Le dossier
Urticaires chroniques

Urticaire chronique : nouveautés étiopathogéniques

RÉSUMÉ : La majorité des urticaires chroniques spontanées reposent sur un mécanisme auto-immun. Les auto-anticorps sont soit des IgE dirigées contre des auto-antigènes tels que l'ADN double brin ou la thyroperoxydase, soit des IgG dirigées contre les IgE, le FcεRI ou les deux.
L'omalizumab, en déplétant les IgE, permet de stabiliser les mastocytes. Les anomalies auto-immunes et inflammatoires de l'urticaire chronique sont étroitement intriquées à une activation de la voie extrinsèque de la coagulation. Les D-dimères sont un marqueur de sévérité.
Les allergies au galactose-α-1,3-galactose ne sont pas responsables d'urticaire chronique, mais peuvent provoquer des tableaux trompeurs en raison de réactions retardées.
La vitamine D est souvent abaissée au cours des urticaires chroniques. Son administration peut améliorer significativement l'éruption.

→ **O. BAYROU**
Service de Dermatologie et d'Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Auto-immunité

De nombreuses étapes sont nécessaires avant que les mastocytes puissent être en mesure de libérer leur contenu. Les processus initiaux d'activation des mastocytes ne mènent pas systématiquement à leur dégranulation mais les préparent à cette étape ultime. Dans le schéma classique, un antigène ou un anticorps anti-IgE s'accroche à une IgE fixée sur le récepteur de haute affinité FcεRI d'un mastocyte. Cela entraîne l'agrégation des FcεRI, puis l'activation des tyrosines kinases, ainsi que l'activation et la dégranulation des mastocytes. Ce schéma classique a été reconsidéré lorsqu'on s'est aperçu qu'en l'absence d'antigène, des IgE monomériques pouvaient entraîner la différenciation, la prolifération, la survie des mastocytes, et la synthèse de médiateurs et de cytokines. Ainsi, la fixation des IgE sur les FcεRI et l'agrégation des FcεRI ne déclenchaient pas de dégranulation, mais entraînaient la synthèse de cytokines – IL-1β, IL-6 et *colony-stimulating factor 1* –, de chémokines – IL-8 (CXCL8), CCL4 et *monocyte chemoattractant protein-1* (CCL7) – et de récepteurs pour les chémokines et les cytokines. Il s'agit donc d'une activation sans dégranulation.

Les IgE sont hétérogènes dans leur action d'activation et sur la survie des mastocytes. À une extrémité du spectre, se trouvent des IgE hautement cytokinergiques (HC). Elles induisent survie, dégranulation, adhésion, migration, et l'expression de cytokines telles que l'IL-6 et le TNF-α. À l'autre extrémité, sont présentes les IgE faiblement cytokinergiques. Les IgE hautement cytokinergiques ont de nombreuses réactivités contre des auto-antigènes : ADN simple brin ou double brin, β-galactosidase, thyroglobuline et *histamine-releasing factor*. Ces auto-anticorps sont fréquemment trouvés dans les maladies auto-immunes. En revanche, les IgE faiblement cytokinergiques ne réagissent pas avec ces auto-antigènes.

Il existe une forte association entre maladies auto-immunes et urticaire chronique [1-6]. Les patients atteints d'urticaire

chronique ont un risque multiplié par 7,7 à 28,8 de développer au moins une maladie auto-immune dans les 10 ans suivant le diagnostic. Il s'agit d'hypothyroïdie, de thyroïdite, de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux systémique, de syndrome de Gougerot-Sjögren, de maladie cœliaque et de diabète de type 1.

Deux grands types d'autoréactivité ont été décrits dans l'urticaire chronique. Le premier correspond à une hypersensibilité de type 2 dans la classification de Gell et Coombs. Les patients produisent des auto-anticorps IgG contre le FcεRI, les IgE, ou les deux, qui peuvent agréger les FcεRI occupés ou vides, et activer les mastocytes et les basophiles. Les IgG concernées sont des IgG1 et des IgG3. Ces IgG peuvent activer le complément C5a, qui est un stimulateur des mastocytes cutanés. Seuls les mastocytes cutanés possèdent des récepteurs pour le C5a. Les mastocytes du poumon, de l'utérus ou des amygdales en sont, eux, dépourvus. Cela explique que ces auto-anticorps activant le C5a entraînent des signes cutanés, mais pas de bronchospasme ni d'anaphylaxie. Ces auto-anticorps sont à la base du test intradermique au sérum autologue. Ce dernier est positif chez environ 45 % des patients atteints d'urticaire chronique. La présence de cette réactivité IgE est associée à des urticaires chroniques plus sévères, d'une durée plus longue et nécessitant des traitements plus puissants.

Les patients appartenant à la seconde catégorie produisent des IgE contre les auto-antigènes. Les IgE totales sont souvent élevées. Les maladies auto-immunes sont fréquentes, notamment les affections thyroïdiennes (dont la thyroïdite de Hashimoto). Les anticorps antithyroïdiens sont élevés : les anticorps anti-thyroperoxydase, en particulier, sont apparus augmentés chez 54 % des patients atteints d'urticaire chronique. Des IgE anti-ADN double brin sont également plus fréquemment retrouvées. Concernant les taux d'IgE anti-ADN double brin, aucune différence n'a été constatée entre les patients qui avaient un test intradermique au sérum autologue et ceux pour lesquels ce test était négatif. Cela suggère que le test intradermique ne peut pas révéler la présence de tous les anticorps autoréactifs et que les IgE anti-ADN double brin et les IgE anti-thyroperoxydase peuvent activer et dégranuler les basophiles.

Ces résultats montrent que l'autoréactivité est une des causes de l'urticaire chronique. Les IgE dirigées contre les auto-allergènes jouent un rôle important dans l'activation des mastocytes (sans dégranulation). Elles peuvent ensuite être un stimulus direct de la dégranulation des mastocytes cutanés. C'est la raison pour laquelle les traitements réduisant les auto-anticorps sont efficaces dans l'urticaire chronique. Le rituximab se lie aux lymphocytes B CD20 et diminue toutes les classes d'anticorps. Le cyclophosphamide agit sur les lymphocytes B producteurs d'auto-anticorps.

Comment fonctionne l'omalizumab dans l'urticaire chronique ?

L'omalizumab [7] peut avoir de multiples modes d'action au cours d'une maladie allergique de type 1. Il déplète les IgE libres du sang circulant et des espaces interstitiels. Il inhibe la fixation des IgE sur le FcεRI des basophiles, des mastocytes et des cellules dendritiques. Il ne peut se lier aux IgE déjà fixées au FcεRI et n'a pas d'effet direct sur le niveau des FcεRI. Néanmoins, la baisse des IgE circulantes entraîne une baisse des FcεRI sur les cellules portant ce récepteur, les rendant ainsi insensibles à la stimulation par les allergènes. L'accumulation de complexes immuns omalizumab-IgE pourrait aussi séquestrer les nouveaux allergènes. L'omalizumab peut également diminuer l'expression du récepteur de basse affinité FcεRII (CD23) sur les lymphocytes B. Les lymphoblastes B fixant les IgE et lymphocytes B mémoires pourraient être abaissés, entraînant une baisse de production des plasmocytes sécréteurs d'IgE. Ainsi, l'omalizumab inhibe les allergènes qui activent les basophiles et les mastocytes, et la libération ultérieure de médiateurs et de cytokines inflammatoires.

Les modes d'action de l'omalizumab au cours de l'urticaire chronique dépendent du type d'auto-immunité des patients. On peut dénombrer 3 mécanismes :

- Dans le premier mécanisme, l'omalizumab peut séquestrer les monomères d'IgE pour réduire leurs effets d'activation sur les mastocytes. C'est un mécanisme particulièrement pertinent si les IgE hautement cytokinergiques sont impliquées.

- Dans le deuxième mécanisme, chez les patients ayant des auto-anticorps contre les IgE ou le FcεRI, la déplétion des IgE liées aux mastocytes et la diminution consécutive des FcεRI sur les mastocytes et les basophiles entraînent une réduction de leur état d'hyperexcitabilité.

- Dans le troisième mécanisme, chez les patients ayant des auto-anticorps IgE contre les auto-allergènes, l'inhibition de la liaison des IgE au FcεRI par l'omalizumab et la régulation négative du FcεRI représenteraient le mécanisme principal de l'omalizumab. En outre, l'accumulation de complexes immuns omalizumab-IgE pourrait séquestrer des auto-antigènes endogènes tels que la thyroperoxydase ou l'ADN double brin réagissant avec les IgE. La liaison de l'omalizumab aux IgE des lymphocytes et des cellules mémoires pourrait réduire les plasmocytes générateurs d'IgE. L'effet global est une réduction de l'axe IgE-FcεRI- mastocytes et une augmentation du seuil d'activation des mastocytes pour la dégranulation. Cette diminution de la sensibilité et l'activation mastocytaire entraînent une meilleure stabilité mastocytaire, une moindre dégranulation, une moindre libération de facteurs inflammatoires et, enfin, une diminution des signes d'urticaire.

Le dossier
Urticaires chroniques

Anomalies de la coagulation

Des anomalies de la coagulation [8-13] semblent participer à la pathogénie des urticaires chroniques. Elles sont étroitement intriquées avec l'inflammation et l'auto-immunité.

L'anomalie principale est une activation de la voie extrinsèque de la coagulation, qui est initiée par la libération de facteur tissulaire hyperexprimé par les éosinophiles activés. L'hyperexpression du facteur tissulaire est induite par des cytokines pro-inflammatoires : IL-6 et TNF-α. Au moins deux voies d'activation des éosinophiles sont possibles et pourraient dépendre du type d'auto-anticorps présent chez le patient urticarien.

Premièrement, les éosinophiles pourraient être activés par l'intermédiaire d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de basse affinité aux IgE, FcεRII. Pour certains auteurs, ces auto-anticorps seraient présents chez plus de 70 % des patients atteints d'urticaire chronique. Les éosinophiles activés libèrent la *major basic protein* (MBP) qui, en retour, entraîne la dégranulation des mastocytes.

Deuxièmement, les éosinophiles pourraient être activés après stimulation des mastocytes par les auto-anticorps contre le FceRI ou les IgE libérant les médiateurs et cytokines inflammatoires : IL-5, TNF-α, PAF et éotaxine. Le résultat de l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation est la formation de thrombine. Celle-ci augmente la perméabilité vasculaire et est un puissant inducteur de la dégranulation mastocytaire par l'intermédiaire de l'activation des *protease-activated receptors* (PAR). Au cours de l'urticaire chronique, on constate une augmentation des marqueurs de la coagulation : le fragment F1+2 de la prothrombine, le facteur VII activé et les D-dimères. Les D-dimères sont un produit de la dégradation de la fibrine et sont libérés dans le sang après la lyse du thrombus. Ils sont corrélés à la sévérité de l'urticaire.

La conséquence de ces découvertes a été thérapeutique. Des anticoagulants ont été tentés par certaines équipes. L'héparine, en association avec l'acide tranexamique, a pu être efficace dans des urticaires chroniques résistantes aux antihistaminiques avec D-dimères élevés. L'acide tranexamique est utilisé avec succès dans les angiœdèmes, mais n'a pas été efficace seul sur l'urticaire dans une étude contrôlée. La warfarine a amélioré les signes de 6/8 patients résistants aux antihistaminiques dans une petite étude randomisée en double aveugle.

Allergie au galactose-α-1,3-galactose (α-Gal) : une cause ignorée d'urticaire chronique ?

Le galactose-α-1,3-galactose (α-Gal) est un oligosaccharide fortement exprimé sur les glycoprotéines des mammifères non primates (bovins, ovins, porcins, équins, caprins, lapins…). Il est absent chez l'homme, les grands singes, les oiseaux, les poissons, les reptiles et les amphibiens.

Les IgE contre α-Gal sont responsables de deux grands types de manifestations [14-18] : des anaphylaxies au cétuximab et des allergies alimentaires retardées aux viandes. Le cétuximab est un anticorps monoclonal IgG1 chimérique souris/homme. Il est dirigé contre l'*epidermal growth factor* (EGF), et est utilisé dans les cancers digestifs et ORL. Les manifestations anaphylactiques surviennent dans les 20 minutes suivant la première injection. L'α-Gal est présent sur le Fab et le Fc, mais seule la partie murine Fab réagit avec les IgE α-Gal.

Les allergies aux viandes de mammifères ont la particularité d'être parfois très tardives (en moyenne 4 à 6 heures, parfois 9 à 12 heures), pouvant rendre difficile un diagnostic rétrospectif. Les formes les plus retardées sont observées avec les viandes, le lait ou la gélatine. Des formes beaucoup plus précoces sont observées avec les rognons de porc. L'allergie se manifeste par une urticaire généralisée, un angiœdème, des signes digestifs ou une anaphylaxie. La présence de cofacteurs (effort, alcool, AINS, bêtabloquants, inhibiteur de l'enzyme de conversion, sartans) explique le caractère non systématique des manifestations pour un même aliment. Dans la grande majorité des cas, la sensibilisation contre α-Gal semble être liée à une morsure de tiques (*Ixodes ricinus* en Europe). Le risque est d'autant plus grand que la morsure a provoqué une réaction locale inflammatoire persistant plusieurs semaines.

Il a été rapporté l'observation d'un patient américain taxidermiste et chasseur qui présentait une dermatose étiquetée urticaire chronique depuis 2 ans. Il avait des taux d'IgE α-Gal élevés. L'urticaire a disparu après suppression des viandes de bœuf et de porc. Curieusement, les viandes de gibier étaient bien tolérées. Une récidive d'urticaire est néanmoins apparue quand il s'est servi d'un grill qui avait été préalablement utilisé pour cuisiner du bœuf. Toutefois, en lisant bien l'observation, on a l'impression que ce patient souffre plus d'une urticaire aiguë intermittente et récidivante que d'une véritable urticaire chronique [19].

Après cette observation, et afin de savoir si la sensibilisation allergique contre α-Gal pouvait être une cause ignorée d'urticaire chronique, une équipe germano-suédoise a recherché les IgE α-Gal chez 83 patients atteints d'urticaire chronique modérée à sévère évoluant depuis en moyenne 2,9 ans. Les IgE α-Gal étaient indétectables chez 96 % d'entre eux. Ceux qui étaient positifs avaient des taux bas. À l'interrogatoire, aucun n'avait de réactions précoces ou retardées après l'ingestion de viandes. L'allergie contre α-Gal ne semble donc pas être une cause d'urticaire chronique, mais elle doit être connue en raison de ses manifestations

retardées qui peuvent mener à un faux diagnostic d'urticaire chronique [20].

Vitamine D

La vitamine D [21-24] est connue pour avoir des effets immunomodulateurs. Sa carence joue probablement un rôle important dans l'apparition des maladies allergiques. Une étude américaine avait montré que l'on vendait plus de stylos auto-injectables d'adrénaline dans les États du Nord que dans ceux du Sud. L'exposition solaire semblait être le facteur prédominant. Quelques études ont montré des taux significativement plus bas de vitamine D chez les patients atteints d'urticaire chronique. Une étude coréenne a ainsi montré que les patients atteints d'urticaire chronique dont les taux de vitamine D étaient particulièrement bas (< 10 ng/mL) avaient des formes plus sévères et plus longues, ainsi qu'une plus forte proportion de positivité du test intradermique au sérum autologue. Une étude turque a également montré des taux significativement plus bas de vitamine D chez les patients atteints d'urticaire chronique. Les patients qui avaient des taux bas (< 30 ng/mL) ont reçu pendant 12 semaines 300 000 UI de vitamine D3 chaque mois. Ils ont constaté une amélioration significative de l'UAS4 (*urticaria activity score*) et de la qualité de vie au 3e mois.

Enfin, une équipe américaine a réalisé une étude randomisée en double aveugle chez 42 patients atteints d'urticaire chronique. Ces derniers ont reçu, pendant 12 semaines, soit une forte dose de vitamine D3 (4 000 UI), soit une faible dose (600 UI). Au 3e mois, on a constaté une diminution significative de 40 % de l'*urticaria severity score* dans le groupe "forte dose", mais pas dans le groupe "faible dose". Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Toutefois, les auteurs ont reconnu que leur étude comportait un biais de recrutement, car il y avait une surreprésentation des femmes caucasiennes en surcharge pondérale.

Les éventuels mécanismes d'action de la vitamine D sont inconnus. Il existe des récepteurs à la vitamine D sur la plupart des cellules immunologiques : T, lymphocytes B, neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques. La vitamine D inhibe la migration des cellules dendritiques et diminue de nombreux médiateurs de l'inflammation : IL-6, IL-12, IL-23, protéine C réactive, TNF-α et IgE. Par l'intermédiaire des cellules dendritiques, la vitamine D induit la transformation de T CD4+ en T régulateurs sécréteurs d'IL-10 susceptibles de supprimer l'inflammation cutanée.

Bibliographie

1. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014;34:33-52.
2. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013;45:47-62.
3. Stitt JM, Dreskin SC. Urticaria and autoimmunity: where are we now? *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013;13:555-562.
4. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M *et al.* EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*, 2013;68:27-36.
5. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 2015;48:804-810.
6. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S *et al.* Chronic spontaneous urticaria: an autoimmune disease? A revision of the literature. *Clin Exp Med*, 2013;13:159-164.
7. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M *et al.* The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:337-342.
8. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R *et al.* Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy*, 2014;69:683-691.
9. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV *et al.* Chronic spontaneous urticaria: immune system, blood coagulation, and more. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015:1-3. [Epub ahead of print]
10. Cugno M, Asero R, Tedeschi A *et al.* Inflammation and coagulation in urticaria and angioedema. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012;10:653-658.
11. Cugno M, Tedeschi A, Borghi A *et al.* Activation of Blood Coagulation in Two Prototypic Autoimmune Skin Diseases: A Possible Link with Thrombotic Risk. *PLoS One*, 2015;10:e0129456.
12. Chua SL, Gibbs S. Chronic urticarial responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol*, 2005;153:216-217.
13. Spring P, Angelillo-Scherrer A, Bigliardi P. Chronic idiopathic urticaria successfully treated by anticoagulant drugs. *Eur J Dermatol*, 2012;22:788-790.
14. Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:589-596
15. Commins SP, Jerath MR, Cox K *et al.* Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int*, 2016;65:16-20.
16. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Hoyt AE *et al.* Delayed Anaphylaxis Involving IgE to Galactose-alpha-1,3-galactose. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015;15:12.
17. Berg EA, Platts-Mills TA, Commins SP. Drug allergens and food--the cetuximab and galactose-α-1,3-galactose story. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014;112:97-101.
18. Beaudouin E, Thomas H, Nguyen-Grosjean VM *et al.* Allergie à galactose-α1,3 galactose (α-Gal) : une observation singulière et revue bibliographique. *Revue française d'allergologie*, 2015;55:492-497.
19. Ghahramani GK, Temprano J. Tick bite-related meat allergy as a cause of chronic urticaria, angioedema, and anaphylaxis in endemic areas. *Int J Dermatol*, 2015; 54:e64-65.
20. Maurer M, Church MK, Metz M *et al.* Galactose-α-1,3-Galactose Allergy Is Not a Hitherto Unrecognized Cause of Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015;167:250-252.
21. Rorie A, Poole JA. Vitamin D supplementation: a potential booster for urticaria therapy. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014; 10:1269-1271.
22. Woo YR, Jung KE, Koo DW *et al.* Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol,* 2015;27:423-430.
23. Oguz Topal I, Kocaturk E, Gungor S *et al.* Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? *J Dermatolog Treat*, 2016;27:163-166.
24. Rorie A, Goldner WS, Lyden E *et al.* Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014;112:376-382

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.