

Urticaire chronique spontanée : aspects cliniques et physiopathologiques



F. Tétart

Centre Erik Satie d'Allergologie et Nutrition,
Clinique dermatologique – CHU de ROUEN

RÉSUMÉ : L'urticaire chronique spontanée (UCS) est une pathologie inflammatoire cutanée fréquente, caractérisée par la survenue récurrente de papules œdémateuses prurigineuses, associées ou non à un angioœdème, durant plus de 6 semaines sans facteur déclenchant identifiable. Sa physiopathologie est de mieux en mieux connue avec la compréhension d'au moins 2 grands sous-types d'UCS : auto-allergique (type I) et auto-immun (type IIb).

L'impact de cette maladie sur la qualité de vie des patients est majeur : il est donc fondamental d'en connaître les particularités cliniques pour poser le diagnostic et traiter le patient rapidement.



POINTS FORTS

- L'urticaire chronique spontanée (UCS) se définit par la survenue quotidienne ou quasi quotidienne de papules prurigineuses depuis plus de 6 semaines, sans cause identifiable.
- Les lésions sont mobiles, fugaces, migratrices et peuvent s'accompagner d'angioœdèmes.
- L'auto-immunité joue un rôle central dans la physiopathologie, *via* des mécanismes de type I (IgE anti-auto-antigènes) et de type IIb (auto-anticorps IgG anti-FcεRI ou anti-IgE).
- Les mastocytes et basophiles sont les cellules effectrices principales.
- Les cytokines, neuropeptides et facteurs du complément participent à l'amplification de la réponse inflammatoire.

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



©Alicia Fdez@Stock

L'urticaire chronique spontanée (UCS) est une pathologie dermatologique courante mais souvent sous-estimée, qui touche environ **0,5 à 1 % de la population générale**. Elle se définit par la persistance d'une urticaire au-delà de 6 semaines.

L'UCS impacte significativement la qualité de vie en raison du **prurit intense**, du **caractère imprévisible** des poussées, et de l'impact psychologique lié à la chronicité.

Le retard diagnostique dans cette pathologie reste encore trop important (délai médian de 4 mois et délai moyen de 24 mois) [1] : il est donc crucial de bien en connaître les caractéristiques cliniques. Les avancées récentes en immunologie ont permis de mieux comprendre ses mécanismes physiopathologiques.

Caractéristiques cliniques de l'urticaire chronique spontanée

1. Lésions élémentaires et évolution de la maladie

Les lésions typiques de l'UCS sont des **papules œdémateuses érythémateuses**, bien limitées, de taille variable (quelques millimètres à plusieurs centimètres), accompagnées d'un prurit **souvent intense**, à type de démangeaisons le plus souvent, et parfois associées à des sensations de picotement et/ou de fourmillement. Il peut s'agir de petits éléments rouges avec un halo de vasoconstriction (fig. 1), ou parfois de larges papules circonscrites confluentes (fig. 2).

Les lésions apparaissent de façon brutale, évoluent rapidement, puis **disparaissent en moins de 24 heures**.

Leur **caractère fugace et migrateur** est un critère essentiel du diagnostic. Une même région cutanée peut être atteinte à plusieurs reprises, mais les lésions ne persistent jamais au même endroit.

Ces papules urticariennes peuvent s'associer à des **angioœdèmes** (paupières, lèvres, extrémités). Les angioœdèmes peuvent régresser plus lentement que

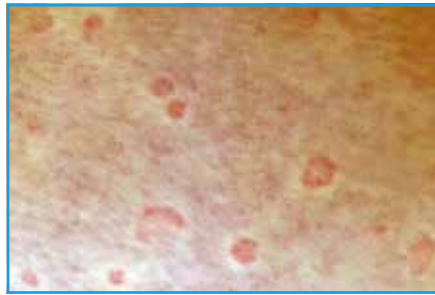


Fig. 1 : Papules œdémateuses avec halo de vasoconstriction périphérique.



Fig. 2 : Grandes papules confluentes.

les papules (jusqu'à 72 heures) et être responsables de sensations de tension douloureuse dans les doigts ou certaines articulations.

40 à 50 % des patients atteints d'UCS présentent au moins un épisode d'angioœdème au cours de leur vie et environ **5 à 10 %** des patients atteints d'UCS présenteront **uniquement des angioœdèmes** [2].

La durée moyenne d'évolution de la maladie est de **1 à 5 ans**. Elle peut dépasser les 10 ans chez certains patients. En outre, plus de 50 % des patients atteints d'UCS auront au moins une récurrence au cours de leur vie après une période de rémission [3]. Cela souligne le **caractère imprévisible de cette maladie**.

Le retentissement sur la qualité de vie est majeur : troubles du sommeil, anxiété, dépression, isolement social. L'UCS figure parmi les dermatoses les plus invalidantes sur le plan psychologique, et touche la vie personnelle comme professionnelle, entraînant fatigue et troubles du sommeil au même titre que



Fig. 3 : Dermographisme.

la maladie de Verneuil ou de la dermatite atopique [4].

2. Urticaire chronique spontanée et urticaire inducible

Les urticaires inducibles (anciennement appelées urticaires physiques) se distinguent de l'UCS par l'apparition répétée de lésions urticariennes en réponse à un stimulus spécifique, identifiable et reproductible. Contrairement à l'urticaire chronique spontanée, aucune lésion n'apparaît en l'absence de déclencheur. Plusieurs formes cliniques sont distinguées en fonction du type de stimulus [2]. Les urticaires inducibles les plus fréquentes sont les suivantes :

- **Le dermographisme**, ou urticaire factice, est la forme la plus fréquente. Elle se manifeste par l'apparition rapide de papules linéaires prurigineuses après un frottement ou un grattage cutané (fig. 3).

- **L'urticaire retardée à la pression** se caractérise par des plaques œdémateuses profondes, parfois douloureuses, qui apparaissent 4 à 8 heures après une pression prolongée (bretelles, ceinture,

plante des pieds). Les lésions persistent souvent plus de 24 heures.

● **L'urticaire au froid** est déclenchée, comme son nom l'indique, par l'exposition au froid (air, eau, objets). Elle se manifeste par des papules urticariennes sur les zones exposées, avec un risque de réaction systémique lors d'une immersion en eau froide. Le test du glaçon, appliqué 5 minutes sur l'avant-bras, permet d'en confirmer le diagnostic.

● **L'urticaire cholinergique** est liée à une élévation de la température corporelle interne, qu'elle soit due à l'effort, au stress, à la chaleur ou à une émotion. Elle se caractérise par de multiples petites papules de 1 à 3 mm sur fond érythémateux, prédominant sur le tronc et les bras. Les symptômes surviennent en quelques minutes et durent moins d'une heure. Un test d'effort ou un bain chaud peut reproduire la réaction.

Il existe d'autres formes d'urticaire inducible beaucoup plus rares comme l'**urticaire solaire** provoquée par l'exposition à la lumière naturelle ou artificielle, l'**urticaire aquagénique** déclenchée par le simple contact de la peau avec l'eau, indépendamment de sa température, ou l'angioedème vibratoire qui survient après exposition à des vibrations mécaniques (outils, conduite, course).

L'**urticaire de contact** est une forme particulière d'urticaire inducible qui résulte d'un contact direct avec un allergène (mécanisme IgE-dépendant) ou un irritant. L'urticaire est localisée, mais peut devenir généralisée si l'absorption systémique est importante. Le diagnostic repose sur les tests cutanés (prick test ou test semi-ouvert selon le mécanisme suspecté).

À noter que la coexistence d'une urticaire chronique spontanée et d'une urticaire inducible est fréquemment observée en pratique clinique.

3. Facteurs aggravants de l'UCS

Certains stimulus comme les **infections** ou les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** peuvent aggraver les symptômes d'UCS. Il faut donc prévenir les patients qu'ils peuvent avoir plus de

papules et de démangeaisons lors d'épisodes infectieux. Concernant les prises médicamenteuses, il faut éviter l'auto-médication chez les patients urticariens et limiter les prises médicamenteuses à ce qui est strictement nécessaire [2]. Certains aliments sont réputés riches en histamine ou histamino-libérateurs. Ces régimes dits "pauvres en histamine" sont très controversés et, de fait, **aucune éviction alimentaire n'est actuellement recommandée** dans l'UCS. Il faut encourager les patients à avoir une alimentation variée, équilibrée et sans excès.

4. Diagnostics différentiels de l'UCS

Le diagnostic d'UCS est un diagnostic clinique qui repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Il est aussi un diagnostic d'élimination. Il y a donc un certain nombre de diagnostics différentiels auxquels il faut penser.

Devant une **urticaire fixe**, il faut réaliser une **biopsie cutanée** avec analyse histologique et immunofluorescence directe pour éliminer une vascularite urticarienne. Si les lésions fixes sont de couleur brun chamois, il faut penser à une mastocytose cutanée.

Devant des épisodes d'angioedèmes atypiques, il faut évoquer les angioedèmes bradykiniques, ou bien un syndrome de Gleich en cas d'éosinophilie associée.

Devant une urticaire ou des épisodes d'angioedèmes récidivants plutôt que chroniques associés à des signes systémiques (gêne respiratoire, signes digestifs, sensation de

malaise), il faut se méfier d'une anaphylaxie, et en particulier d'une anaphylaxie induite à l'effort en cas d'urticaire cholinergique.

Devant une fièvre ou des arthralgies, il faut éliminer un syndrome auto-inflammatoire comme les cryopyrinopathies (CAPS syndrome, syndrome de Muckle-Wells), le syndrome de Schnitzler (association avec une gammopathie monoclonale), le syndrome de Wells...

Les signes cliniques qui doivent attirer l'attention du clinicien sont résumés dans le **tableau I**.

■ Physiopathologie de l'UCS

À l'état actuel des connaissances, le **mastocyte** demeure la cellule clé dans la compréhension de la physiopathologie de l'urticaire. Toutefois, plusieurs autres cellules immunitaires, notamment les polynucléaires basophiles, les éosinophiles et les lymphocytes, participent également à la genèse et au maintien de l'inflammation au cours de l'urticaire chronique.

L'urticaire résulte d'une **activation inappropriée des mastocytes cutanés**, entraînant :

- la dégranulation avec libération de médiateurs préformés, dont l'histamine, responsable du prurit et de l'œdème local ;
- la synthèse secondaire de leucotriènes et de prostaglandines ;
- la production différée de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires, qui amplifient la réponse inflammatoire.

Pruir absent
Présence d'excoriations et/ou desquamation secondaire
Caractère fixe des lésions plus de 24 heures
Âges extrêmes de la vie (se méfier d'un syndrome auto-inflammatoire chez le petit enfant, d'une pemphigoïde bulleuse/prébulleuse et d'une vascularite chez le sujet âgé)
Présence de signes systémiques en faveur d'un syndrome auto-inflammatoire : <ul style="list-style-type: none"> – Fièvre lors des poussées – Arthralgies d'horaire inflammatoire – Syndrome inflammatoire biologique important (CRP > 50)
Présence de signes systémiques en faveur d'une anaphylaxie récidivante : <ul style="list-style-type: none"> – Gêne respiratoire – Signes digestifs – Sensation de malaise – Intervalle libre sans aucun symptôme entre deux poussées

Tableau I : "Feux rouges" de l'urticaire chronique spontanée.

	Urticaire de type I "auto-allergique"	Urticaire de type IIb "auto-immun"
Terrain	Atopie	Auto-immunité
Physiopathologie	IgE contre un antigène du soi	IgG anti-IgE, IgG anti-FcεRI
Biomarqueurs	Taux d'IgE totales élevé	Taux d'IgE totales normal ou bas Facteurs antinucléaires, anticorps anti-TPO positifs, basopénie, éosinopénie
Réponse aux traitements	Bonne réponse à l'omalizumab	Moins bonne réponse à l'omalizumab, meilleure réponse à la ciclosporine

Tableau II : Deux types d'urticaires chroniques spontanées d'après [5].

Dans les réactions allergiques classiques, l'activation mastocytaire est immunologique, médiée par des IgE spécifiques d'un allergène donné. À l'inverse, dans l'urticaire chronique, l'activation est le plus souvent non immunologique et implique divers récepteurs membranaires du mastocyte.

Les mastocytes expriment notamment :

- des récepteurs Toll-Like (TLR), impliqués dans l'immunité innée et capables de reconnaître les *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) ;
- des récepteurs du complément (C3aR, C5aR) ;
- des récepteurs aux neuropeptides (comme celui de la substance P) ;
- et le récepteur MRGPRX2, impliqué dans certaines activations non IgE-dépendantes.

Chez les patients atteints d'urticaire chronique, les mastocytes semblent dans un état de préactivation, qui peut résulter de 2 mécanismes principaux (**tableau II**) :

- **Type I (auto-allergique ou atopique) :** présence d'IgE circulantes dirigées contre des auto-antigènes. Ce mécanisme concerne environ 40 % des patients présentant une urticaire chronique spontanée (UCS) et est souvent associé à un terrain atopique. Ces formes semblent très bien répondre au traitement par omalizumab qui est un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE.
- **Type IIb (auto-immun) :** présence d'anticorps IgG dirigés contre les IgE ou leur récepteur de haute affinité (FcεRI). La détection d'anticorps antithyroïdiens, notamment des IgG anti-TPO, constitue un marqueur de cette forme auto-immune [5]. Ces formes semblent moins bien répondre à l'omalizumab et nécessitent l'avènement de nouvelles thérapeutiques.

Sur la base de données cliniques et biologiques, certaines équipes ont pro-

posé une classification en 4 clusters de patients atteints d'urticaire chronique [6] :

- Cluster 1 (≈ 7 %) : urticaire inducible isolée, sans urticaire chronique spontanée.
- Cluster 2 (≈ 42 %) : urticaires de type I "auto-allergiques", caractérisées par un taux d'IgE élevé.
- Cluster 3 (≈ 38 %) : urticaires de type IIb "auto-immunes", associées à un taux d'IgE normal, des anticorps anti-TPO élevés et des angioœdèmes fréquents.
- Cluster 4 (≈ 13 %) : profil intermédiaire entre les clusters 2 et 3, souvent associé à des comorbidités métaboliques telles que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 et l'hypothyroïdie.

Les **basophiles circulants**, longtemps négligés, jouent également un rôle clé : leur nombre est souvent diminué pendant les poussées, témoignant d'une migration tissulaire.

Bilan complémentaire minimal recommandé

Le bilan complémentaire recommandé a donc pour objectif à la fois d'éliminer les principaux diagnostics différentiels et d'essayer de déterminer s'il s'agit plutôt d'une urticaire de type I "auto-allergique" ou de type IIb "auto-immun".

Il comprend une **numération formule sanguine (NFS)** pour éliminer une hyperéosinophilie ou rechercher des signes d'infection ou d'inflammation, une **protéine C réactive (CRP)**, des **anticorps antithyroïdiens (anti-TPO)** pour dépister une urticaire auto-immune et des **IgE totales** qui peuvent orienter vers une origine auto-allergique et

être un marqueur de bonne réponse à l'omalizumab.

Conclusion

L'urticaire chronique spontanée est une maladie inflammatoire cutanée extrêmement invalidante pour les patients. Sa bonne connaissance permet un diagnostic et une prise en charge rapide. La distinction entre auto-immunité de type I et de type IIb offre un cadre conceptuel utile pour comprendre la variabilité clinique et la réponse aux traitements. La recherche actuelle vise à mieux caractériser les biomarqueurs pronostiques et à identifier de nouvelles approches thérapeutiques ciblées.

Bibliographie

1. MAURER M, ABUZAKOUK M, BÉRARD F *et al.* The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*, 2017;72:2005-2016.
2. ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R *et al.* EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 2018;73:1393-1414.
3. BELTRANI VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2002;23:147-169.
4. GISONDI P, PUIG L, RICHARD MA *et al.* Quality of life and stigmatization in people with skin diseases in Europe: A large survey from the 'Burden of Skin Diseases' EADV project. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:6-14.
5. ASERO R, FERRER M, KOCATURK E *et al.* Chronic Spontaneous Urticaria: The Role and Relevance of Autoreactivity, Autoimmunity, and Autoallergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023;11:2302-2308.
6. KOLKHIR P, GIMÉNEZ-ARNAU AM, KULTHANAN K *et al.* Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*, 2022;8:61.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultante, investigatrice ou oratrice pour AbbVie, Celltrion Healthcare, LEO Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi Genzyme.