

OBSERVATIONS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES SUR L'URTICAIRE CHRONIQUE (*)

G. PATRIARCA (**), A. VENUTI, G. FAIS et D. SCHIAVINO

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié, chez un grand nombre de patients atteints d'urticaire chronique, la fonction gastrique, l'aspect radiologique de l'estomac et du duodénum, le taux du pepsinogène sérique, la fibrinolyse sanguine ; ils ont recherché, en outre, de façon systématique des foyers et des allergènes éventuellement responsables. On a constaté la normalité de la fibrinolyse sanguine, un pourcentage très bas de sensibilité allergique démontrable, un taux élevé de pepsinogène sérique, de fréquents troubles gastro-duodénaux. Les résultats semblent étayer l'hypothèse de l'importance d'une déficience de la barrière gastro-intestinale dans la pathogénie de l'urticaire, ce qui amènerait à traiter ce trouble en plus des thérapeutiques traditionnelles.

MOTS CLES MEDLARS : Urticaire * étiologie - Urticaire * physiopathologie - Tractus gastro-intestinal * physiopathologie - Maladie chronique.

SUMMARY

Diagnostic and therapeutic observations on chronic urticaria. — The authors studied gastric function, the radiological appearance of the stomach and the duodenum, the serum level of pepsinogen, and blood fibrinolysis in a large number of patients suffering from chronic urticaria ; they made a systematic study of the focuses and of the allergens that could be responsible. The results showed normal blood fibrinolysis, a very low percentage of demonstrable allergic sensitivity, a high serum level of pepsinogen, and frequent gastro-duodenal disorders. The results seem to support the hypothesis concerning the importance of a deficiency of the gastrointestinal barrier in the pathogenesis of urticaria, a finding that indicates treatment of this disorder by methods other than the traditional types of therapy.

INDEX TERMS : Urticaria * etiology - Urticaria * physiopathology - Gastrointestinal system * physiopathology - Chronic disease.

BUT DE LA RECHERCHE ET MÉTHODE

L'étude d'un syndrome aussi complexe que ce qu'on appelle « urticaire chronique » est hérissée de difficultés ; il n'y a pas un mécanisme étiopathogénique qui n'ait été évoqué pour l'expliquer ; en effet, son étiologie est inconnue dans 70 à 90 p. cent des cas (MICHAËLSSON [8]), et ces incertitudes rendent difficiles le diagnostic et la thérapeutique de cette affection. C'est ainsi qu'ayant à notre disposition un groupe de 76 malades atteints d'urticaire chronique (c'est-à-dire, chez lesquels les manifestations persistaient depuis 2 à 4 mois), nous avons estimé utile de les étudier d'après une série

de paramètres diagnostiques susceptibles de nous donner un tableau d'ensemble aussi vaste que possible des possibilités étiopathogéniques ; en outre, nous avons soumis les thérapeutiques et leurs résultats (dans les cas où il a été possible de les vérifier) à une révision critique.

Outre naturellement le sexe et l'âge des malades, nous avons noté la durée des symptômes, l'existence d'une allergie familiale et la présence d'autres allergies concomitantes. Selon TÉMIME [17], en effet, 30 p. cent des cas d'urticaire chronique ont des antécédents atopiques ; à ce propos nous avons relevé les valeurs de l'éosinophilie sanguine. On a recherché, en outre, les parasites dans les selles (on sait qu'assez rarement, il est vrai, ils sont en cause dans l'étiologie de cette affection) et les foyers dentaires et ton-

(*) Travail présenté au VIII^e Congrès International d'Allergologie, Tokyo, octobre 1973.

(**) Institut de Clinique Médicale (Directeur : Pr R. BREDA), Université Catholique du Sacré-Cœur, ROME.

Tirés à part : Dr G. PATRIARCA, Via B. Barbiellini Amidei, 80, 00168 ROMA (Italie).

PATRIARCA G., VENUTI A., FAIS G., SCHIAVINO D. — Observations diagnostiques et thérapeutiques sur l'urticaire chronique. *Rev. franç. Allergol.*, 1974, 14, (n° 4), 193-197.

sillaires (puisque l'urticaire peut être déclenchée également par des infections bactériennes).

Tous les malades ont été soumis aux tests diagnostiques cutanés avec des extraits allergéniques de poussières, moisissures, pollens, bactéries, aliments végétaux et animaux et si nécessaire avec des médicaments ; dans quelques cas, on a appliqué des régimes d'élimination.

Ensuite nous avons entrepris l'étude morpho-fonctionnelle de l'appareil digestif. A ce propos il faut rappeler qu'on suppose depuis toujours qu'un rapport existe entre urticaire et affections gastro-intestinales. Plusieurs auteurs [7, 10, 19, 21] ont trouvé en effet chez les malades atteints d'urticaire chronique une hypo-acidité ou même une absence d'acidité gastrique. En outre, quelques auteurs [6] ont constaté parmi les malades atteints d'urticaire un nombre élevé de cas d'ulcères gastro-duodénaux et d'autres auteurs [2], de nombreux cas de gastrite atrophique.

Nous avons été les premiers [18] à mettre en évidence chez les malades atteints d'urticaire chronique une augmentation significative du taux de pepsinogène sérique (selon la méthode de Mirkosky modifiée), semblable à celle que nous avons constatée [3] dans les gastro-duodénites hypertrophiques et dans les ulcères duodénaux. En conséquence nous avons soumis nos patients à une radiographie de l'estomac et du duodénum, à une étude chimique du suc gastrique avant et après une stimulation histaminique et au dosage du pepsinogène sérique. Afin de les compléter nous avons ajouté à ces examens les tests de sérolabilité colloïdale et notamment la réaction de Takata-Dohmoto, celles de Kunkel, de Hanger et de McLagan puisque, surtout dans le passé, l'on attribuait aux altérations de la fonction hépatique une certaine importance dans l'étiopathogénèse de l'urticaire. Pour compléter ces recherches nous avons décidé également d'étudier la fibrinolyse sanguine par le test de la lyse des euglobulines plasmatiques ; YOKOYAMA a en effet constaté l'hyperfibrinolyse sanguine au cours des maladies allergiques, et notamment de l'urticaire chronique [20] ; ce dernier auteur a observé en outre des améliorations remarquables après administration d'un antifibrinolytique de synthèse : l'acide epsilon-aminocaproïque.

En ce qui concerne la thérapeutique, nous avons utilisé, selon les cas, des régimes d'élimination, des régimes anti-ulcère (dans les cas où un ulcère avait été constaté et dans les gastro-duodénites) et en même temps, un traitement anti-ulcère, un traitement sédatif et anti-histaminique (en particulier nous avons utilisé une substance, le chlorhydrate d'hydroxyzine*, dont l'action est anti-histaminique et psychotrope). Dans les cas où il a été possible de déceler un allergène responsable, on a procédé soit à son élimination (lorsque cela était possible), soit à un traitement de désensibilisation spécifique.

(*) Atarax-Smit.

TABLEAU I
AGE DES 76 SUJETS ATTEINTS D'URTICAIRE CHRONIQUE

CATÉGORIES D'ÂGE	NOMBRE DE SUJETS
0-10 ans	0
11-20 ans	11
21-30 ans	9
31-40 ans	22
41-50 ans	21
51-60 ans	9
61-70 ans	4

TABLEAU II
TESTS CUTANÉS : 26 RÉSULTATS POSITIFS
SUR 76 SUJETS EXAMINÉS

RÉSULTATS POSITIFS	34,2 p. cent
Mycètes	19
Poussières domestiques	10
Pollens	2
Aliments	1
Produits pharmaceutiques	1

RÉSULTATS

En examinant les résultats obtenus nous voyons tout d'abord que chez les sujets examinés (76) le pourcentage des hommes est de 32,8 p. cent (25) et celui des femmes de 67,2 p. cent (41) ; il y a donc une nette prédominance de femmes. En ce qui concerne l'âge nous observons que les décennies de la vie les plus atteintes sont la quatrième et la cinquième (tableau I).

Pour ce qui concerne la durée des troubles au moment de la recherche, elle oscille de deux mois à 24 ans.

Nous avons observé une allergie familiale chez 24 sujets, correspondant à 31,5 p. cent des cas, alors que trois sujets seulement (3,9 p. cent) ont cité des cas d'urticaire chez les consanguins.

Seulement 18 des 76 sujets examinés présentaient simultanément d'autres allergopathies (23,6 p. cent).

On a constaté une éosinophilie sanguine (c'est-à-dire, plus de 250 éosinophiles par mm³) chez 6 patients seulement sur 66 examinés (9,09 p. cent) alors que des parasites intestinaux ont été trouvés dans 4 cas sur 40 (10 p. cent) : dans deux cas il s'agissait de *Blastocystis hominis*, dans le troisième et dans le quatrième, d'*Enterobius vermicularis*.

La recherche des foyers d'infection a été effectuée dans 40 cas, avec 19 résultats positifs (47,5 p. cent) ; il s'agissait dans la plupart des cas d'amygdalites chroniques cryptiques (9 cas), de granulomes ou de caries dentaires (6 cas), de périodontites (3 cas), sinusite (1 cas), otite moyenne purulente (1 cas).

TABLEAU III
RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES OBTENUS CHEZ 35 SUJETS
ATTEINTS D'URTICAIRE CHRONIQUE

TRAITEMENTS	DISPARITION TOTALE DES SYMPTÔMES	DISPARITION PARTIELLE DES SYMPTÔMES	INSUCCÈS
Régime	2	2	
Hyposensibilisant	6	4	
Accouchement	1	—	
Hydroxyzine	2	5	
Anti-acide et anti cholinergique	13 cas (37,1 %)	15 cas (42,9 %)	7 cas (20 %)
Suppression d'un traitement par extrait de muqueuse duodénale (Duosan)	1	—	
Antibiotique (amygdalite chronique)	—	1	

Les tests cutanés se sont avérés positifs dans 26 cas, correspondant à 34,2 p. cent. Les moisissures étaient en cause dans 19 cas, les poussières domestiques dans 10, les pollens dans 2, les aliments dans 1 cas et un produit pharmaceutique (le Duosan) également dans 1 cas (tableau II).

Les tests de sérolabilité colloïdale effectués chez 45 sujets ont montré des altérations chez 14 (31,1 p. cent) ; à savoir, la réaction de McLagan s'est avérée pathologique dans 8 cas, la réaction de Kunkel dans 6 cas, la réaction de Hanger dans 3 cas, alors que dans aucun cas la réaction de Takata-Dohmoto ne fut altérée.

Le test de la lyse des euglobulines plasmatiques a donné, dans les 53 cas examinés, des valeurs moyennes dans les limites de la normale : 1 h 59 mn $\pm$ 55 mn (valeurs normales : 1 h 30 à 5 h).

Les radiographies de l'appareil digestif ont montré des altérations chez 39 patients sur 53 examinés (73,5 p. cent) ; notamment des signes de gastro-duodénite ont été mis en évidence chez 27 sujets, d'ulcère gastrique dans 2 cas, d'ulcère duodénal dans 7, d'hypotonie gastrique dans 4, de sigmoïdo-diverticulaire dans 1 cas. Un des patients examinés avait subi auparavant une gastro-résection à la suite d'ulcère duodénal.

L'étude du suc gastrique après injection de 1 mg de chlorhydrate d'histamine (effectuée sur 22 sujets) a montré une réponse diminuée dans 4 cas, une hyperchlorhydrie dans 11 et une situation normale dans 7 cas ; dans l'ensemble la réponse était altérée dans 68,1 p. cent des cas.

Le dosage du pepsinogène sérique, effectué chez 72 sujets atteints d'urticaire comparés avec 50 sujets normaux [13], a permis de constater une augmentation nette chez les premiers. En effet, alors que la valeur moyenne normale est de $115,96 \pm 34,32 \mu\text{g}$

de tyrosine par ml de sérum, chez les sujets atteints d'urticaire il était de $205,94 \pm 95,7 \mu\text{g}$: la différence est statistiquement très significative ($p < 0,001$).

En ce qui concerne la thérapeutique (tableau III), 35 patients sont revenus aux visites de contrôle ; 13 d'entre eux (37,1 p. cent) montraient une rémission totale de la symptomatologie ; plus exactement, 2 après un régime très sévère avec suppression des aliments allergisants les plus communs, régime que nous adoptons dans ces cas ; 6 après vaccinothérapie ; 1 après suppression d'un produit pharmaceutique contenant de l'extrait de muqueuse duodénale (*) qu'on lui avait prescrit pour un ulcère gastrique ; 2 à la suite d'un traitement avec hydroxine ; 1 à la suite d'un traitement anti-ulcère ; dans le dernier cas il s'agissait d'une femme enceinte qui a été soulagée de ses troubles après l'accouchement. 15 sujets (42,9 p. cent) n'ont montré par contre qu'une certaine amélioration : 4 grâce à la vaccinothérapie, 5 après hydroxyzine, 2 grâce à un régime, 3 à la suite d'un traitement anti-ulcère, 1 (atteint d'amygdalite purulente) grâce à un traitement antibiotique. Dans les 7 autres cas (20 p. cent) on n'a obtenu aucun bénéfice.

DISCUSSION

Un examen global des résultats nous permet tout d'abord de constater que les femmes sont en majorité (67 p. cent) parmi les sujets atteints de cette maladie, ce qui a été observé d'ailleurs par d'autres auteurs [4, 8]. L'âge des patients (tableau I) se situe surtout dans la 4^e et la 5^e décennie (d'après une étude de MILLER et coll. [9], la 3^e et la 4^e semblent être au contraire les plus atteintes). En ce qui con-

(*) Duosan-Serono.

cerne les antécédents familiaux et personnels d'allergie, nos données sont généralement en harmonie avec celles de GREEN et coll. [5].

Le faible pourcentage d'éosinophilies sanguines (9,09 p. cent) fait douter d'une étiologie atopique de la maladie ; d'autre part ce résultat apparaît en harmonie avec la rareté des parasites intestinaux (10 p. cent). On a trouvé par contre un nombre important de foyers d'infection (47,5 p. cent), mais leur élimination n'a généralement pas donné de résultats favorables ; peu de résultats positifs (tableau II) ont été obtenus avec les tests cutanés (32,8 p. cent) et principalement avec les moisissures, ainsi que d'autres l'ont déjà observé [4].

La fibrinolyse plasmatique était dans les limites de la normale, ce qui confirmait les observations déjà faites par nous [11]. Le pourcentage de résultats pathologiques des tests de sérolabilité colloïdale n'était pas très élevé, bien que cependant digne d'attention ; à ce propos il est intéressant de noter que la réaction de Takata était toujours normale, ce qui confirmerait les affirmations d'autres auteurs selon lesquelles dans la cirrhose du foie l'incidence des allergopathies est très basse [15].

Des données plus intéressantes ont été fournies par contre par l'étude morpho-fonctionnelle de l'appareil digestif. Dans 73,5 p. cent des cas on a constaté des altérations morphologiques, parmi lesquelles les plus fréquentes étaient l'ulcère gastro-duodénal (16,9 p. cent), ignoré dans la plupart des cas par le patient, et la gastro-duodénite. La sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique après histamine était altérée dans 68,1 p. cent des cas étudiés, généralement dans le sens d'une hyperchlorhydrie. Enfin le taux moyen du pepsinogène sérique était nettement supérieur à la normale, et dans quelques cas même au-dessus du taux que nous avons constaté chez des malades atteints d'affections gastriques [13] ; cela fait penser que l'urticaire peut impliquer une augmentation de la production de pepsine gastrique. Nous pensons donc, considérant aussi l'incidence élevée des altérations gastro-duodénales organiques (ulcère, gastro-duodénite) aussi bien que fonctionnelles, qu'un état inflammatoire de la muqueuse gastro-duo-

dénale ou, de façon plus générale, des troubles de son métabolisme peuvent jouer un rôle important dans l'apparition ou la persistance des symptômes de l'urticaire en facilitant la libération ou la pénétration de substances allergéniques ou douées de pouvoir histamino-libérateur, et en stimulant d'autre part la production de pepsinogène ; à moins qu'on ne veuille attribuer ce dernier phénomène à une hyperhistaminémie, qui dans le cas de l'urticaire est loin d'être démontrée [12].

En ce qui concerne la thérapeutique (tableau III), nous avons obtenu les meilleurs résultats avec la vacinothérapie réalisée généralement avec des moisissures et en second lieu avec des poussières domestiques ; quelques bénéfices ont été obtenus également grâce au traitement anti-histaminique (Atarax), au régime et aux traitements anti-gastrite et anti-ulcère ; par contre, l'élimination des foyers d'infection (par exemple, l'avulsion dentaire) n'a généralement pas donné de résultats positifs.

CONCLUSION

En conclusion, tout en reconnaissant que dans la plupart des cas examinés l'étiologie du syndrome est restée inconnue (en accord avec ce qu'affirment d'autres auteurs : TAS [16]), nous devons souligner :

1) L'incidence élevée des affections gastro-intestinales constatées (au contraire de ce qu'affirmaient SCHULZ et coll. [14] et CASTELAIN et coll. [1]) ; il s'agissait essentiellement d'hyperchlorhydrie, d'ulcère ou de gastro-duodénite, d'augmentation du taux du pepsinogène sérique ; la signification de ces altérations n'est d'ailleurs pas encore tout à fait claire.

2) L'importance de la sensibilisation aux moisissures d'abord et aux poussières domestiques en deuxième lieu, et par conséquent le bénéfice qu'on peut tirer d'un traitement désensibilisant spécifique.

3) Enfin, la complexité des facteurs étiopathogéniques, qui justifie le mot de FEINBERG : « I should rather see a tiger come into my office than a patient with chronic urticaria ».

BIBLIOGRAPHIE

1. CASTELAIN P.-Y., BONNIOL P., SAINT-ANDRÉ P., VARENNE S. — Nouvelles recherches sur l'étiologie et la thérapeutique des urticaires chroniques. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1971, 78, 578.
2. CHEVALLIER P., MOUTIER F. — Les urticaires avec gastrite atrophique. *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 1936, 7, 337.
3. FEINBERG S. M. — In : Panel discussion on urticaria and angioneurotic edema. *1st Israel Congress of Allergology and applied Immunology*, Tel Aviv, 1964.
4. GAUDIBERT R. — Les urticaires et œdèmes de Quincke aux moisissures atmosphériques. *Rev. franç. Allergol.*, 1972, 12, 21.
5. GREEN G. R., KOELSCHÉ G. A., KIERLAND R. R. — Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Ann. Allergy*, 1965, 23, 30.
6. LOEPER M. — De l'urticaire à l'ulcus gastrique. *Bull. Acad. Méd. (Paris)*, 1946, 130, 81.
7. MELLI G. — *Allergia. Malattie allergiche e allergosimili* Milano Vallardi, 1959.

8. MICHAELSSON G. — Chronic urticaria. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)*, 1969, 49, 404.
9. MILLER D. A., FREEMAN G. L., AKERS W. A. — Chronic urticaria. A clinical study of fifty patients. *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 68.
10. PASTEUR VALLERY-RADOT. — *Maladies allergiques*. Paris, Flammarion, 1963.
11. PATRIARCA G., FAIS G. — Valutazione dell'attività fibrinolitica ematica di pazienti affetti da orticaria cronica in condizioni basali e dopo stasi venosa. *Folia allerg. (Roma)*, 1972, 19, 350.
12. RORSMAN H., ROSENGREN E. — Basophil leucocytes and blood histamine in urticaria. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)*, 1958, 38, 377.
13. ROSSI L., VENUTI A., PATRIARCA G., VESTRINI C. — Comportamento del pepsinogeno sierico in gastropazienti e in gastroresecati. *Acta med. rom.*, 1968, 6, 333.
14. SCHULZ U., DRUNKER M. — Über Zusammenhänge zwischen Störungen der Magensaftsekretion und Hauterkrankungen. *Ber. ges. inn. Med.*, 1971, 26, suppl. 112 c.
15. SOTGIU G., ROSA L., Fegato e allergia alimentare. *Folia allerg. (Roma)*, 1963, 10, 259.
16. TAS J. — Chronic urticaria. *Dermatologica*, 1967, 135, 90.
17. TÉMIME P., PAPY J.-J., PRIVAT Y., PAPY-TÉMIME M. — Pathogénie de l'urticaire chronique. *Rev. franç. Allergol.*, 1972, 12, 59.
18. VENUTI A., PATRIARCA G., ROSSI L. — Determinazione del pepsinogeno sierico in pazienti affetti da orticaria. *Gazz. int. Med. Chir.*, 1968, 73, 6184.
19. WIENER K. — *Skin manifestations of internal disorders (dermadromes)*. St-Louis, Mosby, 1947.
20. YOKOYAMA K., HATANO H. — Clinical use of epsilon-aminocaproic acid on eczema or other kinds of skin diseases suspected to be allergic. *Keio J. Med.*, 1959, 8, 303.
21. ZAUN H. — Magensekretion und Haut. III. Elektrogastrographische Untersuchungen bei Kranke mit Urticaria und Rosacea. *Arch. klin. exp. Derm.*, 1968, 231, 150.