

Urticaire et psychisme: du constat clinique aux neuropeptides

G. GUILLET, C. GARCIA, M.H. GUILLET

RÉSUMÉ

Les enquêtes épidémiologiques et les constats cliniques s'accordent pour reconnaître la possibilité d'interférence de facteurs psychologiques ou émotionnels aggravants voire même déclenchants dans certaines urticaires chroniques idiopathiques ou même au cours d'urticaires physiques. Les mêmes enquêtes reconnaissent le retentissement psychologique de l'urticaire: l'urticaire s'inscrit parfois dans un cercle où les facteurs psychiques et le stress sont à la fois conséquence et co-facteur déclenchant. Ceci nous amène à rediscuter le concept d'urticaire psychosomatique en référence à la possibilité d'un substrat organique ou d'un relargage hypothalamique de neuropeptides qui agiraient dans l'équilibre cytokines/histamine pour rendre le mastocyte « chatouilleux » et la peau hyper-réactive.

MOTS-CLÉS: Urticaire – Psychologie – Stress – Neuropeptides.

Les enquêtes menées à grande échelle sur les urticaires chroniques permettent de souligner le fait qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle mettant en jeu des co-facteurs aggravants, avec une part psychologique ou suggestive parfois importante [1].

SUMMARY

Urticaria and mental state: from clinical observation to neuropeptides. – Epidemiological surveys concord with clinical observations to recognize the possibility that psychological or emotional factors can act as an aggravating factor or even a triggering factor in certain forms of chronic idiopathic urticaria or even during physical urticaria. The same surveys recognize the psychological repercussions of urticaria, emphasizing that urticaria is sometimes one aspect of a circle in which psychological factors and stress are both a consequence and a triggering cofactor. The authors discuss the concept of psychosomatic urticaria with reference to the possibility of an organic substrate or an imbalance with the release of hypothalamic neuropeptides acting on the cytokine/histamine equilibrium, making mast cells more susceptible and the skin hyper-reactive.

KEY-WORDS: Urticaria – Psychology – Stress – Neuropeptides.

Parmi les nombreux facteurs signalés comme aggravants, un interrogatoire portant sur 3001 patients [2] retient le stress, invoqué dans 58 % des cas avec un retentissement de l'urticaire et de ses contraintes sur la qualité de vie et le psychisme: 29 % de ces patients affirment être gênés

Service de Dermatologie-Allergologie, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, 29609 BREST Cedex.

Tirés à part: Pr G. Guillet, adresse ci-dessus.

GUILLET G., GARCIA C., GUILLET M.H. – Urticaire et psychisme: du constat clinique aux neuropeptides. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 401-404.

vis-à-vis des tiers; pour sortir ou simplement se montrer à l'extérieur. Il apparaît donc que l'urticaire s'inscrit dans un cercle où les facteurs psychiques prennent tour à tour rang de facteurs déclencheurs ou de conséquences.

En pratique, le constat clinique montre clairement que des facteurs émotionnels peuvent interférer en déclenchant ou aggravant divers types d'urticaire. L'étude de 236 cas d'urticaire chronique [3] révélait que les poussées pouvaient être déclenchées par des facteurs psychogènes qui représentaient une cause primaire dans 22 % des cas. D'autres études retiennent que le psychisme intervient moins dans le déclenchement que dans l'exacerbation de l'urticaire chronique idiopathique, avec une intrication entre facteur émotionnel et poussée urticarienne dans des proportions de 24 % [2] à 41 % [5]. Parmi les urticaires physiques, les urticaires cholinergiques sont l'exemple le plus classique de potentialisation par le stress, signalé dans 80 % des cas [5]. Cette imbrication entre urticaire et psychisme est reconnue également dans l'urticaire au froid [6] et dans l'urticaire adrénérgique.

ABORD PSYCHOLOGIQUE DE L'URTICAIRE

L'abord psychologique de l'urticaire doit permettre de préciser plus finement l'intrication de facteurs déclenchants ou aggravants, qu'ils soient liés au stress [7, 8] ou à un terrain émotionnel particulier [9]. Ce dernier se dévoile dans le comportement stressé du consultant, ou dans des études plus approfondies étudiant la suggestibilité en hypnose des patients atteints d'urticaire sévère [9]. La présomption d'une relation entre urticaire et psychologie génère des interrogations et des malentendus et c'est à ce point que doit se poser la question de l'urticaire psychosomatique. Frankel [10] définit sous le terme de psychosomatique « tout symptôme ou plainte somatique répondant à un stress émotionnel ». Quand des organes comme le cœur, les bronches ou l'intestin sont une cible pour les affections fonctionnelles, on peut admettre que la peau ne peut s'y soustraire: la seule condition requise pour parler d'urticaire psychosomatique est d'éliminer les causes organiques ou allergiques, et de vérifier la réalité de la relation émotionnelle entre psychisme et urticaire, bien que l'idéal soit aussi d'en identifier le mécanisme. A défaut d'en comprendre le mécanisme, l'expérience clinique foisonne d'anecdotes où l'urticaire est déclenchée

par l'intériorisation de conflits (urticaire de « non communication »), par le stress (urticaire au retrait de garde d'un enfant) ou au contraire est améliorée par un grand stress. L'illustration clinique de cette relation apparaît dans des travaux d'hypnose [9]. La démonstration biologique en a été faite par l'appréciation de l'effet de l'hypnose sur l'œdème cutané induit par injection de sérum de cheval [11, 12]. Il n'est pas étonnant que l'hypnose puisse interférer avec l'urticaire si elle peut le faire avec l'asthme [13] et la douleur [14]. C'est ce que tente de démontrer Schertzer [9]: l'hypnose diminue le prurit, mais elle modifie peu les plaques d'urticaire. Cependant, chez les patients les plus suggestibles, le prurit s'accroît à l'arrêt de l'hypnose et le stress s'avère plus électivement inducteur de poussées d'urticaire, avec obligation d'instituer un traitement plus lourd que chez les autres patients. De même, lorsqu'apparaît un facteur psychologique, Warin et Champion [15] soulignent que l'urticaire est plus durable: elle peut persister au-delà de 14 mois après l'épreuve d'hypnose [9].

URTICAIRE PSYCHOGÈNE OU URTICAIRE SOMATIQUE ?

En évoquant l'hypothèse d'une urticaire à composante psychogène, on peut s'interroger sur les intrications somatopsychiques. Il importe de chercher une cause organique et d'évoquer tour à tour l'effet émotionnel d'une hyperthyroïdie ou l'histamino-libération aspécifique d'un environnement particulier. Rappelons que l'hyperthyroïdie peut s'accompagner d'un test positif au sérum autologue, attribué à la présence de facteurs libérateurs d'histamine (HRF) [16, 17]. On peut aussi penser aux mauvaises habitudes du stressé, consommateur d'excitants ou d'épices et aux repas mal équilibrés qui contribuent à déclencher une pseudo-allergie alimentaire chez le dyspeptique [18], légitimant des régimes appauvris en histamino-libérateurs ou en aliments riches en tyramine. On évoquera aussi le rôle de l'*Helicobacter pylori* chez le sujet atteint de gastrite de stress [19]. On évoque même le rôle co-factériel du cycle menstruel [20]. Mais en l'absence de point d'appel organique, la réflexion peut s'engager dans trois directions: celle d'un système nerveux autonome trop excitable, celle d'une peau hyper réactive et/ou celle d'un déséquilibre de la neuro-immuno-modulation dans le couple histamine- neuropeptides.

PSYCHOLOGIE ET BIOLOGIE : DE L'HISTAMINE AUX NEUROPEPTIDES

L'hypothèse d'une activité hyperphysiologique du système nerveux autonome au cours de l'urticaire chronique peut être évoquée devant le constat de manifestations pseudo-allergiques à type d'œdème, urticaire et/ou pseudo-anaphylaxie chez des patients présentant une hyperbêta-adrénergic: ces patients généralement très anxieux présentent un espace RR diminué sur l'ECG avec tachycardie [21] et peuvent développer des urticaires pseudo-allergiques avec pseudo-œdème de Quincke lors d'excitations émotionnelles. Ces tableaux s'accompagnent d'hyperexcitabilité neuromusculaire avec taux élevé de catécholamine: un test de tolérance à l'Isuprel est proposé [22] pour affirmer l'hyperbêta-adrénergic. Cette situation est à rapprocher de l'urticaire adrénérurgic ou urticaire de stress connue depuis 1985, dont les lésions se caractérisent par des papules rougeâtres cernées d'un halo blanc, déclenchées par le stress et accompagnées parfois de syncopes qui, paradoxalement, sont améliorées par les bêta-bloquants.

Cependant, ces discussions pathogéniques ne peuvent concerner qu'une population restreinte d'urticariens et la voie de recherche la plus large dans le domaine de l'urticaire et du psychisme est celle d'une hyperréactivité cutanée aux neuropeptides et/ou à l'histamine. Puisqu'on reconnaît une hyperactivité bronchique au cours des urticaires cholinergiques [23], il est difficile de ne pas évoquer l'idée d'un mastocyte « chatouilleux » ou « twitchy mastocyte » [6]. Dans cette hypothèse, les neuropeptides ont une place en prolongement de leur fonction de neuro-immunomodulation à la frontière de l'allergologie [24].

DE L'ÉMOTION AUX NEUROPEPTIDES

Une meilleure connaissance de la relation entre histamine et neuropeptides pourrait résoudre des malentendus générés par le concept d'urticaire psychogène. Si l'histamine déclenche un œdème, le prurit est le fait des neuropeptides libérés par stimulation nerveuse histaminique [25]. A l'inverse, la stimulation antidromique neurosensorielle de la peau libère des neuropeptides inducteurs d'urticaire: la substance P stimule les récepteurs mastocytaires et provoque l'apparition d'une papule d'urticaire en 20 secondes [26], ce qui

permet de justifier la prescription de doxépine dans le prurit [27]. De même, les opioïdes endogènes ou les opiacés en intradermique déclenchent la dégranulation mastocytaire et potentialisent le prurit histamino-induit. D'autres médiateurs que la substance P peuvent aussi interférer avec les mastocytes: le rôle focalisant ou déclenchant de traumatisme par striction ou pression cutanée au cours de l'urticaire pourrait être rapporté à l'effet du VIP ou de la somatostatine sur les vaisseaux et les récepteurs mastocytaires [28]. Cette intervention des VIP peut être exploitée en thérapeutique avec le recours aux anti H2 [29].

Comme pour confirmer ces hypothèses, la capsaïcine, dépléteur de substance P, prévient l'urticaire au chaud [30]. Cette question du stress et de l'émotion ne s'arrête pas aux neuropeptides: la dégranulation fait intervenir des cytokines [31] que le mastocyte a la capacité de relarguer: IL8, TNF alpha, et surtout IL4, cytokine histamino-libératrice produite également par les lymphocytes TH2 [32]. Ainsi, derrière une émotion déclenchante, on peut imaginer un relargage hypothalamique ou cérébral de neuropeptides agissant sur des vaisseaux et des mastocytes « chatouilleux » dans une sorte de déséquilibre entre cytokines et neuropeptides.

Si Warin et Champion constatent que la durée totale d'une urticaire est souvent plus longue quand un facteur psychologique est impliqué [15], il faut retenir surtout qu'il existe une variabilité individuelle importante dans la relation entre émotion et urticaire [9]. Ces réflexions sur l'implication de la psychologie et des neuropeptides avec l'urticaire se prolongent sur des perspectives thérapeutiques qui remettent à l'honneur des traitements comme la doxépine, les anti-histaminiques sédatifs ou les anti-H2, mais elles soulignent aussi l'intérêt d'une approche médicale attentive revalorisant l'écoute, l'accompagnement et l'échange avec le patient.

Il est vraisemblable que des facteurs psychiques peuvent moduler des réactions allergiques ou les mimer (urticaire adrénérurgic) ce qui rend l'abord psychologique de l'urticaire d'autant plus incontournable que les conséquences psychologiques de l'urticaire sont importantes: les urticaires aiguës sont anxiogènes et les urticaires chroniques peuvent induire une dégradation progressive de qualité de vie avec retentissement sur le psyché dans une sorte de cercle vicieux où la cause pourrait peut-être rejoindre la conséquence.

RÉFÉRENCES

- Mathews K.P. – A Current View of urticaria. *Med. Clin. North Am.*, 1974, 58, 185-205.
- Guillet G., Chanal I. – Urticaire chronique. *Réal. Ther. Dermatol.*, 1998, 74, 16-17.
- Green G., Koelsche G., Kierland R. – Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Ann. Allergy*, 1965, 23, 30-36.
- Fava G., Pierini G., Santonastaso P., Fornasa C. – Life events and psychological distress in dermatologic disorders : psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br. J. Med. Psychol.*, 1980, 53, 277-282.
- Sibbald R., Cheema A., Lozinski A., Tarlo S. – Chronic urticaria : evaluation of the role of physical immunologic and other contributory factors. *Intern. J. Dermatol.*, 1991, 30, 381-386.
- Beltrani V. – In: Thiers B. – Urticaria and angioedem. *Curr. Ther. Dermatol. Clin.*, 1996, 16, 171-197.
- Juhlin L. – Recurrent urticaria - Clinical investigation of patients. *Br. J. Dermatol.*, 1981, 104, 369-381.
- Champion R.M., Roberts S., Carpenter R. *et al.* – Urticaria and angioedema. *Br. J. Dermatol.*, 1968, 81, 588-597.
- Shertzer C., Lookingbill D. – Effects of relaxation therapy and hypnotizability in chronic urticaria. *Arch. Dermatol.*, 1987, 123, 913-916.
- Frankel F. – The effects of brief hypnotherapy in a series of psychosomatic problems. *Psychother. Psychosom.*, 1973, 22, 269-272.
- Black S. – Inhibition of immediate type hypersensitivity response by direct suggestion under hypnosis. *Br. Med. J.*, 1963, 1, 926-929.
- Black S. – Shift in dose response curve of Prausnitz-Kustzner reaction by direct suggestion under hypnosis. *Br. Med. J.*, 1963, 1, 990-992.
- Collison D. – Which asthmatic patients should be treated with hypnotherapy. *Med. J. Aust.*, 1975, 1, 776-781.
- Hilgard E., Hilgard J. – Hypnosis in the relief of pain. Los Altos, Calif., William Kaufmann Inc., 1975.
- Warin R., Champion R. – *Acute and chronic urticaria: aetiology*. Urticaria. 1 vol., pp. 33-73, Philadelphia, W.B. Saunders, 1974.
- Sabroe R., Greaves M. – The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch. Dermatol.*, 1997, 133, 1003-1008.
- Ertel N.H. – Hyperthyroidism and urticaria. *JAMA*, 1985, 254, 2253-2254.
- Guillet M.H., Guillet G., Plantin P. – Fréquence des urticaires et fausses allergies alimentaires dans les urticaires chroniques ou aiguës récidivantes non étiquetées. *Soc. Fr. Allergol. Strasbourg*, 1998, 27, 5.
- Zondlo J., Muthiar R., Knoll R. *et al.* – *Helicobacter pylori* : A new cause of urticaria and exercise anaphylaxis Identification of HP allergenes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 220-225.
- Greaves M.W. – Chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1767-1772.
- Hashiro M., Okumura M. – Anxiety, depression, psychosomatic symptoms and autonome nervous fonction in patients with chronic urticaria. *J. Dermatol. Sci.*, 1994, 8, 129-135.
- Verdaguer M., Mayeux D., You B., Levan D., Kohler Ch., Moneret Vautrin D., Grilliat J.P. – Pseudo-allergies, prolapsus valvulaire mitral et hyper-bêta-adrénérge authentifiée par le test à l'Isuprel. A propos de neuf cas. *Rev. Fr. Allergol.*, 1986, 26, 23-26.
- Czarnetzki B., Galinski C., Meister R. – Cutaneous and palmaris reactivity in cholinergic urticaria. *Br. J. Dermatol.*, 1984, 110, 587-591.
- Misery L. – Le système neuro-immunocutané (SNIC). *Path. Biol.*, 1996, 44, 867-874.
- Robertson I., Greaves M. – Responses of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues. *Br. J. Pharmacol.*, 1978, 5, 319-327.
- Foreman J.C., Piotrowski W. – Peptides and histamine release. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 127-131.
- Figueroa A., Fontes-Ribiero C.A., Goncalo M. *et al.* – Mechanism of action of doxepine in the treatment of chronic urticaria. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1990, 4, 147-158.
- Lowman M., Benyon R., Church M. – Characterization of neuro-peptide induced histamine released from human dispersed stem mast cells. *Br. J. Pharmacol.*, 1988, 95, 121-130.
- Tharp M., Kagey-Sobotka A., Fox C.C. *et al.* – Functional heterogeneity of human mast cells from different anatomic sites : *in vitro* responses to morphine sulfate. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 646-653.
- Lotti T., Teofol M., Tsampou D. – Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994, 30, 232-235.
- Misery L., Schmitt D., Claudy A. – Les neuromédiateurs et la peau. Perspectives pour les dermatoses allergiques? *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 1997, 37, 549-555.

ADDITIF

Une publication récente [1] a développé une approche psychologique des urticaires chroniques sous l'angle d'un dysfonctionnement central possible faisant intervenir une anomalie de conversion du tryptophane en sérotonine. La mesure des vitesses d'un flux membranaire érythrocytaire du Ltryptophane a été réalisée chez des patients atteints d'urticaire chronique, parallèlement à l'évaluation du score d'anxiété ou dépression. Ce travail révèle que la vitesse maximale d'un flux membranaire du tryptophane est très hétérogène dans la population des urticariens par rapport aux témoins, avec une perturbation chez plus de 50 % des patients atteints d'une urticaire chronique (vitesse effondrée chez 29 % et très élevée chez 23 %). Néanmoins, la vitesse moyenne est équivalente à celle des

témoins et l'on ne peut pas conclure à une perturbation de la biodisponibilité plasmatique du précurseur de la sérotonine, et donc à un éventuel dysfonctionnement central sérotoninergique [1]. Ces résultats dissocient le mécanisme de dépression et celui de l'urticaire, mais la possibilité d'un contexte psychogène médié par la sérotonine reste possible si l'on considère le rapport d'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine) [2].

RÉFÉRENCES

- Richard M., Sers F., Giravelli P., Noe C., Grob J.J., Shesse S., Baudrandy J.J., Jeanningros R. – Biodisponibilité plasmatique du trichophane au cours de l'urticaire chronique. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1998, 125, 167-170.
- Gupta M.A., Gupta A.K. – Chronic idiopathic urticaria associated with panic disorder: syndrome responsive ou selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants? *Cutis*, 1995, 56, 53-54.