

Urticaire chronique idiopathique : mécanismes cellulaires et physiopathogénie

I. TILLIE-LEBLOND ^{1,2}, P. GOSSET ², A. JANIN ³

RÉSUMÉ

La physiopathologie de l'urticaire chronique idiopathique est mal définie. Cela vient en partie du fait que l'on rassemble dans ce cadre nosologique des formes probablement différentes. Ainsi, le mastocyte, plus accessoirement les cellules mononucléées et l'éosinophile sont identifiés sur biopsies cutanées, en proportion variable selon les diverses études. L'histamine joue un rôle essentiel dans la survenue des manifestations cliniques, mais d'autres médiateurs sont possiblement impliqués. L'hypothèse actuellement développée concerne l'implication, chez un certain nombre de patients, d'auto-anticorps circulants dirigés contre le récepteur de haute affinité pour l'IgE. Ce facteur sérique induit une dégranulation mastocytaire avec histamino-libération *in vitro*. Dans d'autres cas, ce facteur sérique n'est pas retrouvé et des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'implication de médiateurs susceptibles d'induire des phénomènes d'histamino-libération.

MOTS-CLÉS : Urticaire – Mastocyte – IgE.

SUMMARY

Chronic idiopathic urticaria: cellular mechanisms and physiopathogenesis. – The pathophysiology of idiopathic chronic urticaria is poorly defined, partly because this diagnosis probably corresponds to several different forms. Mast cells, and to a lesser extent, mononuclear cells and eosinophils, have been identified on skin biopsies, in variable proportions in different studies. Histamine plays an essential role in the development of clinical manifestations, but other mediators may also be involved. The current hypothesis concerns the role of circulating auto-antibodies directed against the high affinity receptor for IgE in a number of patients. This serum factor induces mast cell degranulation with histamine release *in vitro*. This serum factor is not detected in other cases and further studies are required to evaluate the role of mediators able to induce histamine release phenomena.

KEY-WORDS : Urticaria – Mast cell – IgE.

INTRODUCTION

L'urticaire chronique se caractérise par la survenue itérative de séropapules ortiées, prurigineuses, migratrices depuis plus de six semaines. Elles sont typiquement à centre blanc, érythémateuses en périphérie, fugaces. Lorsque le bilan étiologique est négatif, on porte le diagnostic d'urticaire chronique idiopathique (UCI), [3, 17]. Le rôle

de l'alimentation et des additifs dans la genèse de l'urticaire chronique est discuté ; ainsi, l'étude de Julhin et coll. trouve une fréquence élevée de réponses positives aux tests de provocation, [17]. Dans de nombreux cas, la valeur de ces tests est discutable, car ils ne sont pas toujours reproductibles chez un même patient. La prédominance de l'UCI chez la femme adulte et le rôle aggravant du stress sont bien définis, [17, 21, 29]. La connais-

1. Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital A. Calmette CHRU, LILLE, France

2. Unité INSERM, U416, Institut Pasteur de Lille, France

3. Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Saint Louis, 1, avenue Vellefaux, 75475 PARIS Cedex 10.

Tirés à part : Pr A. Janin (adresse ci-dessus).

Reçu le 24 juin 1997.

TILLIE-LEBLOND I., GOSSET P., JANIN A. – Urticaire chronique idiopathique : mécanismes cellulaires et physiopathogénie. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 5, 573-577.

sance de la physiopathogénie de cette maladie est essentielle pour une meilleure approche thérapeutique; en effet, cette maladie chronique a un important retentissement psychologique et social, et l'efficacité des anti-histaminiques est inconstante. Cette entité ne fait pas partie, par définition, des réactions allergiques : les anticorps IgE ne sont pas impliqués ni la présence d'allergènes nécessaire, comme au cours des urticaires allergiques, pour créer ou perpétuer ce processus. Dans l'UCI, la fréquence de l'atopie n'est, de fait, pas supérieure à celle de la population générale, et le taux d'IgE sérique n'est pas élevé chez la plupart des patients. De plus, les caractéristiques histologiques de ce type d'affection diffèrent parfois de celles des réactions cutanées induites par un allergène ou de celles des urticaires physiques, [29]. La difficulté de l'approche physiopathogénique de l'UCI est d'appréhender la séquence des événements biologiques et cellulaires en l'absence de facteur déclenchant identifié.

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE CUTANÉE DANS L'UCI

Dans l'urticaire, de façon constante, les biopsies cutanées montrent un aspect oedématié du derme, en particulier des faisceaux de collagènes dans les régions atteintes, et une dilatation des veinules est parfois observée. Lorsqu'il est présent, l'infiltrat cellulaire est volontiers péri-veinulaire,

formé de cellules variées selon les étiologies (fig. 1). Les cellules impliquées dans l'UCI et leur rôle respectif ne sont pas clairement définis. L'augmentation du nombre des mastocytes est controversée. Le nombre de mastocytes est 10 fois plus élevé dans l'UCI que chez le sujet normal, en situation péri-vasculaire, [25]. Toutefois, récemment, Smith et coll ont comparé le nombre de mastocytes sur peau saine et lésionnelle d'UCI et peau de témoins sains: ils n'ont pas trouvé de différence significative du nombre de mastocytes entre ces trois groupes par technique de double marquage tryptase/chymase [31]. La présence d'un infiltrat de cellules mononucléées est plus constamment retrouvée. Cet infiltrat est composé de lymphocytes T, de monocytes et de mastocytes. Dans son étude, Elias retrouvait 47 p. cent de lymphocytes T, 22 p. cent de monocytes, 11 p. cent de mastocytes et 20 p. cent de cellules non identifiées. Le rapport CD4/CD8 est superposable à celui du sang mais il existe d'importantes variations entre les patients [4]. Mekori et coll. analysant les mêmes critères trouvent une majorité de cellules lymphocytaires de phénotypes CD4, activées, exprimant en majorité l'HLA-DR (onze patients ont une UC dont trois à la pression) [24]. Par contre, Barlow et coll. n'ont pas mis en évidence de signe d'activation lymphocytaire dans l'UCI, mais les critères permettant de préciser l'activation ne sont pas clairement définis dans ce travail [1]. Dans ces études, il n'existait pas de lésion vasculaire, de débris nucléaires ou d'extravasation

Tableau I. – Critères cliniques, biologiques et histologiques permettant de différencier l'urticaire chronique idiopathique de la vascularite urticarienne.

	<i>Urticaire chronique idiopathique</i>	<i>Vascularite urticarienne</i>
Manifestations cliniques		
prurit	oui	variable
purpura	non	oui
douleurs	non	oui
durée < 24 heures	oui	non
pigmentation	non	oui
réponse aux anti-Histaminiques	variable	variable
manifestations systémiques	rare (douleurs abdominales)	oui
Biologie		
syndrome inflammatoire	non (parfois, VS accélérée)	oui
baisse du complément sérique	non	variable
complexes immuns circulants	non	variable
Histologie		
extravasation des hématies	non	oui
leucocytoclasie	non	oui
dépôt de fibrine	variable	oui
immunofluorescence directe		
avec le C3	non	oui
oedème des cellules endothéliales des veinules	rare	oui

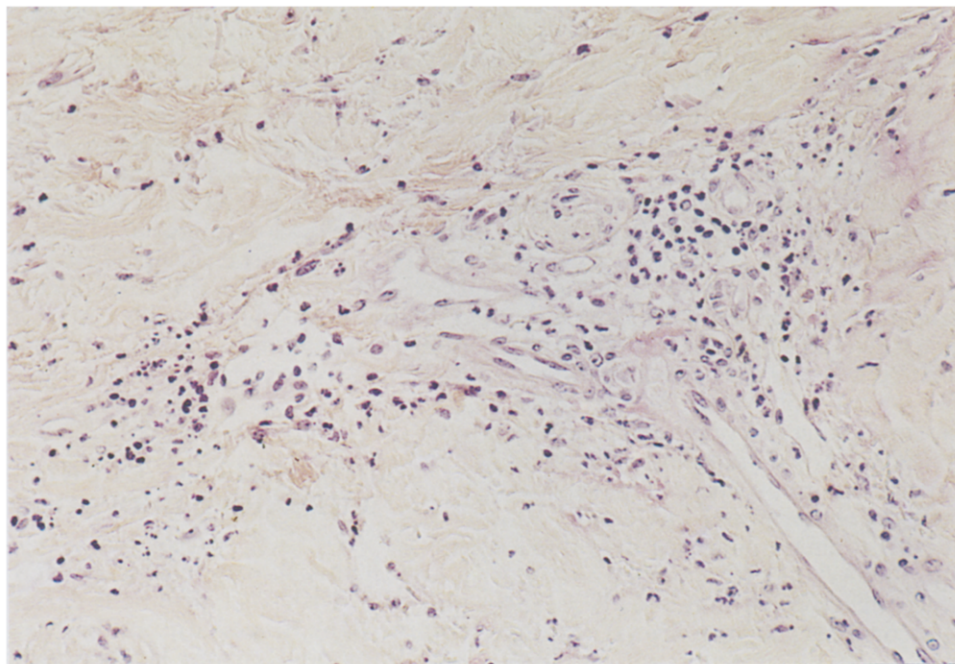


Fig. 1. – Biopsie effectuée en peau lésionnelle chez un patient atteint d'UCI. Présence d'œdème dissociant les faisceaux de collagène et d'un infiltrat de cellules inflammatoires péri-vasculaire. (x 400)

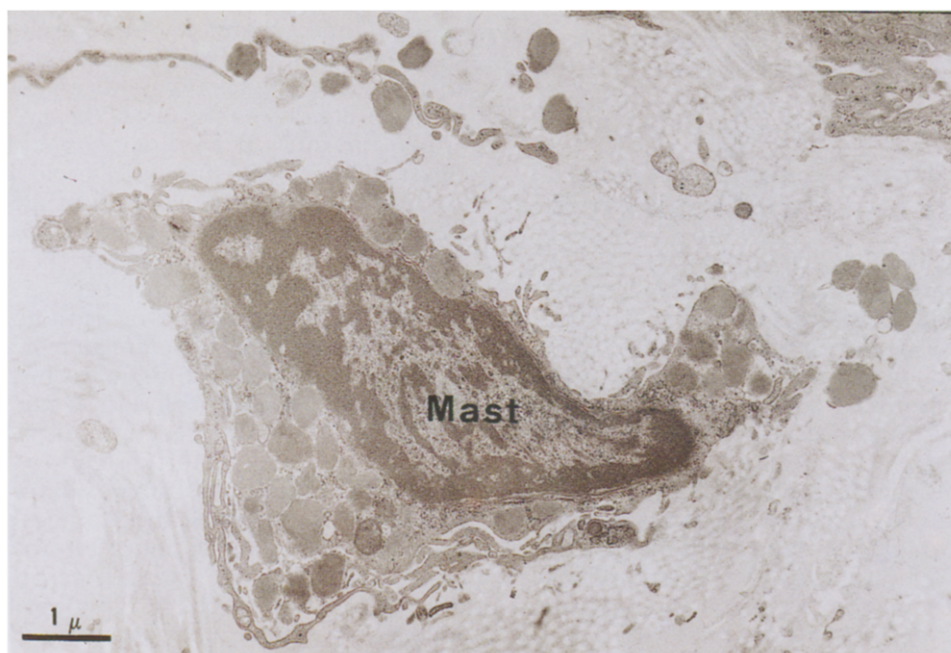


Fig. 2. – Mastocyte cutané dégranulant chez un patient atteint d'UCI. (microscopie électronique).

des hématies, [25]. En effet, la vascularite urticaire est une entité distincte de l'UCI et des données cliniques, biologiques et histologiques permettent de les différencier (tableau I) [10]. Le rôle du neutrophile, de l'éosinophile et du basophile est aussi controversé. Natbony ne trouve pas de différence entre sujets témoins et UCI, mais les techniques d'identification cellulaire n'étaient pas basées sur la détection de médiateurs en immuno-histo-chimie. Ainsi, à l'inverse, Haas et coll. ont mis en évidence, sur peau lésionnelle de douze patients atteints d'UCI, de la Major Basic Protein (MBP) sur les tissus et des cellules marquées par un anticorps dirigé contre l'EG1 (eosinophil granule 1) et l'EG2 (eosinophil granule 2). Rarement, ces cellules exprimaient le récepteur de faible affinité pour l'IgE (FcεRII). Sur quatre biopsies effectuées chez ces mêmes patients en peau non lésionnelle, deux étaient positives pour l'EG1 et l'EG2. La présence de MBP plaide pour une dégranulation des éosinophiles dans l'UCI. Curieusement, cette réactivité pour les constituants de l'éosinophile n'est pas corrélée aux nombres d'éosinophiles détectés par la méthode de coloration à l'hématoxyline-éosine [13]. Mis à part l'urticaire retardée à la pression, aucune notion sur l'implication des molécules d'adhésion dans l'UCI n'est connue [2].

La nature des cellules constituant l'infiltrat dans l'UCI est donc encore controversée. Les résultats contradictoires viennent en partie de la différence entre les techniques utilisées pour la détection du type de cellules (colorations histo-chimiques simples, ou immuno-histo-chimie), mais aussi du rassemblement d'étiologies probablement différentes dans le même cadre nosologique d'UCI.

MÉDIATEURS IMPLIQUÉS DANS L'URTICAIRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE

L'augmentation tissulaire de l'histamine est connue. Par la formation de bulles de succion (créées grâce à la chaleur et une pression négative exercées sur la peau), Kaplan et coll. ont montré des taux d'histamine 6 fois supérieurs à ceux des témoins [19]. Phanurak et coll. ont trouvé une augmentation de l'histamine cutanée totale, en rapport essentiellement avec une sécrétion d'origine mastocytaire ; la participation des basophiles paraît peu importante dans ce modèle [27]. En microscopie électronique, les phénomènes de dégranulation mastocytaire sont bien identifiés, (fig. 2). Lors de tests cutanés à l'histamine, la réponse était plus importante chez les patients atteints d'UCI que dans une population témoin, [22, 23]. Ces mêmes auteurs n'ont pas trouvé de différence dans la réponse cutanée aux leuco-

triènes C4, D4, E4. Le rôle des kinines et des neuropeptides, avec susceptibilité accrue à certains de ces médiateurs, tels que le vasoactive intestinal peptide (VIP), est connu, mais aucun dosage tissulaire n'a été effectué à ce jour [9, 16, 18, 30]. De même, le rôle d'autres médiateurs mastocytaires tels que le TNFα n'est pas encore éclairci. On sait cependant que le TNFα prend part aux réactions anaphylactiques décrites dans l'urticaire au froid, et qu'il est en partie d'origine mastocytaire [32]. Dans l'UCI, il est possible que d'autres cytokines d'origine mastocytaire ou lymphocytaire, potentiellement histamino-libératrices, ou pro-inflammatoires, soient impliquées.

AUTO-IMMUNITÉ ET URTICAIRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE

Le mécanisme responsable de l'activation mastocytaire n'est pas clairement défini dans l'UCI comme dans un certain nombre de pathologies auto-immunes. Lorsque la responsabilité d'allergènes, de médicaments, d'agents infectieux ou de stress physiques ne peut être impliquée, la survenue de poussées itératives d'urticaire n'est pas expliquée. L'implication d'agents histamino-libérateurs circulants a été avancée, notamment par Rorsman [28]. Greaves et Kern ont démontré que la libération d'histamine par les basophiles après stimulation par un anti-IgE était réduite dans l'UCI comparée aux témoins [11, 20]. De plus, Grattan montra que le sérum autologue de ces patients injecté dans le derme était responsable d'œdème et d'indurations cutanées. Cet élément disparaissait chez les patients en rémission. Les biopsies effectuées sur le site de la réaction montraient un infiltrat à cellules mononuclées, mais aussi présence d'éosinophiles et de neutrophiles. Ce médiateur sérique serait une IgG, ayant une possible fonction dirigée contre l'IgE ou le récepteur de haute affinité pour l'IgE (FcεRI) [5, 6, 8]. Si la présence d'auto-anticorps anti-IgE a été retrouvée dans le sérum de patients atteints de dermatite atopique, urticaire au froid, vascularite cutanée, leur valeur clinique est incertaine [12]. Dans l'UCI, Hide et coll. ont étudié 26 patients qui présentaient une réaction cutanée d'œdème et d'induration après injection intra-dermique de sérum autologue. Le sérum de quatre patients qui induisait, de plus, une histamino-libération par les basophiles d'un donneur à faible taux d'IgE sérique a été analysé, ce qui a permis d'isoler un auto-anticorps de type IgG circulant dirigé contre la fraction alpha du récepteur de haute affinité pour l'IgE des basophiles et mastocytes [14, 15]. La pertinence clinique de cet auto-anticorps dans les poussées d'UCI est confortée par l'amélioration après plasmaphérèse, de certains patients atteints

d'UCI, particulièrement ceux ayant, à la fois, une réactivité cutanée avec le sérum autologue et une activité *in vitro* histamino-libératrice sur le basophile [7]. Niimi et coll ont détecté chez environ 25 % des patients atteints d'UCI (population de 163), un anticorps dirigé contre la fraction alpha du FcERI sérique capable d'induire une histamino-libération par les mastocytes cutanés *in vitro* et induisant une dégranulation mastocytaire *in vitro* après injection intra-dermique [26]. Zweiman et coll. ont montré que le taux était plus bas chez les patients atteints d'UCI lors de la diminution des symptômes [33]. Ainsi, dans certaines UCI sévères, le taux sérique de ce médiateur sérique pourrait être un marqueur d'activité de la maladie.

CONCLUSION

Les données physiopathogéniques de l'urticaire chronique idiopathique sont peu connues. Le mastocyte, plus accessoirement le lymphocyte T CD4+ et l'éosinophile sont toujours retrouvés sur les biopsies cutanées. L'histamine joue un rôle clé dans les manifestations cliniques, mais n'est probablement pas le seul médiateur impliqué. L'hypothèse de l'effet délétère d'auto-anticorps circulants IgG dirigé contre le récepteur de haute affinité pour l'IgE est avancée par certains auteurs. D'autres études sont nécessaires pour affirmer l'implication clinique de ces résultats, et identifier les autres médiateurs susceptibles d'intervenir localement sur l'histamino-libération.

RÉFÉRENCES

- Barlow P.J., Ross E.L., MacDonald D.M., Black A.K., Greaves M.W. Mast cells and T lymphocytes in chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 25, 317-322
- Barlow R.J., Ross E.L., MacDonald D.M., Black A.K., Greaves M.W. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. *Br. J. Dermatol.*, 1994, 131, 341-347
- Champion R.H., Roberts S.O.B., Carpenter R.G., Roger J.H. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br. J. Dermatol.*, 1969, 81, 588-597
- Elias J., Boss E., Kaplan A.P. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria, Prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 914-918
- Grattan C.E.H., Boon A.P., Eady R.A.J., Winkelmann R.K. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late phase reaction. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1990, 93, 198-204
- Grattan C.E.H., Francis D.M., Hide M., Greaves M.W. Detection of circulating histamine-releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 21, 695-704
- Grattan C.E.H., Francis D.M., Slater N.G.P., Barlow R.J., Greaves M.W. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet*, 1992, 339, 1078-1080
- Grattan C.E.H., Wallington T.B., Warin R.P., Kennedy C.T.C., Bradfield J.W. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria - a clinical, immunological and histological evaluation. *Br. J. Dermatol.*, 1986, 114, 583-590
- Greaves M., Shuster S. Responses of the skin blood vessels to bradykinin histamine and 5-hydroxy-tryptamine. *J. Physiol.*, 1967, 193, 255-267
- Greaves M.W. Chronic urticaria. Current Concepts. *N Engl J Med*, 1995, 332, 1767-1872
- Greaves M.W., Plummer V.M., McLaughlan P., Stanworth D.R. Serum and cell bound IgE in chronic urticaria. *Clin. Allergy*, 1974, 4, 265-271
- Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J., Agnello V., Kaplan A.P. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J. Invest. Dermatol.*, 1988, 90, 213-217
- Haas N., Motel K., Czarnetzki B.M. Comparative immunoreactivity of the eosinophil constituents MBP and ECP in different types of urticaria. *Arch. Dermatol. Res.*, 1995, 287, 180-185
- Hide M., Francis D.M., Grattan C.E.H. Auto-antibodies against the high affinity IgE receptors as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1599-1604
- Hide M., Francis D.M., Grattan C.E.H., Barr R.M., Winkelmann R.K., Greaves M.W. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 624-627
- Juhlin L. Late phase cutaneous reaction to platelet activating factor and kallikrein in urticaria. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, suppl.4, 9-10
- Juhlin L. Recurrent urticaria, a clinical investigation of 330 patients. *Br. J. Dermatol.*, 1981, 104, 369-381
- Juhlin L., Michaelsson G. Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in healthy subjects and in patients with urticaria. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)*, 1969, 49, 26-36
- Kaplan A.P., Horokova Z., Katz S.I. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1978, 61, 350-354
- Kern F., Lichtenstein L.M. Defective histamine release in chronic urticaria. *J. Clin. Invest.*, 1976, 57, 1369-1377
- Kiblenzer C.S. The urticaria. In: *Psychocutaneous disease*. Orlando, Fla, Grune & Stratton, 1987, 191-207
- Krause L.B., Shuster E. Enhanced wheal and flare response to histamine in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1985, 20, 486-488
- Maxwell D.L., Atkinson B.A., Spur B.W., Lessof M.H., Lee T.H. Skin responses to intradermal histamine and leukotrienes C4, D4 and E4 in patients with chronic idiopathic urticaria and in normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 759-765
- Mekori Y.A., Iono R.C., Anderson P., Kohler P.F. Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 72, 681-684
- Natbony S.F., Philipps M.E., Elias J.M., Godfrey H.P., Kaplan A.P. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 177
- Niimi N., Francis D.M., Kermani F., O'Donnell B.F., Hide M., Kobza-Black A., Winkelmann R.K., Greaves M.W., Barr R.M. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, 106, 1001-1006
- Pnanuphak P., Schochel A.L., Arroyave C.M., Kehler P.F. Skin histamine in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 65, 371-375.
- Rorsman H. Basophil leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergologica*, 1962, 17, 168-184
- Sibbad R.G., Cheema A.S., Lozinski A., Tarlo S. Chronic urticaria evaluation of the role of physical, immunologic and other contributory factors. *Int. J. Dermatol.*, 1991, 30, 381-386
- Smith C.H., Atkinson B., Morris R.W. Cutaneous response to vasoactive intestinal polypeptide in chronic idiopathic urticaria. *Lancet*, 1992, 339, 91-93
- Smith C.H., Kepley C., Schwatz I.B., Lee T.H. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 96, 360-364.
- Tillie-Leblond I., Gosset P., Janin A., Marquette C.H., Copin M.C., Wallaert B., Tonnel A.B. TNF α release during systemic reaction in cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 501-9.
- Zweiman B., Valenzano M., Atkins J.C., Tanus T., Getsy J.A. Characteristics of histamine releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 96, 89-98