

Urticaires syndromiques

Pr Ludovic Martin,¹ Pr Delphine Staumont-Sallé,²

1 Service de Dermatologie, CHU d'Angers, 2 Service de Dermatologie, CHU de Lille



Rappels

- Urticaire (U)

- Définition clinique : papules érythémateuses oedémateuses, agencées diversement (papules isolées, plaques ou lésions figurées), fugaces (<24h) et prurigineuses
- Définition chronologique
 - U aiguë : <6 semaines d'évolution (hypersensibilité immédiate; autres mécanismes « pharmacologiques »)
 - U chronique : quotidienne, >6 semaines (U chronique spontanée, U inducibles)

- Angioedème (AO)

- Définition clinique : œdème dermo-hypodermique, blanc et habituellement souple, segmentaire, avec résolution *ad integrum* en quelques heures à quelques jours
- Définition chronologique
 - AO aigu (hypersensibilité immédiate; autres mécanismes pharmacologiques)
 - AO récurrent (équivalent d'U chronique spontanée; AO bradykiniques héréditaires ou médicamenteux)

L' « urticaire » et l' « AO » observés au cours des affections syndromiques (ou systémiques) décrites ci-après seront très souvent **atypiques...**



Critères cliniques et anamnestiques **atypiques** des U syndromiques

- Critères cliniques

- Papules douloureuses
- Papules purpuriques ou avec évolution pigmentogène
- Papules fixes (>24h)
- Association à d'autres lésions cutanées (livédo, nécrose...)
- Association à des signes extra-cutanés (digestifs, articulaires, neurologiques...)
- Association à des signes généraux (fièvre élevée et/ou AEG lors des poussées; retard staturo-pondéral ou développemental associés à l'évolution chronique...)

- Critères anamnestiques

- Début précoce, parfois dès les premières semaines de vie
- Antécédents familiaux identiques
- **Réponse partielle, retardée ou absente aux anti-H1** en traitement aigu ou en prophylaxie long terme - bien faire préciser posologie et durée du ttt



Plan du cours

- U des maladies auto-inflammatoires
 - Cryopyrinopathies
 - Interféronopathies
 - Protéasomopathies
- U des maladies inflammatoires
 - Vasculites urticariennes
 - Maladie de Still
 - Syndrome de Schnitzler
 - U des connectivites (lupus)
 - U neutrophilique et dermatoses neutrophiliques
- U des mastocytoses
 - « U pigmentaire »
 - Autres mastocytoses
- U des affections bradykiniques
- Les AO qui n'en sont pas...
 - Granulomatoses



Urticaire des maladies auto-inflammatoires

- MAI = affections systémiques caractérisées par des épisodes fébriles récurrents (« périodiques » et « inexplicables ») et un syndrome inflammatoire biologique
- Elles sont génétiquement déterminées et en rapport avec une dysrégulation de l'immunité innée. On parle également d' « inflammasomopathies »
- Les lésions cutanées sont fréquentes et précoces
- Leur nosologie est encore en devenir +++
- Aux affections décrites ci-après, on pourrait ajouter la FMF, le TRAPS, le syndrome hyper-IgD, le PFAPA qui peuvent également se manifester par une urticaire atypique...



Cryopyrinopathies (1)

- Urticaire familiale au froid
 - Syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS)
 - Affection AD, forme la moins sévère des CAPS
 - Mutation du gène *NLRP3*
 - Hyperproduction d'IL1 bêta
 - Épisodes récurrents d'urticaire fixe et non prurigineuse, déclenchés par l'exposition au froid
 - Association à une conjonctivite et à des arthromyalgies
 - Début dans la petite enfance



Cryopyrinopathies (2)

- Syndrome de Muckle-Wells
 - CAPS rare
 - Mutation du gène *NLRP3*
 - Hyperproduction d'IL1 bêta
 - Début néonatal
 - Fièvre élevée vespérale, récurrente, avec malaise, éruption urticarienne diffuse atypique (non prurigineuse), signes inflammatoires généraux et locaux (uvéites, arthralgies...), surdité de perception progressive
 - Amylose de type AA possible
 - Traitement = anakinra SC tous les jours

Georgin-Lavialle et al. Presse Med 2019



Cryopyrinopathies (3)

- Syndrome CINCA (ou NOMID)
 - CAPS AD très rare, forme sévère du syndrome de Muckle-Wells
 - Mutation du gène *NLRP3*
 - Hypersécrétion d'IL1 bêta
 - Début néonatal
 - Aux signes du SMW s'ajoutent une dysmorphie faciale, des signes généraux (retard staturo-pondéral), neurologiques (méningite chronique, atrophie optique...), articulaires (déformations...)
 - Pronostic sévère avec retard mental
 - Traitement = anakinra SC tous les jours

Georgin-Lavialle et al. Presse Med 2019



Interféronopathies (1)

- Syndromes d'Aicardi-Goutières
 - Encéphalite subaiguë sévère avec régression psycho-motrice
 - Transmission autosomique dominante ou récessive selon les gènes en cause
 - Plusieurs gènes impliqués, associés à une « signature interféron » dans le LCR et le plasma
 - Début néonatal
 - Certains patients développent des lésions cutanées: engelures et acrosyndromes, nécroses cutanées, panniculites et parfois des placards urticariens atypiques avec vasculite histologique



Interféronopathies (2)

- Syndromes SAVI
 - Vasculopathie inflammatoire systémique néonatale
 - Activation constitutive de la protéine STING
 - Transmission AD
 - Lésions interstitielles pulmonaires, articulaires et cutanées : engelures, livédo, nécroses cutanées, pustulose et vasculite urticarienne

Kim et al. J Mol Med 2016



Protéasomopathies

- Syndrome CANDLE
 - Affections très rares de description récente
 - Transmission autosomique récessive (gènes *PSMB8*, *PSMG2*)
 - Hyperproduction d'IFN
 - Lipodystrophies et éruptions cutanées urticariennes atypiques
 - Fièvre élevée

De Jesus et al. JACI 2019



Urticaire des maladies inflammatoires

- Une urticaire atypique associée à des symptômes extra-cutanés peut être observée au cours :
 - Des vasculites urticariennes, de la maladie de Still, ou du syndrome de Schnitzler pour lesquels elle constitue un symptôme cardinal
 - Mais aussi des connectivites, en particulier du lupus, où elle est plus rare
 - Enfin au cours d'entités dont la nosologie reste à préciser comme l'urticaire neutrophilique



Maladie de Still (adulte)

- Maladie auto-inflammatoire acquise
- Lésions urticariennes rosées vespérales, fugaces avec fièvre
- Affections atteignant typiquement le sujet jeune
- Pharyngite, arthralgies fréquentes
- Ferritine élevée, fraction glycosylée basse
- Traitements = hydroxychloroquine, dapsons, corticothérapie générale, azathioprine



Maladie de Still (adulte)



Syndrome de Schnitzler

- Maladie auto-inflammatoire acquise
- Urticaire chronique atypique, classiquement peu papuleuse, associée à une IgM monoclonale
- Fièvre élevée, bien tolérée
- Douleurs osseuses, arthrites, adénopathies, hépato-splénomégalie
- Syndrome inflammatoire biologique
- Amylose AA
- Traitement = anakinra



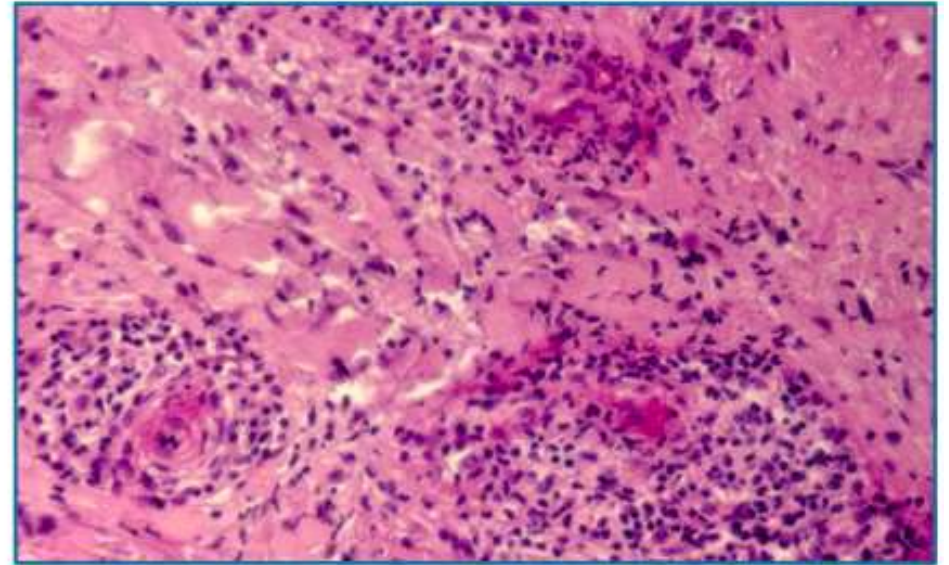
Vasculites urticariennes

- Lésions purpuriques, douloureuses et fixes, avec vasculite histologique; AO possibles
- VU normocomplémentémique idiopathique ou VU hypocomplémentémiques syndromiques (McDuffie, Goujerot-Sjögren, lupus)
- Affections atteignant typiquement la femme jeune
- Arthralgies fréquentes
- Baisse de C3, C4 et C1q
- Traitements = hydroxychloroquine, dapsons, corticothérapie générale, azathioprine





Urticaire purpurique



Histologie: vasculite leucocytoclasique
avec nécrose fibrinoïde de la paroi
des veinules dermiques



Urticaire des connectivites

- Une urticaire récidivante ou chronique accompagne parfois un lupus ou un syndrome de Goujerot-Sjögren
- L'urticaire atypique (et parfois typique) peut être une forme d'entrée dans la connectivite chez la femme jeune. Attention au diagnostic trop rapide d'UCS ou de lucite polymorphe...



Urticaire neutrophilique

- Entité controversée
- Définition histologique: infiltrat périvasculaire et interstitiel de neutrophiles
- Cliniquement: prurit absent, résistance habituelle aux anti-H1 mais réponse à la colchicine
- Dermatose urticarienne neutrophilique des Still, Schnitzler: continuum avec l'U neutrophilique ?



Urticaire des mastocytoses

- Accumulation tissulaire de mastocytes et relargage de médiateurs incluant l'histamine et la tryptase
- Lésions urticariennes et manifestations paroxystiques cutanées et possiblement systémiques (vomissements et diarrhées, bronchospasme, malaises et chocs...)



« Urticaire pigmentaire » (mastocytose maculo-papuleuse)

- Plusieurs dizaines à plusieurs centaines de maculo-papules érythémateuses qui connaissent des « poussées » oedémateuses évocatrices à la faveur d'un frottement, d'une infection intercurrente etc...
- Signe de Darier
- Bulles possibles, évolution pigmentogène
- Mutation de *KIT*
- Traitement par anti-H1 en cas de prurit, par dermocorticoïdes en cas de lésions bulleuses
- Guérison inconstante à l'adolescence
- Mastocytose cutanée diffuse, beaucoup plus rare

Meni et al. BJD 2018





Mastocytose cutanée diffuse avec « dermographisme » sévère
Ayant nécessité un traitement par imatinib
Morren et al. J Pediatr 2014

Mastocytomes multiples
(Cartouche : signe de Darier positif)



Urticaire des affections bradykiniques

- L'urticaire est classiquement absente en cas d'angioedème bradykinique héréditaire (déficit en C1 inhibiteur, mutation du gène *SERPING1*) ou acquis (auto-immuns: anticorps anti-C1 inhibiteur associés aux connectivites ou aux lymphoproliférations; pharmacologiques: IEC ou autres médicaments inducteurs)
- Mais les poussées d'AOBK peuvent être précédées d'un « rash marginé », typiquement non prurigineux mais très urticarien dans sa présentation...





Eruption marginée précédant une poussée d'AOH de type 1





Eruption d'allure urticarienne
précédant une poussée
angioedémateuse
au cours d'un de AOH de type 1
Martin et al. Acta Derm Venereol 2016



Les AO qui n'en sont pas...

Ne sont pas des AO, les tuméfactions

- Inflammatoires : dermo-hypodermes bactériennes...
- Avec atteinte épidermique : eczémas aigus
- Très douloureuses ou très prurigineuses
- Chroniques : granulomatoses
- Les phénomènes de stase par compression ou les gonflements gravitationnels



Granulomatose
de Miescher



Eczéma aigu



En pratique...

- Critères cliniques

- Papules douloureuses
- Papules purpuriques ou avec évolution pigmentogène
- Papules fixes (>24h)
- Association à d'autres lésions cutanées (livédo, nécrose...)
- Association à des signes extra-cutanés (digestifs, articulaires, neurologiques...)
- Association à des signes généraux (fièvre élevée et/ou AEG lors des poussées; retard staturo-pondéral ou développemental associés à l'évolution chronique...)

Biopsie cutanée

- Critères anamnestiques

- Début précoce, parfois dès les premières semaines de vie
- Antécédents familiaux identiques
- Syndrome inflammatoire biologique
- Réponse partielle, retardée ou absente aux anti-H1 en traitement aigu ou en prophylaxie long terme

Avis génétique



Alternatives thérapeutiques aux anti-H1 dans les urticaires syndromiques

- Colchicine
- Dapsone
- MTX
- Corticothérapie générale
- Thalidomide
- Anakinra

