

Fait clinique

Urticaire idiopathique chronique par autoanticorps, intérêt et problématique du test cutané au sérum autologue

Chronic idiopathic urticaria with autoantibodies: rational for skin tests with autologous serum

P. Dugué^{a,*}, M. Figueredo^a, A. Tarhini^a, I. Nicole^a, F. Coquard^a, Y. Garcera^b

^a Service des maladies respiratoires et allergiques, hôpital Clavary, centre hospitalier de Grasse, chemin de Clavary, 06130 Grasse, France

^b Laboratoire (2), hôpital Clavary, centre hospitalier de Grasse, chemin de Clavary, 06130 Grasse, France

Reçu le 22 décembre 2003 ; accepté le 22 janvier 2004

Disponible sur internet le 16 mars 2004

Résumé

Les urticaires chroniques sont idiopathiques lorsque aucune étiologie n'est mise en évidence. Le test au sérum autologue est positif chez ces patients dans 30 à 65 % des cas, faisant suspecter un mécanisme auto-immun. Nous décrivons une observation d'urticaire chronique idiopathique dont le test au sérum autologue est positif. L'intérêt de ce test et ses limites en clinique sont discutés. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont rappelés avec la mise en évidence d'autoanticorps auto-immuns. Il s'agit soit d'autoanticorps anti-IgE, soit d'autoanticorps dirigés contre le récepteur α de haute affinité pour les IgE, Fc ϵ RI.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Chronic urticaria is said to be idiopathic when no etiology is uncovered. The autologous serum test has been found to be positive in 30–65% of such patients, which indicates the presence of an autoimmune mechanism. We present a case of chronic idiopathic urticaria with a positive autologous serum test, and we then discuss the rational for doing the test and its limits in clinical practice, as well as the underlying pathophysiological mechanisms associated with the presence of autoimmune antibodies, either anti-IgE autoantibodies or autoantibodies directed against the high affinity IgE receptor, Fc ϵ RI.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Urticaire chronique idiopathique ; Autoanticorps ; Test au sérum autologue

Keywords : Chronic idiopathic urticaria; Autoantibodies; Autologous serum skin test

1. Introduction

L'urticaire chronique peut être classée en urticaire extrinsèque, pour une moitié environ et urticaire intrinsèque pour une autre moitié. Dans le premier groupe se retrouvent les urticaires physiques dont le facteur déclenchant est le froid, l'eau, la chaleur, la pression ou les vibrations et, d'autre part, les rares urticaires chroniques alimentaires aux additifs pour 5 % environ. Dans le deuxième groupe, qui représente près

de la moitié des urticaires chroniques, la cause ne peut être déterminée : l'urticaire est idiopathique. L'ignorance de l'étiologie et l'absence de traitement curatif conduisent à des explorations extensives inutiles. La découverte parmi les urticaires chroniques idiopathiques d'une étiologie auto-immune apporte des nouveaux éléments de compréhension.

2. Matériel et méthode

L'objectif du test au sérum autologue est de mettre en évidence la présence d'autoanticorps sériques dans le sang des malades atteints d'urticaire chronique idiopathique par

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : p.dugue@ch-grasse.fr (P. Dugué).

une injection intradermique de son propre sérum. L'apparition, 30 minutes après l'injection intradermique de son propre sérum, d'une papule est un argument en faveur de l'existence d'un facteur sérique capable de mimer la réaction urticarienne [1].

Le test est pratiqué pendant une période de poussée d'urticaire, en peau saine, afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité. Les traitements antihistaminiques et corticostéroïdes sont interrompus dans les délais recommandés par la pharmacocinétique de chaque molécule. Un millilitre de sang est prélevé sur tube sec. Après centrifugation, 0,05 ml du sérum du malade est injecté en intradermique. Toutes les manipulations sont faites de façon stérile pour le patient, en respectant les règles d'hygiène pour la protection des manipulateurs. La lecture est faite à la 30^e minute, par comparaison aux injections témoins positifs et négatifs faites simultanément. Le test est positif si le diamètre de la papule dépasse le contrôle de sérum physiologique de 1,5 mm.

3. Observation

Une patiente de 52 ans, secrétaire dans un laboratoire de chimie présente depuis deux ans de l'urticaire, étendu sur tout le corps et un angio-œdème du visage. Les poussées sont régulières, partiellement calmées par les antihistaminiques. L'examen clinique retient les caractères particuliers suivants : l'absence d'antécédents pathologiques, un important conflit professionnel non résolu depuis deux ans, avec un fort retentissement psychologique. Cliniquement, les éruptions diffuses surviennent préférentiellement à la ceinture. Il n'y a pas d'orientation clinique vers un facteur médicamenteux ou alimentaire. L'examen clinique est normal. Les tests cliniques à la pression, à l'eau, au glaçon et au chaud sont négatifs.

Les examens biologiques courants sont normaux, la numération des basophiles est de $0,02/\text{mm}^3$, les IgE totales à 14 kU/l, le dosage des autoanticorps anti-thyroglobuline et antithyropéroxydase sont positifs (anticorps anti-thyroglobuline = 48 UI/ml, normal < 40 UI/ml; anticorps antithyropéroxydase = 251 UI/ml, normal < 35 UI/ml ; laboratoire LCL (Laboratoire Claude Lévy, Ivry/Seine).

Le test au sérum autologue est nettement positif avec une papule de 8 mm et un érythème de 20 mm (Fig. 1).

4. Discussion

C'est en 1986 que Grattan découvre que l'injection intradermique de sérum autologue déclenche une réaction chez des patients atteints d'urticaire chronique [1]. Les mêmes auteurs du Saint John's Hospital de Londres ont ultérieurement défini les paramètres de ce test dans le but d'optimiser la sensibilité et la spécificité. Ils recommandent la réalisation simultanée d'un test de contrôle positif et négatif au sérum physiologique et de pratiquer l'injection dans une zone de



Fig. 1. Test au sérum autologue (TSA) et au sérum physiologique (TSP).

peau saine sans urticaire depuis 24 heures. La réponse est mesurée à 30 minutes. Une positivité est retenue si le diamètre de la papule érythémateuse est supérieur ou égal à 1,5 mm du témoin négatif. Le test, en double lecture par les auteurs de la méthode, a une sensibilité de 65 ou 71 % et une spécificité de 81 et 78 %, à partir d'une série de 155 patients avec urticaire chronique idiopathique et 74 témoins. Parmi les témoins, le test n'était positif chez aucun des 15 dermographismes, aucun des dix atopiques, un des neuf cholinergiques et un des 40 témoins sains [2]. Les différences de la double lecture, chez les inventeurs de la méthode, sont l'illustration de la difficulté d'interprétation du test cutané. Par ailleurs, la pratique du test en routine est limitée par le délicat problème de la manipulation des produits sanguins, et par la nécessaire stérilité de tout le processus de réinjection.

Selon les séries, le test au sérum autologue est positif chez les malades souffrant d'urticaire chronique idiopathique dans 30 à 65 % des cas [3,4].

Le test au sérum autologue peut être reproduit in vitro, à partir de basophiles de sujets sains, l'adjonction du sérum du malade provoque une libération d'histamine. In vitro, le sérum de 47 sur 98 malades entraîne la dégranulation de basophiles de sujets témoins, suggérant la présence d'autoanticorps susceptibles d'induire une histaminolibération [3].

Des observations anciennes avaient mis en cause les basophiles. Leur diminution avait été décrite dans les urticaires chroniques idiopathiques dès 1962. Dans l'urticaire par autoanticorps, le taux des basophiles est extrêmement faible : Sabroe en compte $5 \times 10^6 \pm 1 \text{ cell/l}$, contre $52 \times 10^6 \pm 7 \text{ cell/l}$ chez les témoins normaux et $34 \times 10^6 \pm 9 \text{ cell/l}$ chez les témoins urticariens sans autoanticorps ($p < 0,0001$). La numération des basophiles pourrait servir de test de dépistage [5].

Ainsi deux tests fonctionnels permettent la mise en évidence d'un ou plusieurs facteurs sériques capables de provoquer la dégranulation de mastocytes et de basophiles : l>IDR au sérum autologue et le test d'histaminolibération de basophiles normaux en présence du sérum de malade [6].

Les basophiles d'urticaires chroniques libèrent moins d'histamine en présence d'anti-IgE que les témoins sains.

Cependant l'histaminolibération par stimulus non immunologique, comme le 48/80, ne diffère pas dans les deux groupes. Ces observations suggèrent la présence d'un facteur circulant qui entraîne une désensibilisation des basophiles par la voie des IgE [7]. Ce facteur a été identifié comme une IgG ayant une spécificité pour la chaîne α des récepteurs à haute affinité des IGE (Fc ϵ RI α). Cet autoanticorps anti-Fc ϵ RI α serait en cause dans 25 % des urticaires chroniques idiopathiques. Il s'agit d'IgG de sous-classe 1 et 3 [6]. Une sous-population d'urticaires a un autoanticorps IgG dirigé contre l'alpha sous unité de Fc ϵ RI qui dépend du complément [8]. L'héparine inhibe la réaction in vivo et in vitro en agissant probablement à un niveau cellulaire [4].

Il a été montré que 5 % environ des malades ont des autoanticorps anti-IgE [9].

Un troisième facteur sérique est suspecté [10]. Fagiolo met en évidence un test au sérum autologue chez 12 urticariens, qui persiste après déplétion en IgE et en IgG [11]. Cette observation représente un argument en faveur d'un troisième type de facteur sérique responsable d'une histaminolibération. Ce facteur, dont la nature n'est pas encore identifiée, ne serait ni un anti-IgE, ni un anti-Fc ϵ RI α . Il pourrait s'agir d'IgE auto-immunes, comme dans le cas clinique de Bar-Sela, avec IgE antithyropéroxydase (Fig. 2) [12].

Un test cutané positif est évocateur d'une urticaire auto-immune par autoanticorps mais nécessite une confirmation par une mise en évidence in vitro d'anticorps anti-IgE ou anti-Fc ϵ RI α . Malheureusement, malgré les tentatives de différents laboratoires, aucun test Elisa satisfaisant n'a pu être développé jusqu'ici. Les dosages sont actuellement réservés aux laboratoires de recherche, soit par l'histaminolibération des basophiles de deux types de donneurs sains, les uns avec un taux d'IgE bas, les autres avec un taux d'IgE élevé. Cette méthode représente le « gold standard » selon Greaves. Le Western blot est aussi largement utilisé. Il existe une bonne concordance entre les deux méthodes pour un même sérum. Cependant, en Western blot, des faux positifs sont possibles dans les sérums de patients avec une urticaire qui n'est pas

auto-immune, mais il s'agit alors d'anticorps anti-Fc ϵ RI α non fonctionnels, qui ne sont pas histaminolibérateurs in vitro. Ces autoanticorps ne sont pas pathognomoniques de l'urticaire chronique idiopathique.

Les anti-Fc ϵ RI sont détectés au cours de certains asthmes non allergiques et dans certaines maladies auto-immunes : ils ont été reconnus dans 20 % des lupus systémiques, 36 % des dermatomyosites, 39 % des pemphigus vulgaire et 13 % des pemphigoïdes bulleuses. Ils appartiennent alors aux sous-classes IgG2 et 4 et n'entraînent pas de dégranulation des basophiles [6].

Les anti-IgE sont probablement moins spécifiques que les précédents. Ils sont présents au cours d'autres maladies allergiques comme la dermatite atopique et leur caractère fonctionnel est variable. Des IgM et IgG anti-IgE sont également mis en évidence au cours de maladies systémiques (lead, pce) [13].

Anti-Fc ϵ RI et anti-IgE ont été très récemment détectés dans un petit nombre d'urticaires chroniques non idiopathiques (alimentaires, médicamenteuses ou infectieuses) [14].

L'urticaire idiopathique chronique s'apparente aux maladies auto-immunes. Il n'est pas surprenant de trouver une association avec certains allèles HLA, connus pour être augmentés dans ces affections. Les patients souffrant d'urticaire chronique idiopathique présentent une fréquence augmentée des allèles DR4 et DQ8. L'association à DQ8 est particulièrement significative chez les patients ayant des autoanticorps antirécepteurs des IgE [15].

Une augmentation des pathologies thyroïdiennes auto-immunes a été mise en évidence. À partir d'un pool de 624 patients avec urticaire idiopathique chronique, 14 % patients avaient des stigmates de thyroïdite auto-immune, alors que l'incidence moyenne dans une population qui n'est pas sélectionnée est deux fois moindre, $p < 0,01$ [16].

L'urticaire avec autoanticorps est cliniquement plus sévère par le nombre des papules et l'intensité du prurit, il résiste plus souvent aux antihistaminiques [17]. La fréquence des angio-œdèmes n'est pas différente pour les uns, augmentée pour d'autres. Le taux des IgE sériques est comparable aux urticaires sans autoanticorps. Les biopsies cutanées montrent le même type de réaction inflammatoire, avec un léger excès d'éosinophiles dégranulés à la 12^e heure, l'immunofluorescence n'a pas de spécificité [18].

La découverte de mécanismes auto-immuns et la fréquente résistance aux antihistaminiques ont conduit à des essais thérapeutiques qui restent au stade de la recherche. Paradoxalement, la corticothérapie générale n'a pas été évaluée dans le cadre d'urticaire chronique auto-immun. L'analyse systématique des données de la littérature effectuée à l'occasion de la conférence du consensus française de la prise en charge de l'urticaire chronique, relève une seule étude en double insu contre placebo. Elle concerne les urticaires chroniques et pas spécifiquement les urticaires auto-immunes. Dix sept des 19 patients étaient améliorés par 32 mg/jour de méthyl-prednisolone pendant sept jours. L'opinion des experts évolue avec le temps et les recomman-

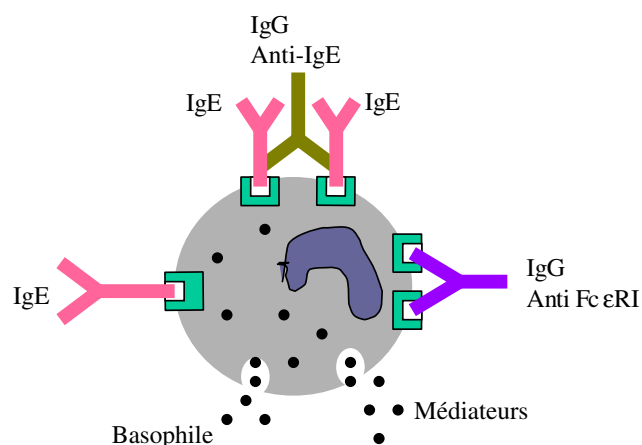


Fig. 2. Autoanticorps fonctionnels de l'urticaire chronique idiopathique ; l'autoanticorps IgG anti-IgE forme un pont entre deux IgE, l'autoanticorps IgG anti-Fc ϵ RI forme un pont entre les chaînes α de deux Fc ϵ RI adjacents.

dations en réduisent les indications. Par exemple, Greaves qui recommandait en 1993 un traitement de 30 mg/jour pendant trois semaines [19], réduit la durée à dix jours en 2000, et le réserve aux circonstances professionnelles ou sociales particulières ou exceptionnelles [13]. Compte tenu des effets secondaires, l'ensemble des auteurs s'accordent à dire que les corticoïdes ne doivent pas être utilisés au long cours dans ce cadre.

Divers traitements immunosuppresseurs ont été proposés au cours des urticaires de mécanisme auto-immun, après échec des antihistaminiques et lorsque la maladie entraîne des conséquences invalidantes, sociales, professionnelles ou personnelles. Il s'agit d'échanges plasmatiques, d'immunoglobulines intraveineuses, de ciclosporine, d'extraits thyroïdiens avec des résultats mitigés et des risques d'effets latéraux non négligeables [13].

Remerciements

Nous sommes redevables aux infirmières de l'unité d'allergologie, Mmes Paule Fernandez, Joelle Hocquet et Manu Folco, pour la pratique des tests allergologiques et des tests au sérum autologue.

Références

- [1] Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583–90.
- [2] Sabroe RA, Grattan CH, Francis DM, Barr RM, Kobza-Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446–52.
- [3] Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001–6.
- [4] Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miodonne A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105–10.
- [5] Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Anti-FcεRI auto antibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:651–8.
- [6] Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Eng J Med* 1993;328:1599–604.
- [7] Greaves MW, Plummer VM, McLaughan P, Stanworth DR. Serum and cell-binding IgE in chronic urticaria. *Clin Allergy* 1974;4:265–71.
- [8] Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1056–62.
- [9] Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21:695–704.
- [10] Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461–5.
- [11] Fagiolo U, Krichek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effect of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:567–72.
- [12] Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1216–7.
- [13] Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664–72.
- [14] Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Stingl G. Anti-FcεRIα serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy* 2000;55:951–4.
- [15] O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in auto-immune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101–6.
- [16] Leznoff A, Sussman G L. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66–71.
- [17] Sabroe RA, Fiebirger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CI, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with severity of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492–9.
- [18] Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patient with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:484–93.
- [19] Greaves MV. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767–72.