

■ Revues générales

Étiologies à rechercher devant une urticaire chronique non idiopathique

RÉSUMÉ : L'urticaire chronique spontanée est une dermatose chronique évoluant depuis plus de 6 semaines, associant des papules d'urticaire prurigineuses et/ou des angioédèmes et dont la prise en charge a fait l'objet de recommandations. Cependant, d'autres dermatoses peuvent se manifester par des lésions urticariennes.

L'interrogatoire et l'examen physique, souvent complétés par une biopsie cutanée, sont indispensables pour caractériser les diagnostics différentiels de l'urticaire chronique (urticaire neutrophilique, vascularite urticarienne, dermatose bulleuse auto-immune, syndrome d'activation mastocytaire ou d'autres plus rares).



A. BADAOUÏ

Cabinet de dermatologie, PARIS ;
Service de Dermatologie,
Hôpital d'instruction des armées Bégin,
SAINT-MANDÉ.

L'urticaire chronique est définie, selon les recommandations EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, par la survenue de papules d'urticaire, d'angioédèmes ou des deux survenant sur une durée supérieure à 6 semaines [1]. Les papules d'urticaire sont érythémateuses, prurigineuses, œdémateuses, fugaces et migratrices, régressant spontanément entre 30 minutes et 24 heures. L'angioédème est défini par un œdème dermique ou sous-cutané, érythémateux ou couleur peau normale, prurigineux ou parfois douloureux, régressant spontanément en moins de 72 heures. La durée de régression de l'angioédème est donc supérieure à celle de la papule d'urticaire.

L'interrogatoire précis et exhaustif, l'analyse sémiologique et la recherche de signes extra-dermatologiques, complétés éventuellement d'un bilan biologique et d'une biopsie, peuvent permettre de faire la différence entre une urticaire chronique et des lésions urticariennes s'intégrant dans un autre diagnostic.

L'urticaire chronique spontanée est définie par la survenue de papules d'ur-

ticaire et/ou d'angioédème depuis plus de 6 semaines, sans étiologie retrouvée. L'urticaire chronique peut également être définie comme "inductible", c'est-à-dire secondaire à un facteur physique. On note parmi les urticaires inducibles : le dermatographisme, l'urticaire retardée à la pression, l'urticaire au froid, l'urticaire au chaud, l'urticaire cholinergique, l'urticaire solaire, l'urticaire vibratoire et l'urticaire aquagénique.

Le traitement de l'urticaire chronique a fait l'objet de recommandations récentes publiées par le centre de preuves de la Société française de dermatologie sur son site internet (**fig. 1**).

Le traitement repose en premier lieu sur les antihistaminiques de 2^e génération à la posologie de 1 cp/j. En cas d'échec, il convient de majorer la posologie de l'antihistaminique à 4 cp/j. En cas d'échec des antihistaminiques à la quadruple dose, il est conseillé d'ajouter soit un traitement par omalizumab (anticorps anti-IgE) à la posologie de 300 mg/mois par voie sous-cutanée, soit un traitement par ciclosporine à la posologie de 3-5 mg/kg/j pendant 6 mois. Les recom-

Revue générale

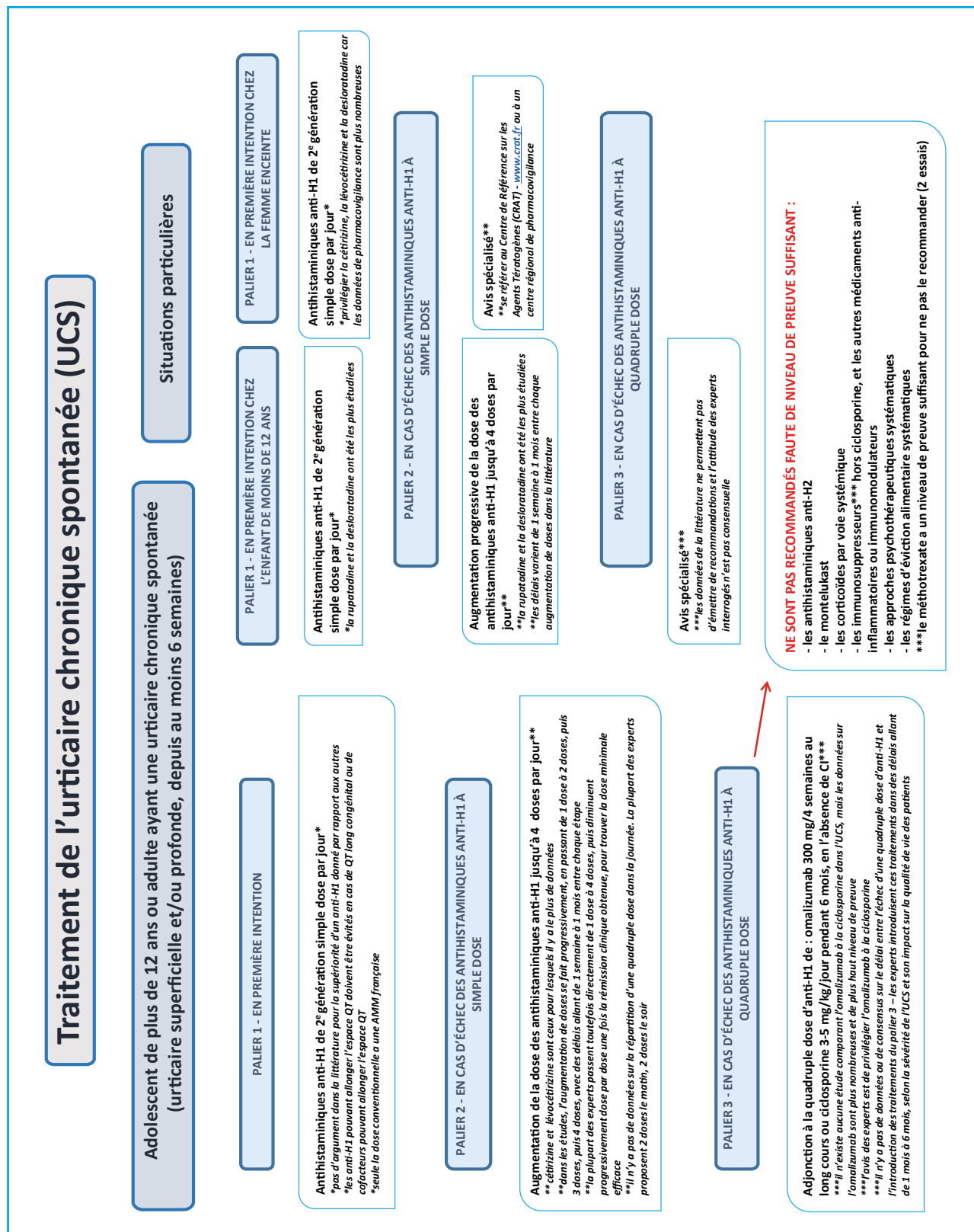


Fig. 1 : Recommandations françaises sur le traitement de l'urticaire chronique spontanée.

mandations européennes préconisent quant à elles d'abord le traitement par omalizumab puis, en cas d'échec, le traitement par ciclosporine.

Quels sont les diagnostics différentiels de l'urticaire chronique spontanée ?

Au cours des pathologies suivantes, les lésions sont urticariennes mais n'ont pas toutes les caractéristiques de l'urticaire chronique spontanée. Les lésions peuvent être fixes, ou non prurigineuses, ou associées à d'autres signes dermatologiques ou extra-dermatologiques.

1. L'urticaire neutrophilique et la dermatose urticarienne neutrophilique

>>> L'urticaire neutrophilique est une entité controversée, décrite pour la pre-

mière fois en 1988 [2]. Elle se caractérise à l'histologie par un infiltrat périvasculaire et interstitiel de polynucléaires neutrophiles. Sa physiopathologie reste inconnue et son association à d'autres pathologies non précisée [3]. Les lésions sont souvent moins prurigineuses et plutôt maculeuses du fait d'un œdème dermique faible ou absent (*fig. 2*). La prise en charge repose sur la colchicine ou la dapsone. Le méthotrexate a également été essayé avec de bons résultats.

>>> La dermatose urticarienne neutrophilique a été décrite pour la première fois en 2009 par Kieffer [4]. Les 9 patients décrits présentaient des macules érythémateuses ou des papules légèrement infiltrées. À l'histologie, il existait un infiltrat neutrophilique, interstitiel et périvasculaire, et surtout une leucocytoclasie sans vascularite ni œdème. La dermatose urticarienne neutrophilique



Fig. 2 : Lésions d'urticaire neutrophilique chez un patient de 42 ans.

est actuellement classée dans le spectre des dermatoses neutrophiliques plutôt que dans celui des urticaires. La majorité des patients (77,7 %) avaient une maladie systémique associée (syndrome de Schnitzler, maladie de Still de l'adulte, lupus érythémateux systémique).

Le **tableau I** [3] résume les caractéristiques cliniques, histologiques et théra-

	UCS	UN	DUN	Vascularite urticarienne
Lésion élémentaire	Papule	Papule	Macule	Papule
Prurit	+++	++	±	±
Caractère migrateur ou fixe	Migrateur	?	Migrateur ou fixe	Fixe
Durée des lésions sur le même site	< 72 h	?	< 24 h	> 5 jours
Angioœdème	Possible	Possible	Non	Non
Pigmentation séquellaire	Non	Non	Non	Oui
Syndrome inflammatoire biologique	Peu fréquent mais possible	Le plus souvent	Oui	Le plus souvent
Leucocytoclasie	Non	Non	Oui	Oui
Infiltrat PNN	Peu fréquent	Oui	Oui	Oui
Pathologies associées	Thyroïdite auto-immune Terrain atopique	Données insuffisantes	Lupus Maladie de Still Syndrome de Schnitzler	Gammopathie monoclonale (12 %)
Traitements	Antihistaminiques anti-H1 Omalizumab Ciclosporine	Colchicine ? Dapsone ? Méthotrexate ?	Colchicine Dapsone Méthotrexate Anakinra	Antihistaminiques Corticothérapie générale Hydroxychloroquine Dapsone Rituximab Méthotrexate
Aspects histologiques				
Présentations cliniques				

Tableau I : Caractéristiques de l'urticaire neutrophilique (UN) et de la dermatose urticarienne neutrophilique (DUN) par rapport à l'urticaire chronique spontanée (UCS) [3].

Revue générale

peutiques de l'urticaire neutrophilique, de la dermatose urticarienne neutrophilique, comparées à l'urticaire chronique spontanée.

2. La vascularite urticarienne

Dans les vascularites urticariennes, les lésions d'urticaire sont fixes, durent plus de 24 heures et peuvent parfois être associées à d'autres signes dermatologiques (photosensibilité, livédo, xérostomie, etc.) (*fig. 3*) et/ou extra-dermatologiques (arthralgies inflammatoires, altération de l'état général, etc.) évocateurs de maladie auto-immune. Les lésions sont volontiers douloureuses plutôt que prurigineuses et peuvent régresser en laissant une cicatrice pigmentée. La biopsie permet de confirmer le diagnostic en retrouvant un aspect de



Fig. 3 : Lésions urticariennes fixes associées à un livédo des membres inférieurs.

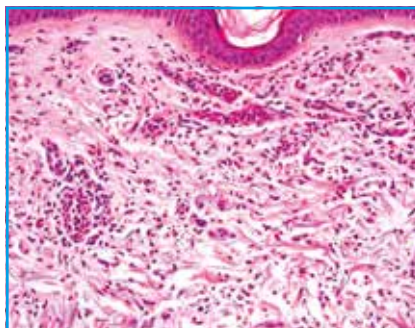


Fig. 4 : Nécrose fibrinoïde des vaisseaux de petit calibre, leucocytoclasie et extravasation d'hématies dans le derme périvasculaire, typiques d'une vascularite leucocytoclasique (coll. Dr Isabelle Moulouguet).

vascularite leucocytoclasique (*fig. 4*) [5]. Le bilan permet de distinguer la vascularite normocomplémentémique, souvent idiopathique, et la vascularite hypocomplémentémique, possiblement associée à un lupus, à un syndrome de Sjögren, une hémopathie ou un syndrome de Mac Duffie.

3. Le syndrome d'activation mastocytaire

Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) est une entité en cours de démembrement. Son diagnostic repose sur trois critères [6] :

- des signes cliniques récidivants de dégranulation mastocytaire touchant au moins deux organes (urticaire, flushs, prurit, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, tachycardie, bronchospasme...) (*fig. 5*);



Fig. 5 : Lésions urticariennes associées à des flushs et des diarrhées aiguës chez une patiente de 33 ans atteinte de SAMA.

- une élévation de la tryptase sérique de 20 % par rapport à la tryptase basale de plus de 2 ng/mL, dans les 4 heures après la réaction;
- une bonne réponse clinique aux traitements visant les mastocytes (anti-histaminiques de seconde génération, anti-H2, montélukast).

Les SAMA peuvent être clonaux, avec notamment une mutation D816V du gène *c-Kit*, ou non clonaux, idiopathiques ou secondaires.

4. La pemphigoïde bulleuse au stade pré-bulleux

La pemphigoïde bulleuse est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. Elle est liée à des anticorps anti-membrane basale dermo-épidermique dirigés contre les antigènes BP180 et BP230. Elle touche principalement les sujets âgés de plus de 70 ans, souvent atteints de maladies neurologiques ou neuropsychiques [7]. Elle débute généralement par un prurit et des plaques érythémateuses non spécifiques ou parfois polymorphes associant des éléments urticariens et des éléments eczématiformes, très prurigineux. À la phase d'état, l'éruption est caractérisée par des bulles tendues en peau urticarienne ou eczématiforme, prédominant à la racine et à la face interne des membres, respectant généralement le visage et les muqueuses externes, et guérissant sans cicatrice atrophique.

Le diagnostic est confirmé par l'histologie et l'immunofluorescence directe. En cas de doute diagnostique, d'autres tests immunologiques, sérologiques (immunofluorescence indirecte, ELISA, immunotransfert) ou immunopathologiques (immunomicroscopie électronique) peuvent être nécessaires.

Le traitement repose sur les dermocorticoïdes à forte dose pendant plusieurs mois [8]. En cas de résistance ou de dépendance aux dermocorticoïdes, un traitement immunosuppresseur (mé-

thotrexate [9], mycophénolate mofétil [10] ou rituximab) ou immunomodulateur (doxycycline [11], omalizumab [12]) peut être proposé. Le pronostic est réservé, avec une mortalité d'environ 30 % à 1 an [7]. Le mauvais état général, le grand âge et les comorbidités neurologiques sont les principaux facteurs de risque de mortalité.

5. Diagnostics différentiels plus rares

● Localisation cutanée d'hémapathie

Dans de rares cas, les localisations cutanées d'hémapathie peuvent être urticariennes. Il s'agit le plus souvent de papules ou de plaques, souvent fixes, prurigineuses, parfois très œdémateuses, voire sweetoïdes, localisées au visage, au cou ou sur le tronc (**fig. 6**). Il peut parfois s'y associer des signes généraux à type de fièvre ou de polyarthralgies.

Le diagnostic repose sur la biopsie cutanée qui permet de mettre en évidence soit un aspect de "Sweet lymphocytaire", soit l'hémapathie en elle-même [13].

Vignon-Penamen *et al.* ont montré que les lésions cutanées de "Sweet lympho-



Fig. 6 : Lésions papuleuses, œdémateuses, annulaires, fixes, chez un patient de 67 ans dont l'histologie est en faveur d'un "Sweet lymphocytaire".

cytaire" peuvent précéder le diagnostic de myélodysplasie de 24 à 96 mois. La numération formule sanguine peut être normale au moment de l'atteinte cutanée et le diagnostic hématologique repose donc sur le myélogramme.

● Syndrome de Wells

Décrit pour la première fois en 1976, puis individualisé en 1979, le syndrome de Wells est une entité bénigne, rare, parfois récidivante. Cliniquement, il se présente sous la forme de placards œdémateux parfois bulleux en leur centre, de lésions urticariennes étendues ou annulaires, de papulo-nodules (**fig. 7**), de plaques infiltrées et prurigineuses d'évolution centrifuge ou encore de lésions annulaires à bordure infiltrée pouvant faire évoquer un granulome annulaire.

Le diagnostic repose sur la biopsie cutanée : l'analyse histologique retrouve un œdème dermique superficiel associé à un infiltrat dermique de polynucléaires éosinophiles avec des images de flamme-mèches. De nombreux facteurs déclenchants (piqûres d'insectes, infections

POINTS FORTS

- L'urticaire chronique spontanée est une pathologie fréquente touchant environ 1 % de la population, le plus souvent des femmes, dont la prise en charge repose sur les antihistaminiques jusqu'à 4 cp/j.
- En cas d'échec des antihistaminiques à la quadruple dose, le traitement repose sur l'omalizumab, ou éventuellement sur la ciclosporine.
- En cas d'atypie à l'interrogatoire (urticaire fixe, peu prurigineuse, signes généraux, etc.) ou à l'examen clinique (livédo, pigmentation post-inflammatoire, etc.), une biopsie cutanée doit être réalisée, éventuellement complétée par un bilan biologique.
- Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont l'urticaire neutrophilique, la vascularite urticarienne, le syndrome d'activation mastocytaire, la pemphigoïde bulleuse pré-bulleuse.
- Chez l'enfant, le diagnostic différentiel est le syndrome périodique associé aux cryopyrines.



Fig. 7 : Lésion papulo-nodulaire œdémateuse et prurigineuse chez une patiente de 31 ans dont l'histologie est en faveur d'un syndrome de Wells.

virales ou parasitaires, vaccins, médicaments...) et/ou associations (hémapathies, tumeurs malignes, maladie

Revue générale

auto-immune) ont été rapportés avec le syndrome de Wells [14].

● Syndrome de Schnitzler

Le syndrome de Schnitzler [15] est une maladie rare (environ 150 cas décrits dans la littérature), auto-inflammatoire et sous-diagnostiquée de l'adulte. Elle atteint majoritairement des hommes, d'âge moyen 50 ans. Cliniquement, elle associe :

- une éruption cutanée urticarienne peu prurigineuse, fugace et migratrice ;
- une fièvre intermittente pouvant atteindre 40 °C ;
- des douleurs osseuses et/ou articulaires.

Biologiquement, il existe une IgM monoclonale sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques. L'histologie met en évidence un infiltrat neutrophilique, sans vascularite, mais avec une leucocytoclasie.

● Chez l'enfant

L'urticaire chronique existe également chez l'enfant. Les données publiées chez l'enfant sont plus rares que chez l'adulte mais des études récentes ont montré que la prévalence est la même que chez l'adulte [16]. L'urticaire est plus volontiers secondaire à une infection virale. La prise en charge thérapeutique de l'urticaire chronique de l'enfant se calque sur celle de l'adulte [1]. Le diagnostic différentiel principal chez l'enfant est le syndrome périodique associé aux cryopyrines (CAPS) qui est un groupe de maladies auto-inflammatoires caractérisées par des manifestations inflammatoires systémiques récurrentes sans argument pour une maladie auto-immune ni une pathologie infectieuse. Le CAPS comprend trois maladies sur un continuum de sévérité :

- l'urticaire familiale au froid, qui se manifeste en général dans l'enfance, et qui se caractérise par des épisodes récurrents d'éruptions cutanées urticariennes par exposition au froid, une fièvre, une

conjonctivite, une gêne abdominale et une arthromyalgie ;

- le syndrome de Muckle-Wells, qui se manifeste généralement à la naissance ou plus tard dans l'enfance, par des éruptions urticariennes récurrentes, une fièvre, des douleurs abdominales, des arthromyalgies, une amylose secondaire et/ou une surdité prématurée ;
- le syndrome CINCA caractérisé par la triade associant une arthropathie, une urticaire chronique (débutant à la naissance) et une atteinte du système nerveux central (allant d'une hypoacousie à une méningite chronique aseptique avec déficit intellectuel).

Le CAPS est causé par des mutations du gène *NLRP3* codant pour la cryopyrine, entraînant un gain de fonction de la cryopyrine et donc une sécrétion accrue d'interleukine-1 bêta, ainsi qu'une dérégulation inflammatoire [17].

BIBLIOGRAPHIE

1. Zuberbier, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 2018;73:1393-1414.
2. WINKELMANN RK, WILSON-JONES E, SMITH NP *et al.* Neutrophilic urticaria. *Acta Derm Venereol*, 1988;68:129Y133.
3. MONFORT JB, MOCUELET P, AMSLER *et al.* What is neutrophilic urticaria? *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:346-353.
4. KIEFFER C, CRIBIER B, LIPSKER D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2009;88:23-31.
5. MEHREGAN DR, HALL MJ, GIBSON LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:441-448.
6. VALENT P, AKIN C, BONADONNA P *et al.* Mast cell activation syndrome: importance of consensus criteria and call for research. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;142:1008-1010.

7. DI ZENZO G, MARAZZA G, BORRADORI L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol*, 2007;23:257-288.
8. DI ZENZO G, MARAZZA G, BORRADORI L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol*, 2007;23:257-288.
9. DELAUMENIE S, ASSIKAR S, PRUDHOMME R *et al.* Methotrexate is safe and efficient as long-term treatment for bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol*, 2019;29:217-218.
10. BEISSERT S, WERFEL T, FRIELING U *et al.* A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 2007;143:1536-1542.
11. WILLIAMS HC, WOJNAROWSKA F, KIRTSCHEG G *et al.* Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2017;389:1630-1638.
12. JAMES T, SALMAN S, STEVENSON B *et al.* IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid. *Clinical Immunology*, 2019;198:54-56.
13. VIGNON-PENNAMEN MD, JUILLARD C, RYBOJAD M *et al.* Chronic recurrent lymphocytic Sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases. *Arch Dermatol*, 2006;142:1170-1176.
14. SINNO H, LACROIX JP, LEE J *et al.* Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) : a case series and literature review. *Can J Plast Surg*, 2012;20:91-97.
15. SIMON A, ASLI B, BRAUN-FALCO M *et al.* Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*, 2013;68:562-568.
16. LEE SJ, HA EK, JEE HM *et al.* Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017;9:212-219.
17. KUEMMERLE-DESCHNER JB, OZEN S, TYRRELL PN *et al.* Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*, 2017;76:942-947.

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