

L'urticaire chronique : Quel bilan ? Quelle conduite thérapeutique ?

Chronic urticaria : Which evaluation ? Which management ?

S. Tas

Service de Dermatologie et Clinique d'Immuno-Allergologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

L'urticaire chronique (UC) se définit comme une dermatose inflammatoire se manifestant par la survenue d'épisodes récidivants de plaques urticariennes prurigineuses, fugaces sur une période d'au moins 6 semaines. Si le diagnostic clinique est en général aisé, les étiologies sont rarement et difficilement mises en évidence. En revanche, des mécanismes auto-immuns sont actuellement admis comme une cause de l'UC. L'anamnèse fouillée et l'examen clinique rigoureux constituent les deux piliers de l'enquête étiologique. Les bilans exhaustifs sont coûteux et leur rapport coût-bénéfice est faible. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une affection bénigne même si le retentissement sur la qualité de vie peut être sévère.

La base du traitement repose principalement sur les antihistaminiques de type anti-H1 non sédatifs dits de seconde génération.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 409-14

ABSTRACT

Chronic urticaria (CU) is an inflammatory skin disease characterized by the recurrence of transient and itching maculopapular skin lesions for more than 6 weeks. Clinical diagnosis is easy but eliciting factors are rarely evidenced. Recently, autoimmune mechanisms have been recognized as a cause of CU.

Carefully history and physical examination are the most important elements of the etiological diagnosis. Exhausted tests are expensive and their cost-effectiveness is low.

In the vast majority of cases this disease is benign but the quality of life can be severely affected.

Second generation non-sedating antihistamines are the cornerstone of the treatment.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 409-14

Key words : *chronic urticaria, wheal, antihistamines*

INTRODUCTION

L'urticaire chronique est une dermatose inflammatoire fréquente qui concerne environ 0,6 à 4,8 % de la population¹. Plusieurs *guidelines* et consensus ont été publiés récemment dans des revues internationales de dermatologie et d'allergologie²⁻⁶. Le praticien généraliste est confronté en premier chef par cette pathologie mais il est parfois bien démuni faute d'outils adéquats. C'est pourquoi un algorithme belge destiné plus particulièrement aux médecins généraliste est en cours d'élaboration. Ce présent article a pour but de donner au médecin généraliste les outils lui permettant de prendre en charge efficacement ce type de pathologie.

DEFINITIONS ET CARACTERISTIQUES CLINIQUES (FIGURES 1 ET 2)

La lésion élémentaire ressemble à une piqûre

d'orties (*urtica* = ortie). Il s'agit le plus souvent de papules érythémateuses, prurigineuses, mobiles et fugaces (chaque lésion disparaît entre 1 et 24 h).

L'urticaire profonde appelée aussi angio-œdème ou encore œdème de Quincke se manifeste par des tuméfactions fermes, pâles affectant la peau et/ou les muqueuses. Elles sont plus douloureuses que prurigineuses et peuvent persister jusqu'à 72 heures. Chez environ 50 % des patients, on retrouve une association de ces deux types d'urticaire.

L'urticaire chronique (UC) est définie comme une urticaire dont les poussées évoluent depuis plus de 6 semaines. 65 % des UC persistent plus de 12 mois dont 40 % peuvent être retrouvées 10 ans plus tard².

L'UC est à distinguer de l'urticaire aiguë qui se manifeste par une ou plusieurs poussées évoluant moins de 6 semaines et qui affecte environ 20 % des



Figure 1 : Urticaire chronique ordinaire.



Figure 2 : Urticaire physique : dermographisme.

individus au moins une fois dans leur vie.

On parle d'urticaire chronique idiopathique (UCI) lorsqu'aucune cause univoque (chaleur, soleil, froid, contact, allergie alimentaire, médicaments, infection, etc.) n'est retrouvée. Cela concerne entre 60 et 70% des UC selon les données de la littérature¹⁻⁶.

C'est une affection bénigne, mais sa chronicité conjuguée au caractère prurigineux invalidant a un impact important sur la qualité de vie des patients dont il faut tenir compte lors de leur prise en charge thérapeutique⁷.

DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A LA RECHERCHE DES CAUSES

Connaître les mécanismes physiopathologiques aide à s'orienter dans la recherche étiologique. Actuellement, on semble néanmoins considérer l'UC comme une maladie inflammatoire chronique à part entière due à une fragilité du mastocyte qui le rend sensible à plusieurs stimuli non immunologiques (froid,

chaleur, infections, codéine, anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS))⁸.

Le mécanisme immunologique IgE dépendant n'est impliqué que dans une minorité de cas d'UC, essentiellement l'urticaire de contact au latex, les urticaires alimentaires ou médicamenteuses. Par contre, beaucoup de médicaments et d'aliments peuvent aggraver une urticaire chronique par un mécanisme non immunologique.

Chez 30 à 50 % de patients, un mécanisme auto-immun a pu être démontré par l'identification d'auto-anticorps de type IgG dirigés contre les récepteurs aux IgE du mastocyte et du basophile, pouvant entraîner leur dégranulation en dehors de tout autre stimulus extérieur. Il s'agit du progrès le plus tangible qui a été noté récemment dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'UC⁹.

L'histamine libérée par les mastocytes est le médiateur majeur même si d'autres médiateurs (prostaglandines, leucotriènes, cytokines, chimiokines) peuvent être relargués un peu plus tardivement.

L'ensemble de ces éléments permet de comprendre pourquoi, dans la recherche des causes à l'UC, les bilans extensifs, exhaustifs notamment allergologiques n'ont plus leur place et ne sont plus recommandés¹⁰.

INTERROGER ET OBSERVER

En pratique, le diagnostic positif est clinique et relativement aisé. L'aspect des lésions est en général caractéristique (figure 1) en dehors de certains cas particuliers et très rares (formes purpuriques ou micropapulaires). Si les lésions sont absentes au moment de la consultation, on retrouve les caractéristiques classiques : prurit, mobilité, fugacité.

Quant au diagnostic étiologique, il repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Très peu d'examen paracliniques sont nécessaires et ces derniers doivent être guidés et orientés par les points d'appels cliniques et/ou anamnestiques.

L'ANAMNESE

Elle doit être rigoureuse, précisant le maximum de détails. Elle s'attachera à rechercher, dans les antécédents personnels et familiaux, une atopie ou une maladie auto-immune. Elle précisera l'ancienneté, l'intensité, la durée des poussées ainsi que les éventuels facteurs déclenchants orientant notamment vers une urticaire physique : émotion, chaud, froid, frottement, eau, vibrations.

Les habitudes alimentaires seront évaluées par une enquête alimentaire fouillée recherchant notamment une surconsommation d'aliments riches en histamine et/ou en histamino-libérateurs (fromages fermentés, conserves, saucisson, harengs fumés,

choucroute, épinards, filets d'anchois, tomates, boissons fermentées, etc.)¹. La tenue d'un cahier alimentaire par le patient, dans lequel il inscrit tout ce qu'il ingère (solides, liquides) ainsi que l'horaire de survenue des poussées pendant une semaine, peut être d'une aide précieuse dans la recherche étiologique.

La prise, même occasionnelle, des médicaments (en particulier : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) (notamment en cas d'angi-œdème du visage), salicylates, AINS, anti-tussifs avec codéine) doit être bien documentée.

Le rôle du stress comme facteur aggravant mérite une attention particulière. Le retentissement sur la qualité de vie doit être notamment évalué. En effet, diverses études utilisant des questionnaires sur la qualité de vie ont montré que l'urticaire chronique avait des répercussions importantes chez ceux qui en sont atteints avec notamment perturbation du sommeil, fatigue, altération de l'humeur et isolement social comparables à celles d'autres affections^{7,11}.

Enfin, il est important d'interroger le patient sur les signes évoquant une maladie systémique : état fébrile, asthénie, arthralgies, Raynaud, trouble du transit, épigastralgies ou signes évocateurs d'hypo- ou d'hyperthyroïdie.

L'EXAMEN CLINIQUE

Il doit détailler la morphologie et le siège des lésions. Il s'agit classiquement de papules érythémateuses et œdémateuses, mobiles, fugaces (moins de 24 heures d'évolution), prurigineuses, de taille, de forme, de couleur et de nombre variables à contours nets et réguliers (figure 1). Il notera la présence ou non d'angio-œdème.

Il visera surtout à différencier une urticaire simple d'une urticaire systémique ou vasculite urticarienne se manifestant par la présence de lésions fixes (de plus de 24 h), siégeant plus fréquemment aux membres inférieurs à évolution ecchymotique et laissant une pigmentation résiduelle. La vasculite urticarienne mérite une attention particulière, car elle peut être associée à une connectivite avec atteinte systémique. Il est donc nécessaire de rechercher la présence de signes de maladie systémique (état fébrile, asthénie, arthralgies, symptômes pulmonaires, douleurs abdominales, atteinte rénale) et de vérifier l'absence de pathologie auto-immune notamment thyroïdienne¹².

Certaines localisations des lésions sont d'emblée évocatrices d'une étiologie. Des lésions linéaires provoquées par le grattage évoquent un dermographisme (figure 2).

La pression, le froid et la chaleur peuvent être également à l'origine d'urticaires physiques.

Au terme de l'interrogatoire et de l'examen

clinique, l'existence ou non d'une orientation diagnostique va conditionner la réalisation des examens complémentaires. Cette conduite est schématisée dans le tableau 1.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

Ils ne seront pas réalisés de façon systématique mais toujours guidés par l'interrogatoire et l'examen clinique.

Ainsi devant une urticaire isolée, simple sans signe clinique d'orientation, il n'y a pas lieu de réaliser d'examen paraclinique systématique d'emblée. Ce n'est qu'après échec d'un traitement antihistaminique bien suivi pendant 4 à 8 semaines que l'on peut envisager un bilan complémentaire minimum comprenant : numération sanguine, CRP, VS, TSH, Ac-antithyroïdiens, FAN.

Bien entendu, en présence de signes cliniques suggestifs, certains examens orientés peuvent être effectués (par exemple : recherche d'*Helicobacter pylori* en cas de d'épigastralgies ou de notion d'ulcère gastroduodéal)¹³.

En présence d'une urticaire déclenchée uniquement par le froid et confirmée par le test au glaçon, il faut rechercher une cryoglobulinémie, une cryofibrinogénémie, des agglutinines froides.

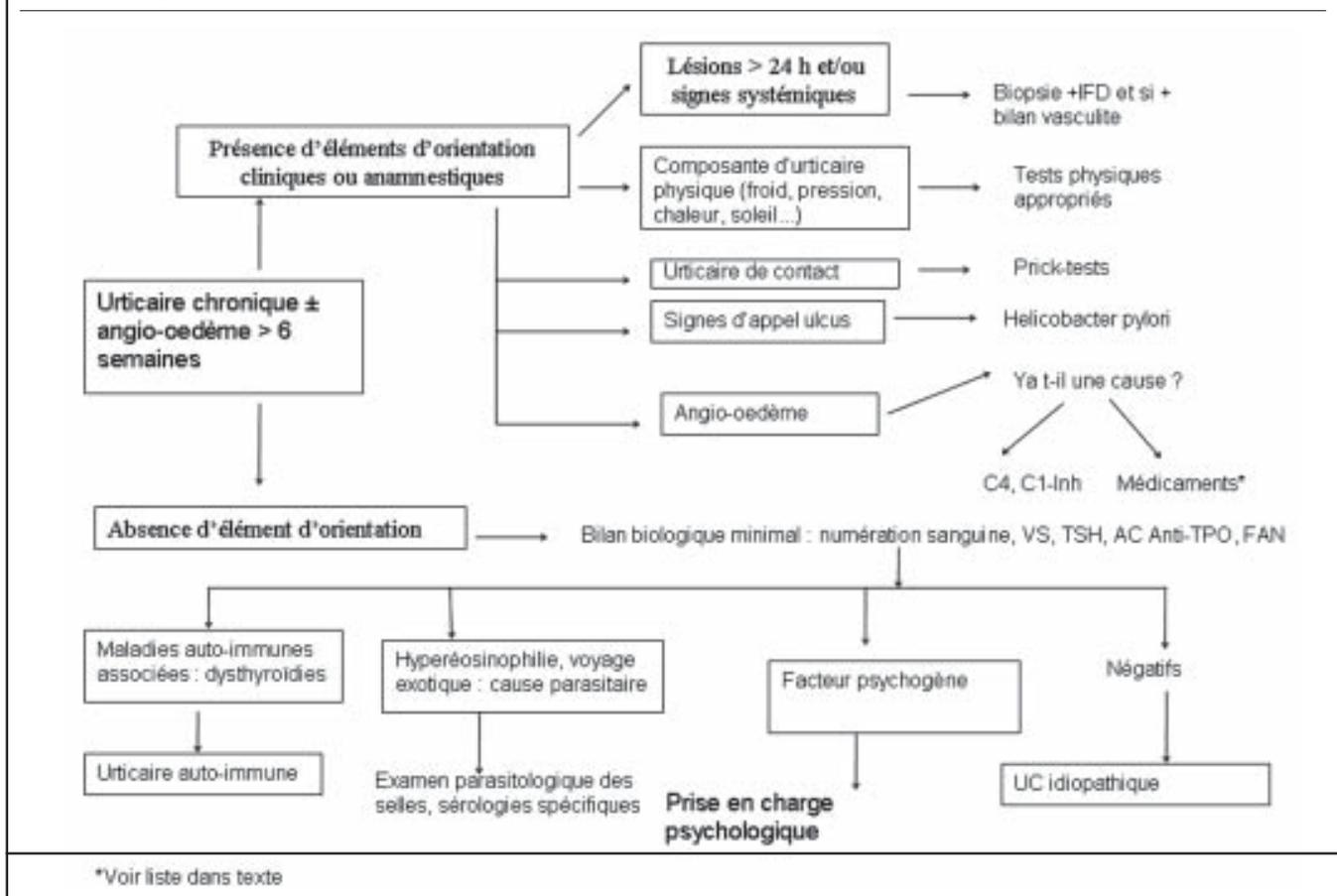
Une urticaire solaire fera l'objet de phototests appropriés.

Un angio-œdème récurrent sans urticaire fera rechercher un déficit en C1 estérase inhibiteur héréditaire ou acquis en dosant le C4 et l'inhibiteur (C1-Inh) antigénique et fonctionnel de C1-estérase. Au cas où cet angio-œdème est localisé à la face et en l'absence de prise médicamenteuse (IEC, sartans, aspirine, AINS) et de déficit en C1-Inh inhibiteur, on devra rechercher une cause locale en réalisant un panoramique dentaire et un scanner des sinus.

En cas de suspicion de vasculite urticarienne, une biopsie cutanée avec immunofluorescence directe (IFD) s'impose. Si la biopsie est positive, un bilan paraclinique recherchant des signes d'inflammation (formule, CRP, VS) et de maladie auto-immune (lupus, Sjögren, thyroïdite) sera pratiqué. Une évaluation de la fonction rénale et une recherche de protéinurie, permettront de mettre en évidence une éventuelle atteinte rénale. Selon les signes cliniques, ce bilan pourra être complété en recherchant une atteinte d'autres organes (hémopathies, hépatites).

Les allergies alimentaires vraies immunologiques, y compris aux additifs, ne sont que rarement impliquées dans l'UC de l'adulte (moins de 4 %). Il s'agit très souvent de pseudo-allergies alimentaires par surconsommation d'amines biogènes (histamine, tyramine) ou d'aliments entraînant une colopathie de fermentation (lait, blé). En conséquence, la recherche

Tableau 1 : Algorithme pour le diagnostic de l'urticaire chronique.



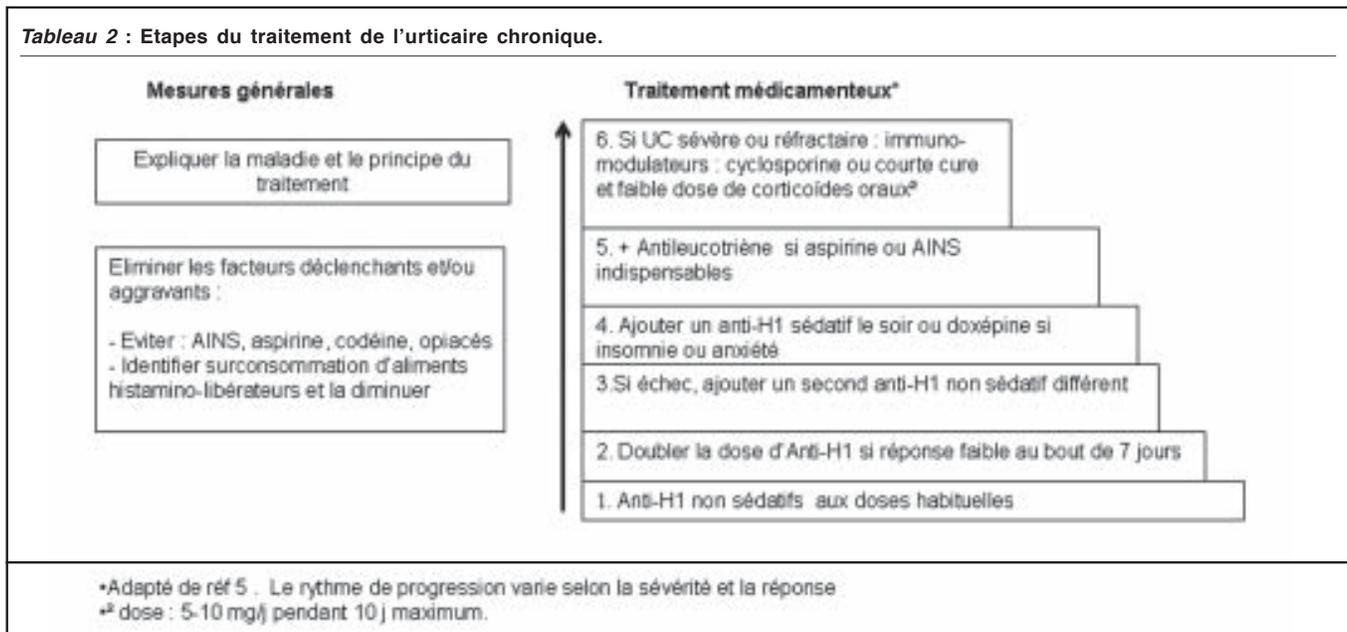
d'une sensibilisation alimentaire par le dosage d'IgE spécifiques (RASTs) ou de *prick-tests* ne devrait être réalisée qu'après une analyse minutieuse du journal alimentaire de 7 jours, un régime d'éviction d'au moins 3 semaines et cela dans des structures spécialisées².

De la même façon, les pneumallergènes ne sont qu'exceptionnellement en cause et même dans ces cas,

il y a pratiquement toujours des signes respiratoires et/ou oculaires associés.

Il n'y a pas lieu non plus de rechercher une cause infectieuse ou parasitaire sauf en cas d'orientation clinique (par exemple : voyage exotique, hyperéosinophilie).

Tableau 2 : Etapes du traitement de l'urticaire chronique.



Quant aux médicaments, ils sont plus souvent responsables d'urticaire aiguë que chronique. Cependant, l'aspirine et les AINS peuvent entraîner des poussées d'urticaire par un mécanisme non immunologique par blocage de la voie de la cycloxygénase et synthèse de leucotriènes. Ainsi dans l'UC, la réalisation de tests médicamenteux recherchant une hypersensibilité immédiate n'est pas indiquée.

Quand on ne parvient pas à retrouver de cause, on parle alors d'urticaire chronique idiopathique (UCI). Cela concerne plus de 70 % des patients. Une partie importante (30-50 %) de ces patients est porteuse d'auto-anticorps IgG dirigés contre les IgE et/ou leurs récepteurs à forte affinité (équipant les basophiles et mastocytes). Ces auto-anticorps peuvent être mis en évidence par un test *in vivo*, appelé le test au sérum autologue¹⁴. Ce test consiste à effectuer une intradermoréaction (IDR) avec 0,03 ml de sérum du patient et à mesurer le diamètre de la papule après 15 minutes. Cependant, ce test reste pour l'instant du domaine de la recherche et n'est réalisé que dans quelques centres spécialisés en Belgique.

LES ETAPES DU TRAITEMENT

Mesures générales

Avant tout, il faut rassurer le patient et bien lui expliquer la nature de la maladie, son évolution qui peut durer des mois voire des années, ainsi que les principes du traitement. Les étapes du traitement sont résumées dans le tableau 2.

Bien entendu, l'éviction des facteurs potentiellement déclenchants ou aggravants tels que les médicaments (surtout AINS, aspirine, codéine), les facteurs physiques (friction, froid, chaud), les aliments histamino-libérateurs et l'abus d'alcool, constitue un élément important de la thérapeutique.

Par contre, il faudrait éviter les diètes sévères et prolongées. On ne devrait instaurer un régime strict d'éviction des additifs alimentaires qu'après une forte suspicion anamnestique et/ou la réalisation d'un test de provocation orale en double aveugle contre placebo.

Le traitement des états pathologiques systémiques sous-jacents est primordial. Par exemple, le traitement d'une infection, dont l'importance ne doit toutefois pas être surestimée, est une mesure à adopter.

Traitement médicamenteux

Antihistaminiques

Dans tous les cas et quel que soit le type d'urticaire, les antihistaminiques constituent la pierre angulaire du traitement^{2-5,16}.

Le traitement de première ligne repose sur les anti-H1 de seconde génération. Les doses sont

classiques mais, en cas de récurrence, elles peuvent être augmentées ou bien on peut associer un autre Anti-H1. Par contre, ils doivent être pris de façon régulière et non à la demande et il faut insister auprès du patient pour qu'il poursuive la prise quotidienne pendant une période d'au moins 4 à 8 semaines, aussi bien en l'absence des symptômes qu'en leur présence avant d'envisager leur arrêt.

En cas de d'échec et en présence d'anxiété, d'angoisse et/ou de troubles du sommeil, on peut associer le soir un antihistaminique sédatif ou un antidépresseur tricyclique à effet anti-H1 comme la doxépine. Il faut bien entendu prendre en compte les effets secondaires anticholinergiques et de somnolence de ce type de médicament.

Si ces traitements échouent, il faut reprendre l'interrogatoire et entreprendre un bilan minimal (numération sanguine, VS, FAN, facteurs du complément, tests hépatiques, TSH, anticorps antithyroïdiens, TSH).

Corticoïdes

Concernant les corticoïdes, il semble y avoir actuellement un consensus général pour considérer que leur prescription est à éviter dans l'urticaire chronique car, en plus de leurs effets secondaires propres, ils semblent contribuer à pérenniser les lésions¹⁵. Dans tous les cas, et même en présence d'urticaire sévère, leur prescription devrait être de courte durée (5-7 jours), seulement en début de crise et en même temps qu'est débuté un traitement anti-H1.

Autres traitements

Pour les rares cas réfractaires (moins de 10 % des cas), et dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire, on peut envisager le recours à d'autres thérapies : antileucotriènes (surtout si le patient doit absolument prendre de l'aspirine ou des AINS), dapsone, colchicine, voire immuno-suppresseur comme la cyclosporine.

Il faut préciser que, si la cyclosporine associée aux anti-H1 peut donner des résultats favorables lorsqu'elle est prescrite à 4 mg/kg/j pendant 16 semaines, ses effets secondaires potentiels (hypertension artérielle, néphrotoxicité) devront inciter à l'utiliser avec prudence et pour les cas réellement résistants notamment en présence d'une auto-immunité¹⁷.

En cas de retentissement important sur la qualité de vie, une prise en charge psychologique est proposée, et en cas de dépression, un traitement antidépresseur peut être instauré.

Finalement, il faut être conscient que l'adhésion du patient au traitement est une nécessité mais aussi une difficulté réelle. Il faudrait pouvoir disposer de scores tenant compte de l'importance des symptômes

et de leur impact sur la qualité de vie. Cela pourrait constituer à la fois un critère objectif du suivi et un outil de motivation du patient. Des tentatives ont été faites en ce sens, mais elles ne sont pas encore pleinement satisfaisantes.

CONCLUSION

L'urticaire chronique est une pathologie qui demeure bénigne même si elle peut avoir un impact important sur la qualité de vie. Le diagnostic repose avant tout sur l'anamnèse et la clinique et les bilans exhaustifs notamment allergologiques sont inutiles car coûteux et peu rentables. Un facteur étiologique est rarement retrouvé. L'efficacité du traitement dépend d'une bonne relation médecin-malade mais repose avant tout sur la prise régulière et au long cours des anti-H1 non sédatifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gaig P, Olona M, Munoz LD *et al.* : Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergy Clin Immunol* 2004 ; 14 : 214-20
2. Conférence Nationale de Consensus sur la prise en charge de l'urticaire chronique. *Ann Dermatol Vénérol* 2003 ; 130 : S105-73
3. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W *et al.* : EAACI/GA² LEN/EDF guideline : definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006 ; 61 : 316-20
4. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W *et al.* : EAACI/GA² LEN/EDF guideline : management of urticaria. *Allergy* 2006 ; 61 : 321-31
5. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N *et al.* : BSACI guidelines for the management of urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007 ; 37 : 631-50
6. Grattan CEH, Humphreys F : Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007 ; 157 : 1116-23
7. Grob J-J, Gaudy-Marqueste C : Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006 ; 30 : 47-51
8. Brodell LA, Beek LA, Saini SS : Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 ; 100 : 291-7

9. Sabroe RA, Fieberger E, Francis DM *et al.* : Classification of anti-Fcepsilon and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with severity disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 492-9
10. Barcat D : Quel bilan faut-il réaliser devant une urticaire chronique ? *Ann Dermatol Vénérol* 2003 ; 130 : 1S95-104
11. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G : Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005 ; 152 : 621-3
12. Doutre MS : Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006 ; 30 : 31-7
13. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J : the effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 49 : 861-4
14. Fusari A, Colangelo F, Bonifazi F, Antonicelli L : The autologous serum tests in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005 ; 60 : 256-8
15. Augey F, Guillot-Pouget, Gunea-Saad N, Berard F, Nicolas JF : Impact of corticosteroid withdrawal in chronic urticaria : a prospective study of 17 patients. *Ann Dermatol Venerol* 2008 ; 135 : 21-5
16. Gulbakke KK, Khachemoune A : Etiology, classification, and treatment of urticaria. *Cutis* 2007 ; 79 : 41-9
17. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P ; Neo-I-30 Study group : Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006 ; 55 : 705-9

Correspondance et tirés à part :

S. TAS
C.H.U. Brugmann
Service de Dermatologie et Clinique d'Immuno-Allergologie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : said.tas@chu-brugmann.be

Travail reçu le 13 mai 2008 ; accepté dans sa version définitive le 7 juillet 2008.