

PATHOGÉNIE DE L'URTICAIRE CHRONIQUE

Par

Pierre TÉMIME

avec la collaboration de J.-J. PAPY, Y. PRIVAT et M^{me} M. PAPY-TÉMIME

(Marseille)

La pathogénie de l'urticaire chronique constitue un problème difficile, complexe ; elle soulève des hypothèses nombreuses et fait ressortir des intrications physiopathologiques fréquentes. A son propos, les américains disent « vexing problem » car, comme l'écrit CALNAN, tous les mécanismes pathogéniques ont été invoqués pour l'expliquer : infections, traumatismes physiques et psychiques, désordres métaboliques, enzymatiques, ou endocriniens, allergie et même auto-immunité.

Quelques définitions élémentaires sont indispensables. Elles peuvent apparaître comme des « vérités premières » !

Définition de « pathogénie » :

C'est la recherche et l'explication des mécanismes par lesquels les causes morbides, connues ou inconnues, agissent sur l'organisme pour le rendre malade et en ce qui nous concerne : urticarien.

Définition de l'urticaire :

L'urticaire est une éruption papuleuse et prurigineuse ; c'est la manifestation cutanée d'une perturbation circulatoire fonctionnelle, généralement aiguë, soudaine et réversible, des vaisseaux d'une zone limitée du derme superficiel, consécutive à l'intervention d'une substance vaso-active ou médiateur chimique neuro-vasculaire, le plus connu étant l'histamine. La papule d'urticaire débute par une dilatation des veinules et des capillaires : c'est l'érythème fugace observé avant la constitution de la papule. Concomitamment, une augmentation de la perméabilité vasculaire déclenche de l'exosérose : cet œdème dermique forme la papule et comprime les parois des vaisseaux, d'où la blancheur de la zone centrale de la papule et une augmentation de la pression hydrostatique responsable de l'accroissement de la transsudation sérique.

Enfin, une vaso-dilatation artériolaire de voisinage, d'origine nerveuse réflexe conditionne l'aréole érythémateuse secondaire (réflexe d'axone de LEWIS ou diencéphalique de COOPER). Nous en discuterons plus loin.

Définition de l'urticaire chronique :

On dit, habituellement et arbitrairement, qu'une urticaire est chronique quand la durée de l'éruption ou quand les récides se produisent pendant plus de trois semaines pour les uns, seize semaines pour les autres.

De nos jours, qui dit urticaire chronique doit éliminer d'autres types éruptifs qui sont cliniquement et étiologiquement bien définis et relativement faciles à reconnaître : *urticaire factice ou provoquée (dermographisme)*, *urticaire par agents physiques (soleil, chaleur, froid et pression)*, et même, *urticaire cholinergique*, alors que son évolution est chronique aussi et que les intrications acétylcholine et médiateur chimique type H sont soulevées fréquemment dans sa pathogénie. L'œdème angioneurotique héréditaire est également exclu du cadre des urticaires chroniques (U. C.).

Par ailleurs, l'absence plus ou moins totale d'effets des antihistaminiques sur la majorité des cas de ce type d'urticaire est une caractéristique reconnue dans la plupart des publications.

En effet, de nos jours, on admet que l'histamine joue un rôle dans l'urticaire aiguë et dans l'urticaire provoquée. Par contre, à l'origine des formes cholinergiques et, surtout, des formes chroniques qui vont nous occuper spécialement, d'autres médiateurs vaso-actifs semblent responsables, car, même si l'histamine est intervenue au stade initial, son activité est suffisamment brève pour qu'on ne puisse concevoir son rôle dans l'U.C.

Selon WINKELMANN, toute urticaire chronique commencerait par une urticaire aiguë qui pourrait avoir une origine allergique, mais l'urticaire qui lui fait suite peut être ou non de mécanisme allergique. C'est aussi l'avis de CHAMPION (1969) pour qui l'allergie ne constitue pas un facteur déterminant de l'urticaire chronique.

Il se peut que des stimuli, répétés et variés, non spécifiques, ou encore qu'une perturbation des rapports enzymes-médiateurs chimiques provoquent la chronicité ou les récides de l'éruption. L'urticaire chronique pourrait devoir sa pérennité à des *facteurs de relais* (MILLER). Nous verrons la place importante qui est occupée actuellement par des *peptides vaso-actives* dans le maintien des réactions vasculaires de l'urticaire chronique.

L'étude de la pathogénie de l'urticaire chronique demande ainsi à considérer :

- *Les substances vaso-actives provoquant la perturbation vasculaire :*
 - médiateurs chimiques,
 - substances inflammatoires.
- *Le mode d'action de ces substances au niveau des petits vaisseaux de la peau provoquant :*
 - augmentation de la perméabilité vasculaire,
 - réflexe d'axone,
- *Le mécanisme du prurit.*
- *Le rôle des manifestations pathologiques rencontrés au cours des urticaires chroniques, c'est-à-dire la responsabilité des « causes morbides », parfois associées.*
- *Le rôle des facteurs psychogènes ou neuro-psychiques.*

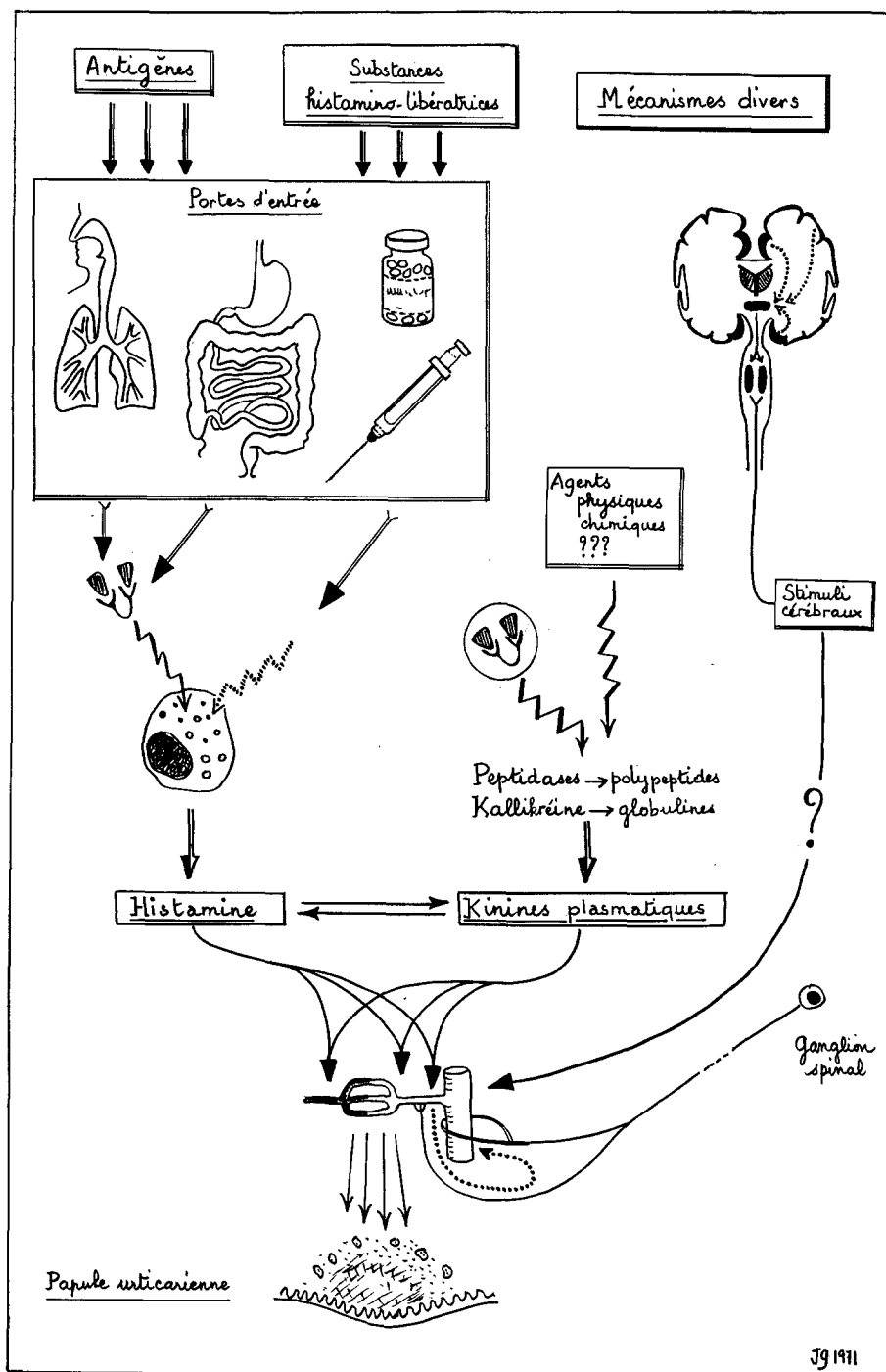


Fig. 1. — Schématisation de la pathogénie de l'urticaire.

LES SUBSTANCES VASO-ACTIVES

L'intervention de ces substances provoque essentiellement *une augmentation de la perméabilité vasculaire* et secondairement une vaso-dilatation artériolaire. Parmi ces substances, l'histamine occupe toujours un bon rang mais il en existe d'autres auxquelles on donne encore plus d'importance dans l'urticaire chronique : kinines (bradykinine, kallikréine), sérotonine, acétylcholine, fibrinolysines, catécholamines, voire prostaglandines...

LES DIFFÉRENTES SUBSTANCES INCRIMINÉES.

1) *L'histamine.*

Formation.

Elle a probablement lieu à la surface des mastocytes dans le voisinage des petits vaisseaux, mais son mécanisme n'est pas univoque.

On admet actuellement deux *mécanismes* de formation histaminique.

a) *Mécanisme allergique :*

L'urticaire est le dernier maillon de la chaîne : antigène (Ag) — anticorps (Ac) — papule par vaso-dilatation (DALE). L'Ag circulant réagit avec l'Ac de surface d'une cellule porteuse de « granules » inactifs de médiateur ; l'intervention d'un processus enzymatique (histidine-décarboxylase par exemple) libère la substance H de ses attaches chimiques (peut-être avec l'héparine ou un autre polysaccharide), il y a ensuite diffusion du médiateur sous forme active dans les humeurs.

Autre théorie (DRAGSTEDT) : la réaction antigène-anticorps histamino-libératrice doit commencer par l'activation d'une protéase ; cette enzyme protéolytique délie l'histamine de ses liens protéiniques tissulaires.

b) *Mécanisme histamino-libérateur non allergique :*

Certains agents ou facteurs peuvent libérer l'histamine des mastocytes avec ou sans intervention enzymatique en rompant la liaison complexe où figure l'histamine inactive et ainsi la libérer : le processus d'histamino-libération par « dégranulation » probable des mastocytes tissulaires ou des basophiles circulants est encore hypothétique : action enzymatique de protéases, estérases, lécithinases ; blocage d'un inhibiteur normalement présent pour prévenir la lyse de la membrane phospholipidique des granules ou de la cellule ; déplacement compétitif de l'histamine de sa fixation sur l'héparine ou un peptide. Comme l'écrit CALNAN, toutes les hypothèses comportent des arguments pour et contre leur fiabilité.

C'est ainsi que l'histamine peut être libérée par des toxines, des venins, des enzymes protéolytiques qui se rencontrent dans des tissus animaux ou végétaux. On pourrait aussi expliquer de cette façon quelques *urticaire chroniques alimentaires* : après digestion enzymatique d'un certain nombre d'aliments, des *polypeptides* sont formés qui sont de puissants histamino-libérateurs (PATON, 1956, SHACTER, 1956, cités par CALNAN). Signalons, en passant que les fraises et les fruits citrins, si souvent accusés de causer une crise d'urticaire aiguë, contiendraient de puissantes substances histamino-libératrices (BEALL).

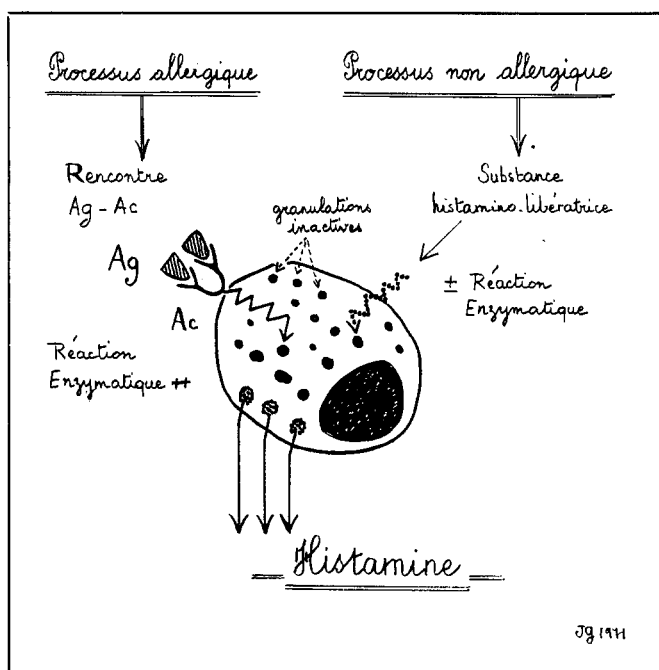


FIG. 2. — Libération de l'histamine à partir de mastocytes.

Peuvent encore libérer de l'histamine :

- la thiamine parentérale (JAROS) (PATON), l'atropine, la quinine, la pilocarpine, le curare, la stilbamidine, l'Apréssoline et la Priscoline (WINKELMANN) ;
- des substances de poids moléculaire élevé, comme certaines protéines, le dextran, le polyvinylpyrrolidone ;
- des surfactants, comme les sels biliaires, la lysolécithine... ;
- des drogues comme la polymyxine, le composé 48/80, la morphine, des alcaloïdes de l'opium (codéine).

L'aspirine, grand pourvoyeur d'U.C. peut servir d'exemple à cette double formation de l'histamine : en effet, elle peut, en tant qu'haptène, déclencher un processus immuno-allergique ; elle peut aussi être histamino-libératrice, comme en témoigne l'observation d'HAMRIN, cité par CALNAN, d'une réaction dramatique à l'aspirine chez un malade atteint d'urticaire pigmentaire (« flush », vomissement, collapsus...).

Régulation de l'histamino-libération par les éosinophiles.

On sait que la libération d'histamine dans un tissu provoque une éosinophilie locale. Plusieurs travaux expérimentaux sont en faveur du rôle inhibiteur des éosinophiles sur deux des effets de l'histamine : l'œdème tissulaire et l'action sur les fibres musculaires lisses. Les éosinophiles détacheraient l'histamine qui a un chimiotactisme pour ces cellules (ARCHER).

2) Les kinines.

Les kallikréines.

Une substance réduisant la pression sanguine a été mise en évidence dans les urines, il y a 40 ans, par FREY et coll. Cette substance a été dénommée kallikréine, parce qu'elle semblait aux auteurs d'origine pancréatique.

Actuellement, on sait que la kallikréine est une enzyme qui appartient à un groupe de peptidases qui est capable de libérer des peptides vaso-actives ou kinines à partir d'alpha-2-globulines plasmatiques.

Les kallikréines ont été trouvées dans le pancréas, les parois intestinales, les glandes salivaires, la salive, la sueur, le L.C.R., le plasma, les urines. Elles s'y trouvent habituellement sous une forme inactive (kallikréinogènes ou prékallikréines), mais elles peuvent être activées par un certain nombre de facteurs parmi lesquels la dilution du plasma est le plus important. In vivo, il est possible que le plasma extravasé soit un important facteur d'activation de la kallikréine. Dans la peau humaine, les kinines libérées par les kallikréines donnent lieu à une augmentation de la perméabilité capillaire, à une vaso-dilatation, à de la douleur et à une migration leucocytaire.

Par ailleurs, on le sait, on utilise en thérapeutique l'action vaso-dilatatrice de la kallikréine, connue sous l'appellation de kalléone.

On considère donc aujourd'hui les kinines ou plasma-kinines comme des médiateurs des réactions inflammatoires.

La mieux étudiée et la plus représentative de toutes les kinines est la bradykinine (ROCHA E SILVA, 1949), synthétisée depuis 1960 (BOISSONNAS). Pour certains, la bradykinine peut provoquer un réflexe d'axone ; pour d'autres, elle a des effets directs sur les vaisseaux.

De plus, en 1962, LANDERMAN et coll. découvrirent dans le plasma des malades atteints d'œdème angioneurotique héréditaire une baisse du taux de l'inhibiteur de la kallikréine.

En 1969, JUHLIN et MICHAELSON ont montré que les malades atteints d'urticaire chronique témoignaient d'une augmentation de la sensibilité à la kallikréine, sous forme d'une réaction locale survenant 5 à 12 heures après injection intradermique de cette substance. Les réponses immédiates aux I.I.D. d'histamine et de bradykinine sont le plus souvent normales, mais, dans 30 p. cent des cas, sont suivies 3 à 6 heures après d'une réaction œdémateuse semblable à celle provoquée par la kallikréine. Il semble donc que les réactions lentes comportent deux temps : l'intervention de l'histamine et/ou de la bradykinine détermine d'abord une fuite plasmatique qui favorise secondairement la formation de kallikréine. Toutes les réactions anormales disparaissent après injection intraveineuse d'un inhibiteur des protéinases, parmi lesquelles figure la kallikréine (Trasylol, Zymofren).

D'autres réactions lentes ont été observées chez ces patients avec des allergènes communs.

Enfin, ce type spécial de réactions permettrait d'expliquer les curieux gonflements œdémateux apparaissant 2 à 5 heures après une ponction veineuse chez les urticariens chroniques.

Aussi, les recherches actuelles sont-elles très poussées sur le rôle des perturbations du système kallikréine-kinines dans les urticaires chroniques, étant donné que celui de l'histamine y est réduit en tant que médiateur prédominant ou unique.

Notion très curieuse, la réactivité anormale à la kallikréine peut persister longtemps, même pendant les périodes de rémission de l'urticaire chronique.

Rapports entre histamine, kallikréine et autres kinines.

Il semble exister des rapports intimes et peut-être croisés entre histamine et plasma-kinines. L'histamine et les histamino-libérateurs augmentent la kininogénèse (EDERY et LEWIS, 1963). Le dermatographe produit par le Trafuril serait dû à la formation de kinine (WINKELMANN).

La bradykinine libère de l'histamine dans la peau humaine (ZACHARIAE, 1969). Mais le mécanisme de ces rapports n'est pas clairement élucidé.

Il a été suggéré que des médiateurs primaires comme l'histamine n'activent pas directement la kallikréine plasmatique, mais, augmentant la perméabilité vasculaire, ils permettent au plasma de rencontrer dans les espaces extravasculaires les conditions requises pour l'activation du précurseur de cette kinine. En effet, la peau contient des enzymes pouvant produire des kinines.

Rapports entre les divers facteurs physiopathologiques et le système kallikréine-kinine.

La cause de la réactivité anormale à la kallikréine est inconnue. Une défaillance des inhibiteurs de la formation de la kinine est possible. Quelques-uns de ces inhibiteurs inhibent aussi d'autres systèmes comme celui de la plasmine ou du complément. Il est aussi possible que les inhibiteurs soient influencés par d'autres types de réactions telles que le facteur de Hageman (facteur XII de la coagulation) ou encore l'augmentation de l'activité fibrinolytique, comme cela a été dit, à propos de l'œdème angioneurotique héréditaire, par EISEN (1969).

Une constatation surprenante a été faite, c'est la plus grande et significative fréquence de la sensibilité à la kallikréine chez les patients à groupe sanguin A que chez ceux du groupe O. D'où l'hypothèse de l'existence d'une prédisposition génétique à certains désordres liée à certains groupes sanguins (MICHAELSON).

3) *La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine.*

La sérotonine, amine vaso-active qui augmente la perméabilité capillaire, a été fréquemment citée comme élément pathogénique de l'urticaire et cela, d'autant plus que les mastocytes, fortement concernés dans le mécanisme de l'urticaire, en contiennent. Mais il semble que seuls les mastocytes de plusieurs espèces animales en soient pourvus et non ceux de l'homme qui ne présenteraient que de l'histamine et de l'héparine.

4) *L'acétylcholine.*

Elle pourrait intervenir, en dehors des urticaires cholinergiques, dans les urticaires neuro-psychiques : nous aurons à en discuter.

5) *L.A.T.P.*

Elle est citée par ROCHA E SILVA (1957) comme substance vaso-dilatatrice, qui pourrait aussi expliquer les faits paraissant incompréhensibles avec l'acétylcholine ou l'histamine. Nous retrouverons aussi cette substance dans les urticaires psychogènes.

6) Récemment, les auteurs suédois JUHLIN et MICHAELSON ont même soulevé la possibilité du rôle pathogénique des *prostaglandines*, ces acides gras cycliques, insaturés et oxygénés, doués de caractère hormonal et de puissantes propriétés vaso-actives et broncho-actives, parfois opposés (rôle dans l'asthme), qui sont présents dans presque tous les tissus, y compris dans ceux du système nerveux central. Dans l'éventail supposé très large des activités biologiques des prostaglandines figure celle de transmetteur chimique. Chez les patients atteints d'urticaire chronique, l'injection I.D. de prostaglandine E détermine une vaso-dilatation avec œdème durant plusieurs heures, alors que chez les sujets normaux la réponse est seulement érythémateuse et douloureuse.

La question est posée du rôle direct de cette substance ou de son rôle indirect : formation de kinine, action compétitive avec les catécholamines. A propos de ces dernières substances, signalons le travail d'OLIVEIRA et ROTSCHILD (1968) qui avance que les *catécholamines* provoquent la dégranulation des mastocytes du rat. Cette dégranulation libérerait des amines vaso-motrices (histamine et sérotonine), de même qu'elle activerait la formation de kinines.

MODE D'ACTION DES SUBSTANCES VASO-ACTIVES

AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ VASCULAIRE.

Ces différents médiateurs chimiques semblent ne pas être capables d'agir directement sur les capillaires, simples tubes vasculaires sans tonus vaso-moteur propre. Ces substances vaso-dilatatrices ne peuvent agir que sur les *sphincters pré-capillaires*, la métartériole, l'artériole, le canal préférentiel et la veinule qui comportent des fibres musculaires lisses. Les sphincters pré-capillaires, inversement, sont les récepteurs des antihistaminiques. Soulignons le rôle important accordé actuellement aux *veinules post-capillaires* qui est peut-être plus important que celui des capillaires ; les premières altérations inflammatoires atteignent les veinules plutôt que les vrais capillaires. Aussi apparaît-il préférable de dire que ce sont les « petits vaisseaux de la peau », terme réunissant capillaires et veinules, qui interviennent dans les processus inflammatoires, parmi lesquels ceux de l'urticaire chronique.

Toutefois, histamine, sérotonine et autres substances paraissent capables d'augmenter directement la *perméabilité de la paroi des petits vaisseaux de la peau*, d'où la fuite sérique dans le tissu conjonctif périvasculaire.

On sait que la paroi des capillaires est normalement perméable à l'eau et aux électrolytes, mais ne se laisse traverser ni par les protéines, ni par les cellules sanguines.

La microscopie électronique a permis une mise au point de l'ultrastructure des

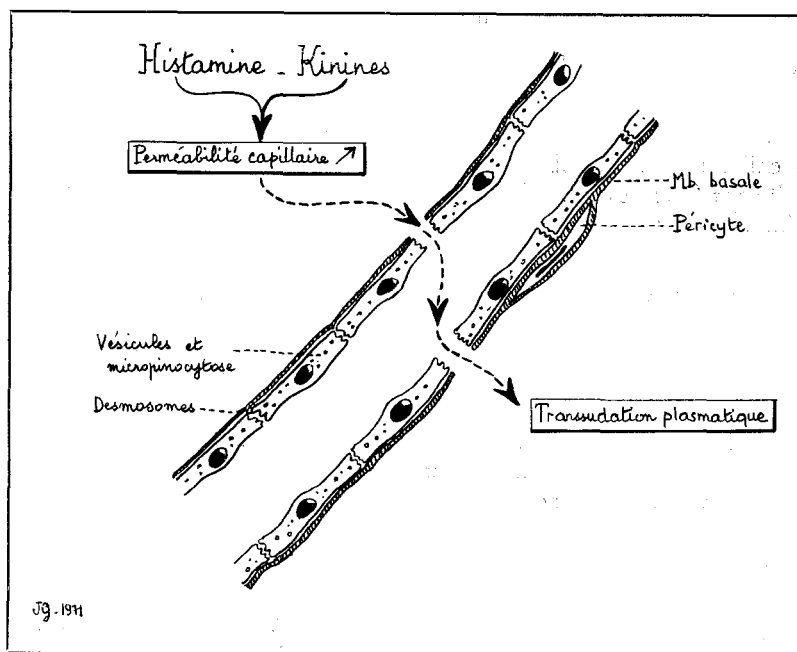


FIG. 3. — Mécanisme de l'augmentation de la perméabilité capillaire.

capillaires (MAJNO et PALADE, 1961), (WHITE et CLAWSON, 1967), (MAJNO et LEVENTHAL, 1967) mais n'a pas pour autant clarifié le problème de la perméabilité :

- action directe de l'histamine sur la paroi capillaire (DALE et LEWIS) ;
- action semblable de l'histamine, de la sérotonine, de la bradykinine qui provoquent la formation de pores entre les cellules de la couche endothéliale, spécialement des veinules ; rappelons que ces jonctions intercellulaires comportent des microvillosités faites de desmosomes plus ou moins rapprochés et chevauchant les uns sur les autres ;

- rôle de l'augmentation de la pression intracapillaire à la suite de l'action d'une substance H sur les sphincters pré-capillaires qui détermine une vaso-dilatation artériolaire, qui détermine un gonflement des cellules endothéliales ou des mastocytes environnants, d'où fuite des liquides et formation d'œdème (pour mémoire rappelons que les péricytes ont été rapprochés des mastocytes), la distension secondaire des tubes capillaires détermine un agrandissement des espaces cimentés intercellulaires endothéliaux, d'où l'augmentation de la perméabilité capillaire. Un capillaire dilaté est ipso facto perméable (PONDER) ;

- contraction des cellules endothéliales favorisant la formation de failles dans la paroi capillaire, sous l'action de la sérotonine, de l'histamine et de la bradykinine (ZWEIFACH, 1964) ;

- altération de la membrane basale, sorte de gel, dont les fonctions filtrantes sont mal connues, car la question se pose de son appartenance au collagène ou de

sa composition en mucopolysaccharides (FLOREY, 1966) ou de ses constituants fibreux sous différentes formes de polymérisation : ciment fibreux de COPLEY (1965) ;

— rôle supposé des vésicules de micropinocytose présentes dans le cytoplasme des cellules endothéliales, sous l'influence des médiateurs chimiques (histamine ?) ;

— enfin, un film de fibrine endothéliale ne joue-t-il pas dans le maintien de l'intégrité pariétale des capillaires, et cela d'autant plus qu'il serait le siège d'anticorps immunofluorescents (COPLEY, 1961) ?

LE RÉFLEXE D'AXONE VASO-DILATATEUR.

On sait que pendant très longtemps à l'origine de l'urticaire, le dogme de l'intervention de l'histamine a régné par comparaison avec la célèbre triade de LEWIS (1927) obtenue à la suite de l'injection d'histamine.

Ainsi, depuis les travaux fondamentaux de BAYLISS LEWIS, pour certains auteurs, dont PARROT, un seul médiateur, l'histamine, aurait une double action vasculaire et nerveuse et provoquerait le réflexe d'axone vaso-dilatateur.

Mais pour d'autres, l'histamine à elle seule ne peut provoquer le dit réflexe, il faut aussi l'intervention de l'acétylcholine.

Cette double action synergique, histaminergique et cholinergique, est considérée d'une façon variable, voire opposée ; pour les uns, l'acétylcholine libérée au niveau des terminaisons des nerfs vaso-moteurs déclencherait l'apparition d'histamine (GRANT, PEARSON et COMEAU) ; pour les autres, la perméabilité capillaire augmentée par l'histamine permettrait à l'acétylcholine d'atteindre les terminaisons nerveuses périvasculaires (FELDBERG). L'intervention d'autres médiateurs tels que la bradykinine a aussi été avancée à l'origine du réflexe d'axone.

Aussi pour un grand nombre d'auteurs, il faut encore d'autres investigations pour trouver la véritable substance neuro-humorale responsable de ce réflexe vaso-dilatateur.

MÉCANISME DU PRURIT

Sans vouloir trop entrer dans cette question, ce qui nous entraînerait très loin, l'explication du prurit dans l'urticaire chronique est bien difficile.

Si le rôle prurigène de l'histamine est bien établi, celui des autres médiateurs chimiques l'est beaucoup moins : il est souvent question d'enzymes endogènes, de protéases ou de peptidases de type papaïne qui auraient le pouvoir de provoquer du prurit. Jouent-elles dans le prurit de l'urticaire chronique ?

INCIDENCE ET INFLUENCE DES CAUSES MORBIDES PARFOIS RENCONTRÉES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'URTICAIRE CHRONIQUE

La plupart des auteurs, qui ont une grande expérience des urticaires chroniques portant sur plusieurs centaines de cas, conviennent modestement qu'ils sont dans

l'incapacité de déceler une origine à un grand nombre de leurs cas ; par exemple, pour CHAMPION : sur 554 cas, 438 ont des causes non reconnues (± 80 p. cent). Seul WERNSDORFER arrive à mettre en évidence, dans 91 p. cent de ses 150 cas, des associations pathologiques auxquelles il attribue un rôle variable.

Une autre notion générale apparaît souvent : c'est celle de l'*intrication possible* de plusieurs facteurs étiologiques, les uns principaux, les autres accessoires. L'urticaire chronique serait en quelque sorte perpétuée par certains facteurs au-delà de la cause déclenchante initiale et cela même après la cessation ou l'éradication de cette cause quand elle est trouvée.

Il convient donc de rechercher patiemment pour les supprimer, si faire se peut, toutes les causes possibles : manifestations pathologiques, sensibilité à des apports exogènes, même « clandestins ou camouflés » : médicamenteux, alimentaires, substances inhalées, capables d'entretenir la chronicité de l'urticaire.

Enfin, il faudra tenir compte des *urticaire chroniques neuro-psychogènes ou « nerveuses »*.

Mais ces rencontres pathologiques sont-elles pour autant des causes de l'urticaire chronique ? Si elles jouent comme telles, sont-elles des stimuli spécifiques ou non, principaux ou accessoires ? Sont-elles des facteurs primaires de provocation ou des facteurs secondaires d'entretien ou de relais ? Comment interviennent-elles dans la formation des substances vaso-actives ? Ces questions ne comportent pas toutes des réponses ; elles sont indiscrettes dans l'état actuel de nos connaissances.

Envisageons, successivement et rapidement, la plupart des causes d'urticaire chronique sous l'angle de leur mécanisme d'intervention, quand cela est possible, mais souvent théorique.

Les affections digestives sont rencontrées avec une fréquence variable suivant les enquêtes :

— affections des voies biliaires (cholécystites, cholécystectomies...) en particulier chez les femmes de la quarantaine,

— affections gastro-intestinales diverses : le rôle des hémorroïdes a même été cité (WALDBOTT).

Les explications pathogéniques proposées ont été les suivantes : les sels biliaires ont une activité histamino-libératrice ; la muqueuse des voies biliaires, de la vésicule et de l'intestin peut être le siège d'un processus urticarien ; la muqueuse intestinale contient du kallikréinogène, mais en moindre quantité que le pancréas.

Des infections diverses sont à rechercher : leur rôle de « focal sepsis » semble toujours considéré avec tout ce que cela comporte de théorique. Un exemple : celui des foyers dentaires : dans un travail très fouillé, RESCH et EVANS trouvent chez 100 patients de nombreuses affections dentaires concomitantes. Après traitement de 17 d'entre eux, 3 seulement sont débarrassés de leur urticaire chronique.

On recherchera, cependant, aussi :

— des foyers d'infection des voies respiratoires (sinusite, bronchite), des amygdales, des voies urinaires, de l'appareil génital ;

— des foyers cutanés représentés par des dermatoses plus ou moins infectées ou infestées de fungi, constituent 19 p. cent des rencontres morbides dans le travail de

WERNSDORFER. Un cas unique de SHELLEY présentait une dermatomycose et une sensibilisation aux moisissures ; il guérit de son urticaire chronique après traitement antifongique ;

— les substances inhalées sont à étudier du fait de leur fréquente action allergisante : pollens, moisissures, poils et squames d'animaux.

Facteurs alimentaires :

Leur rôle est diversement apprécié surtout dans l'urticaire chronique.

Nous avons déjà parlé de l'*histamino-libération*, non allergique, déterminée par certains aliments, qui, après digestion enzymatique, donnent naissance à des polypeptides, histamino-libérateurs ou kinino-précurseurs. L'intervention d'un tel mécanisme pourrait concerner le poisson, les fraises, les rutacées (citrons, oranges...) et même l'albumine de l'œuf (WINKELMANN).

Reste évidemment le rôle allergisant de nombreuses autres substances alimentaires transformées dans le tube digestif.

Facteurs médicamenteux :

Nous avons déjà discuté le rôle des médicaments histamino-libérateurs : d'autres drogues pourraient être antigéniques en elles-mêmes ou constituer un haptène qui irait s'unir avec des protéines modifiées pour former un antigène complet : pénicilline, sulfamides, enzymes (parmi lesquelles l'alphachymotrypsine), l'insuline, les extraits de foie, les sérums et vaccins... mais si ces remèdes sont supprimés ou arrêtés, comment expliquer l'urticaire chronique qui leur fait suite ? Aussi faut-il penser aux médicaments « clandestins ou camouflés » : la pénicilline, contaminant plusieurs produits alimentaires, surtout les produits laitiers ; les drogues « oubliées » par le patient ; l'aspirine, prise sous un nom de marque ; la phénolphthaléine camouflée dans plus de 20 laxatifs...

D'autres, enfin, pourraient être urticariogènes selon un processus inconnu.

Pour certains auteurs, les salicylates, en particulier, si souvent concernés dans l'urticaire, agissent suivant un mécanisme encore mystérieux (BEALL). L'aspirine est le médicament le plus souvent inculqué dans 1/3 des cas des nombreux auteurs, soit à l'origine d'une urticaire chronique, soit comme facteur d'aggravation. Mais, fait très curieux, des patients ont pu reprendre impunément de l'aspirine durant des périodes libres d'urticaire.

L'atopie apparaît aussi comme un facteur constitutionnel à ne pas négliger. L'incidence d'une histoire atopique familiale ou personnelle a pu être retrouvée dans environ 30 p. cent des cas d'urticaires chroniques, suivant les auteurs. L'IgE a été trouvée à des taux normaux ou abaissés chez 17 malades atteints d'urticaire chronique, mais augmentés chez ceux associant asthme-eczéma et urticaire chronique (MICHAELSON). Aussi, pour ce dernier auteur, l'urticaire chronique n'a pas de rapports avec l'atopie.

Une histoire familiale d'urticaire chronique peut également être notée et on a avancé la possibilité de l'absence congénitale d'un inhibiteur, comme dans l'œdème angioneurotique héréditaire, ou d'une sensibilité au froid avec ou sans cryoglobulinémie.

On n'oubliera pas la possibilité du rôle des troubles hormonaux : dysthyroïdies : vaso-dilatation des basedowiens : *allergie endogène aux hormones génitales féminines* ou phénomènes congestifs vaso-dilatateurs, discutés à l'origine de certaines urticaires pré-menstruelles.

Certains troubles métaboliques du diabète, de la goutte, peuvent être urticario-gènes, mais d'explication pathogénique difficile.

Des urticaires chroniques ont été signalées dans les néoplasies (urticaire para-néoplasique), des hémopathies (leucémies, maladie de Hodgkin), des hématomes, des collagénoses (lupus érythémateux aigu disséminé, dermatomyosites). A propos du rôle de ces affections, on a émis des hypothèses pathogéniques : libération d'enzymes protéolytiques à partir des tissus lésés ou détruits (cathepsine) ; réponses auto-immunes à des tissus altérés devenus anto-antigéniques.

Enfin, il n'est pas jusqu'au rôle des piqûres d'insectes qu'il faudrait envisager. On sait que cette intervention exogène parasitaire a été avancée dans le prurigo strophulus qui, pour les auteurs anglo-saxons, est une urticaire papuleuse par hypersensibilité aux piqûres d'insectes, visibles ou infra-visibles.

LES URTICAIRES CHRONIQUES « NERVEUSES »

La part et la distribution de la responsabilité accordée aux facteurs neuro-psychiques dans l'urticaire chronique est extrêmement variable suivant les auteurs : 35 p. cent des 150 malades de WERNSDORFER présentaient des troubles neurologiques ; 10 p. cent des cas de MILLER pouvaient avoir une urticaire chronique psychogène ; 11,5 p. cent de vraisemblables + 24 p. cent de possibles facteurs psychogéniques sur les 554 cas d'urticaires chroniques de CHAMPION ; 77 p. cent des malades de MICHAELSON accusaient une augmentation de leur tension mentale, de la fatigue ou une sorte de dépression nerveuse devant les événements quotidiens. Mais 2 seulement parmi les 33 malades ont eu besoin d'un traitement neuro-psychiatrique.

Les exemples types sont généralement émotionnels : urticaire chronique après impression de grande responsabilité, « trac des examens », même du permis de conduire, « brouilles conjugales »...

GRAHAM et WOLF (1950) ont étudié des relations entre les phénomènes de vaso-dilatation post-émotionnelle et les urticaires chroniques. Pour ces auteurs, il n'est pas nécessaire de rechercher un autre mécanisme que la dilatation des artérioles et des petits vaisseaux de la peau, qu'ils comparent à celle provoquée par le traumatisme du tégument, les malades ayant une urticaire chronique neuro-psychique présentent également du dermographisme. Nous avons vu que l'augmentation de la pression intracapillaire pouvait provoquer l'exsudation dans le derme.

La pathogénie des urticaires psychiques demeure encore conjecturale ; elle donne lieu bien souvent à des considérations, à des discussions plus dialectiques que scientifiques, à notre avis. Toutefois les études neurobiologiques montrent que, sous l'influence de perturbations psychiques, des médiateurs chimiques sont libérés. C'est ainsi que dans les émotions, l'excrétion urinaire des catécholamines est nettement augmentée. On pourrait aussi penser que les catécholamines agissant spéci-

fiquement sur les bêta-récepteurs des artéριοles cutanées, puissent être à l'origine d'une vaso-dilatation. Le rôle de l'acétylcholine est discutable, celui de la sérotonine et des prostaglandines n'est pas à exclure.

L'hypothalamus déclenche la sécrétion des médiateurs après mise en bande des structures corticales ou rhinencéphaliques impliquées dans les modifications psychiques. On connaît trois grands centres nerveux centraux de la vaso-motricité cutanée : le cortex, le diencéphale, la moelle. Les stimuli émotionnels seraient transmis par les nerfs efférents cholinergiques ou sympathiques.

Mais on peut également envisager l'intervention d'autres transmetteurs neuro-humoraux agissant soit spécifiquement, soit en provoquant une libération en chaîne de médiateurs différents aboutissant à la formation d'une substance de type kinine.

Pour CHAPMAN, il existerait une *neurokinine* obtenue par perfusat sous-cutané ou trouvée dans le L.C.R. chez les patients atteints de migraine ou de certaines maladies nerveuses. L'injection dans la peau humaine de cette substance provoquerait en même temps : perméabilité vasculaire et douleur.

MORLEY (1969) a essayé en double aveugle un antidépresseur imidobenzolique, inhibiteur de l'hydroxytryptamine et de l'acétylcholine, la nortriptyline (« Psychostyl », Lilly). Dix patients sur douze furent débarrassés de leur urticaire chronique considérée comme psychotrope, alors que le placebo se révélait sans effets.

On a également fait intervenir l'A.T.P. parce qu'elle est retrouvée dans l'organisme, après libération par une excitation antidromique vaso-dilatatrice. L'A.T.P., outre son rôle dans le fonctionnement musculaire, fournit de l'énergie nécessaire au fonctionnement nerveux en participant à la synthèse de l'acétylcholine, de la sérotonine, de l'histamine... (HOLTON, 1952).

L'excitation cérébrale provoquerait une augmentation de l'acide phosphorique, de l'ammoniaque et de l'acide lactique. On sait que cette dernière substance a été soupçonnée d'être aussi à l'origine d'urticaire à la fatigue...

Au demeurant, s'il existe bien des urticaire chroniques émotionnelles dont la fréquence est variable, suivant la tendance des auteurs, on connaît mal la pathogénie des aspects psychosomatiques de l'affection qui nous occupe.

*
**

La fin de cet exposé se doit d'être modeste : il faut convenir que, dans un grand nombre de cas d'U.C., nous n'arrivons pas à en déceler l'origine.

[Hôtel-Dieu (Professeur Pierre TÉMIME),
place Daviel, 13-Marseille-2^e].

RÉSUMÉ

La pathogénie des urticaire chroniques (U.C.) est un problème complexe en raison de la possibilité d'intrications physiopathologiques, dont certaines sont encore hypothétiques.

Pour essayer d'éclaircir le ou les mécanismes pathogéniques de l'U.C., sont étudiés successivement à la lumière des travaux récents : — les facteurs de provocation et de maintien de

l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui est le substratum de l'affection ; — le mode d'action de ces différents facteurs vaso-actifs ; — la part de l'intervention des rencontres pathologiques faites dans un bon nombre d'observations d'U.C., y compris celles qui paraissent neuro-psychogènes.

Au total, il convient de dire modestement que l'origine de nombreux cas d'U.C. demeure encore mystérieuse.

SUMMARY

PATHOGENESIS OF CHRONIC URTICARIA

The pathogenesis of chronic urticaria (C.U.) is a complex problem because of the possible physio-pathological implications, some of which are still pure supposition.

In order to elucidate the pathogenetic mechanism or mechanisms involved in C.U., various factors are examined in turn in the light of recent research : factors causing and maintaining an increase in vascular permeability which is the substratum of the disorder ; the mode of action of these various vaso-active factors ; the role of pathological encounters observed in a considerable number of cases of C.U. including those which appear to be neuro-psychogenetic.

In the main, one must admit with all humility that the cause of many cases of C.U. is still a mystery.

BIBLIOGRAPHIE

- ARCHER R. K., FELDBERG W., KOVACS B. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1962, 18, 101.
 ARCHER R. K. — *The eosinophil leukocytes*, Oxford, Blackwell, 1963.
 BAUGHMANN R. D. — Seven special types of urticaria. *Ann. Allergy*, 1963, 21, 248.
 BEALL G. — Urticaria. A review of laboratory and clinical observation. *Medicine (Baltimore)*, 1964, 43, 131.
 BRAUN H. — Résumé in *Bull. signalét. C.N.R.S.* 1350, 1971, 32, 2, 234.
 BRAUN H., NITZSCHNER H., PESCHEL H. — Études de la fibrinolyse dans l'urticaire récidivant chronique. *Z. Haut-u. Geschl.-Kr.*, 1970, 45, 22, 761.
 CALNAN J. — Urticarial reactions. *Brit. med. J.*, 1964, 2, 649.
 CHAMPION R. H., ROBERTS S. O. B., CARPENTIER R. G., ROGER J. H. — Urticaria and angioedema : review of 554 patients. *Brit. J. Derm.*, 1969, 81, 588.
 CHAPMAN L. F., RAMOIS A. O., GOODELL H., WOLF H. — Evidence for kinin formation resulting from neural activity evoked by noxious stimulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 104, 258.
 DELAUS F. V., WINKELMANN R. K. — Kinins in cold urticaria. *Arch. Derm.*, 1968, 98, 67.
 EDERY H., LEWIS G. P. — Kinin forming activity and histamine in lymph after tissue injury. *J. Physiol. (Lond.)*, 1963, 169, 568.
 EISEN V. — Relations of the fibrinolytic mechanism to other proteolytic systems in plasma
 Cité par JUHLIN et MICHAELSON.
 FEHER N. — Bradykinine et perméabilité vasculaire. *Dermatologica (Basel)*, 1966, 133, 190.
 GOZSY R. — Rôle de l'histamine et de la sérotonine sur la perméabilité. *Dermatologica (Basel)*, 1966, 133, 262.
 GRAHAM D. T. — Pathogenesis of urticaria. Emotion and cutaneous vascular reaction. *J. Amer. med. Ass.*, 1950, 143, 1396.
 GREEN G. R. — Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Ann. Allergy*, 1965, 23, 30

- GREEN G. R., KOELSCHER G. A., XIERLAND R. R. — *Etiology and pathogenesis of chronic urticaria*. Ve cong. internat. allergol. Madrid, Pas Montalva, 1964.
- ILLIG L., HEINICKE A. — Pathogénie de l'urticaire acholinergique. *Arch. klin. exp. Derm.*, 1967, 230, 40.
- JAROS S. H., WNUCK A. L., DE BEER E. J. — Thiamine intolerance. *Ann. Allergy*, 1952, 10, 291.
- JUHLIN L., JOHANSSON G. O. — IgE in atopic dermatoses. *Arch. Derm.*, 1969, 100, 1, 12.
- JUHLIN L. — Localisation and content of histamine in normal and disease skin. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)*, 1967, 47, 383.
- KALZ F. — Études sur la perméabilité vasculaire. *Dermatologica (Basel)*, 1967, 134, 173.
- LEWIS T., GRANT R. — The vascular reactions of the skin to injury. *Heart*, 1924, 11, 209.
- LEWIS G. — *The role of peptides in the first stages of inflammation*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1964.
- LORINCZ A. L., PEARSON R. W. — Studies on axon reflex vaso-dilatation and cholinergic urticaria. *J. invest. Derm.*, 1959, 32, 429.
- MAJNO G., LEVENTHAL M. — Pathogenesis of histamine type vascular leakage. *Lancet*, 1967, 2, 99.
- MICHAELSON G. — Effects of antihistamines, acetyl salicylic acid and prednisone on cutaneous reactions to kallikrein and prostaglandin E. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)*, 1969, 49, 1, 31.
- MICHAELSON G. — Chronic urticaria. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)*, 1969, 49, 4, 404.
- MILLER D. A., FREEMAN G. L., AKERS W. A. — Chronic urticaria. A clinical study of 50 cases. *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 1, 68.
- MITCHELL J. H. et coll. — Is chronic urticaria an allergic disorder. *Ann. Allergy*, 1957, 15, 128.
- MORLEY W. N. — Nortriptyline in the treatment of chronic urticaria. *Brit. J. Clin. Pract.*, 1969, 23, 7.
- OLIVEIRA M. P., ROTSCCHILD A. M. — Effects of catecholamines on rat mesentery mast cells. *Nature (Lond.)*, 1963, 218, 5071, 35.
- PATON W. D. N. — Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol. Rev.*, 1957, 9, 269.
- RESCH C. A., EVANS R. R. — Chronic urticaria and dental infections. *Cleveland Clin. Quart.*, 25, 147.
- ROCHA E SILVA H. — Histamine. *Triangle (Fr.)*, 1957, 3, 1, 1.
- SCOTT A. — Acetylcholine in normal and diseased skin. *Brit. J. Derm.*, 1962, 70, 1.
- SHELLEY W., RAWNSLEY H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 189, 12, 895.
- TAS. — Chronic urticaria, a study of 100 hospitalised cases. *Dermatologica (Basel)*, 1967, 135, 90.
- WALDBOTT. — An etiological survey of chronic urticaria. *Progr. Allergy*, 1949, 11, 240.
- WERNSDORFER R. — Klinische untersuchungen zur pathogenese des chronischen typus der urticaria. *Hautarzt*, 1967, 18, 164.
- WINKELMANN R. K. et coll. — Experimental studies on dermatographism. *Arch. Derm.*, 1965, 92, 436.
- WINKELMANN R. K. — Chronic urticaria. *Proc. Mayo Clin.*, 1957, 32, 329.
- WOLLEMAN N. M. — *Métabolisme des médiateurs chimiques du système nerveux*. Paris, Masson, 1970.
- ZACHARIAE H. — Skin histamine and the plasma kinin. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1969.
- ZACHARIAE H. — Skin histamine in urticaria. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)*, 1963, 43, 214.