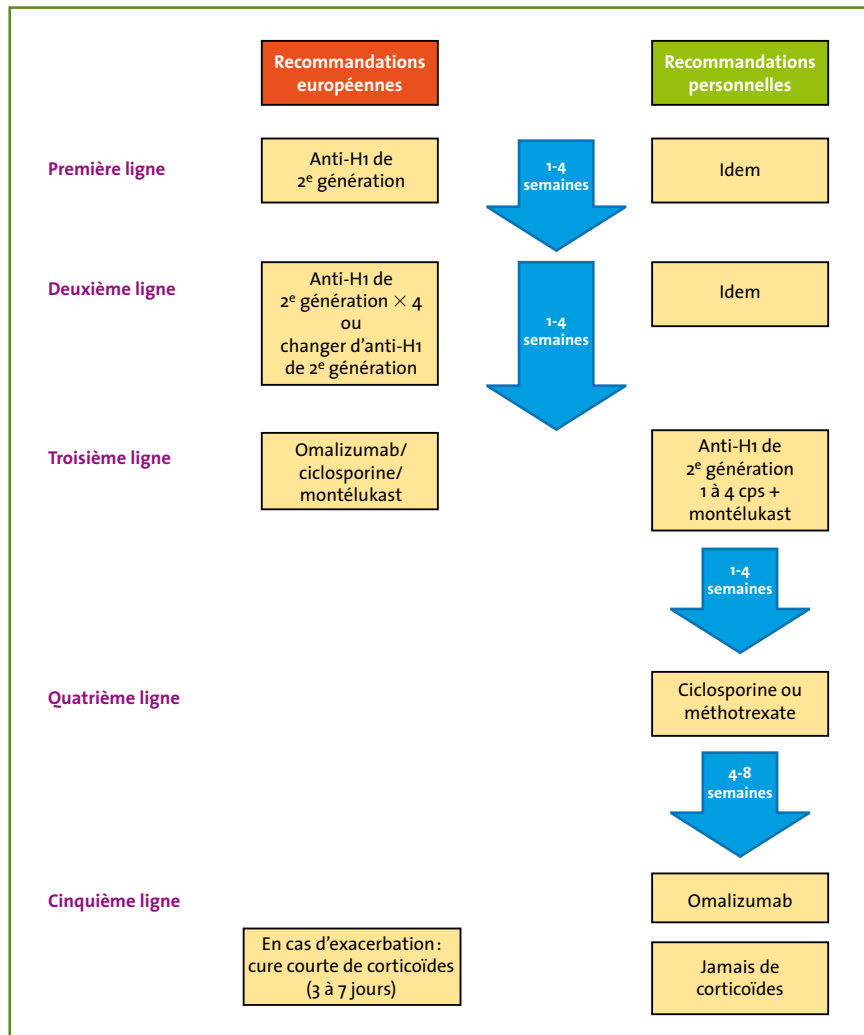


FIG. 4 : Recommandations européennes 2012 (en cours de finalisation) et nos recommandations personnelles.

télukast et les immunosuppresseurs (**fig. 4**). Appréhender son mécanisme d'action constituera certainement une étape importante pour la connaissance de l'urticaire.

Bibliographie

1. KONSTANTINOOU GN, ASERO R, FERRER M *et al*. EAACI task force position paper: evidence for autoimmune urticarial and proposal for defining position paper. *Allergy*, 2013;68:27-36.
2. AUGÉY F, GUNERA-SAAD N, BENSÂID B *et al*. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol*, 2011;21:349-353.
3. SAINI S, ROSEN KE, HSIEH HJ *et al*. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic urticarial. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:567-573.
4. KAPLAN AP, GREAVES M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*, 2009;39:777-787.
5. AMSLER E, SORIA A, VIAL-DUPUY A and the Urticaria Group of the French Society of

Dermatology. What do we learn from analyzing a cohort of 219 French patients suffering from chronic urticaria? Soumission en cours.

6. TOSONI C, LODI-RIZZINI F, CINQUINI M *et al*. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol*, 2008;34:166-170.
7. JONES RR, BHOGAL B, DASH A *et al*. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol*, 1983;108:695-703.
8. STAUMONT-SALLÉ D, LEGRAND F, CAPRON M *et al*. Peau et éosinophilie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-705-A10, 2007.
9. KASPERSKA-ZAJAC A, SZTYLC J, MACHURA E *et al*. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*, 2011;41:1386-1391.
10. CUGNO M, MARZANO AV, ASERO R *et al*. Activation of blood coagulation in chronic urticarial: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med*, 2010;5:97-101.
11. AUGÉY F, GUILLOT-POUGET I, GUNERA-SAAD N *et al*. Effet de l'arrêt des corticoïdes au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades). *Ann Derm Venereol*, 2008;135:21-25.
12. GIARD C, NICOLIE B, LEFEBVRE-LACOEUILLE C *et al*. Angioedema induced par oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatology*, 2012;225:62-69.
13. SAGI L, SOLOMON N, BAUM S *et al*. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*, 2011;91:303-306.
14. Belani H, Gensler L, Bajpai U *et al*. Neutrophilic urticarial with systemic inflammation. A case series. *JAMA Dermatol*, 2013;149:453-458.
15. KHALAF AT, LIU X, SHENG W *et al*. Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyridamole in the treatment of chronic urticarial. *JEADV*, 2008;22:487-492.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.