

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة 8 ماي 1945  
UNIVERSITE DU 8 MAI 1945  
Faculté des sciences de la nature et de la vie, sciences de la terre et de l'univers



**Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité/Option : Immunologie Appliquée**

**Thème :**

**L'urticaire : Etude bibliographique**

**Présenté par :**

- Ayaichia Safia
- Djaddour Omayma
- Boudjellel Raine

**Devant le jury composée de :**

<b>Président:</b>	<b>Mme Zerguine. K</b>	<b>M.C.A</b>	<b>Université de Guelma</b>
<b>Examinatrice:</b>	<b>Mme Kaidi. S</b>	<b>M.C.B</b>	<b>Université de Guelma</b>
<b>Encadreur:</b>	<b>Mme MAIRIF Sameh</b>	<b>M.C.B</b>	<b>Université de Guelma</b>

**Juin 2023**



**CLASS OF**  
**2023**

## **Remerciements**

*Nous remercions d'abord Dieu, qui nous a donné la bonne santé, la volonté et la patience tout au long de la période de nos études.*

*Nous remercions vivement en premier lieu les membres de jury :*

*Nos vifs remerciements s'adressent à **Mme Zerguine.K** pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre jury de ce mémoire de Master.*

*Nous remercions **Mme Kaidi .M** pour le grand honneur et privilège que vous nous acceptant d'évaluer notre travail et d'avoir eu l'amabilité de partager vos connaissances.*

*Nous voudrions adresser toute notre gratitude à notre encadreur **Mme Mairif .S** pour sa patience sa disponibilité, et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Enfin, nous exprimons nos vifs et profonds remerciements à toute personne ayant participé de près ou de loin dans notre recherche de ce modeste travail*

*Merçi à tous et à toutes*



## *Dédicace*

*Mes remerciements vont tout d'abord au bon DIEU pour la volonté et la patience qu'il m'a données durant ces longues années d'études afin que je puisse arriver à ce stade.*

*Je dédie ce modeste travail : Aux personnes les plus chères au monde : ma mère « Dadi »*

*Et Mon père « salim », qui donne le meilleur d'eux pour me voir réussir, vous êtes la lumière de mes yeux, merci pour votre amour, votre affection, votre soutien et vos encouragements constants et mutuels. Sans vous je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Recevez ici ma profonde gratitude pour vos innombrables sacrifices. Je vous souhaite une longue et heureuse vie.*

*A mon unique frère « Khaled » Dieu accord la paix son âme.*

*A ma grand- mère « Mamina » Dieu accord la paix son âme.*

*A ma sœur chérie « Lamiss » pour leurs amour et soutien.*

*Je me dédie ce travail à « moi-même ».*

*Safia*



# *Dédicace*

*Je tiens à remercier avant tout le bon Dieu pour la volonté et la patience qu'il m'a prodigué.*

*Je dédie ce modeste travail avec plein d'amour et de respect :*

*A qui je porte fièrement son nom... J'espère que Dieu te fera miséricorde, mon cher Père Houcin...*

*Au sens de l'amour et à la source de la tendresse... Pour celui dont la prière était le secret de mon succès ma douce mère Houria...*

*Pour qui étaient mes modèles, ma force, mes chères sœurs Bouthaina et Hadjer et mon chère frère Ali... Et toute ma famille Djaddour et Ghodbane...*

*A mon chère mari Mouhammad... qui a toujours été en soutien de moi et mon lâche tout au long de ce modeste travail.*

*A mes amis proches : Sara, Rayan, Safia et Bouthaina*

*A ma belle-famille : nulle dédicace ne pourrait exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les encouragements, l'amour et leurs soutiens pendant toute la durée de ce travail, que de dieu leur apporte le bonheur, les aide à réaliser tous vœux et leur offre un avenir.*

*\* Omayma \**



## *Dédicace*

**Mes remerciements vont tout d'abord au bon Dieu pour la volonté et la patience qu'il ma donnèes  
tout au long de mes études**

**Je dèdie ce modeste travail avec plein d'amour et de respect :**

**A la famme de mon cœur, ma vie et mon bonheur , à toi ma mère Akila**

**A ma source de joie et bonheur ,celui qui s'est toujours sacrifier pour me voir rèussir,àtoi mon père  
Mohamed el mondji**

**A mon cher mari Walid,ma moitié,l'homme de valeur ,pour out l'encouragement et pour sa  
prèsence dans ma vie ,que dieu te garde pour moi**

**Au premier signe de ma joie et ma source de force mes deuxchères enfants Elina Razane et Anes**

**A ma chère sœur Mounia pour tout l'encouragement permanant et son soutien moral**

**Tout l'amour pour mes neveux Louai et Cylia que dieu vous protège**

**A mes chères frères,ma force dans cette vie Fethi et Farespour leurs prèsenances dans ma vie et pour  
leurs soutiens moraux tout au long de mes etudes que dieu vous protege**

**A mes chères tantes Chama,Kamila,Zahira pour leurenencouragements**

**A tous mes collègues de travail**

**A toutes la famille Boudjellel**

**Enfin je remercie mes binomes Safia et Oumaima et a toutes personnes ayant contribuè de près  
ou de loin à la réalisation de ce travail**

***Riane***

# Sommaire

<b>Table des matières</b>	<b>Page</b>
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie</b>	
1. Rappel en dermatologie.....	1
1.1. La peau.....	1
1.1.1. Sa structure.....	1
1.1.1.1. L'épiderme.....	2
1.1.1.2. Le derme.....	2
1.1.1.3. L'hypoderme.....	4
1.1.2. Ses fonctions.....	5
1.1.2.1. La fonction de barrière.....	5
1.1.2.2. La fonction immunitaire.....	6
1.1.2.3. La perception.....	6
1.1.2.4. La protection.....	7
1.1.2.5. La synthèse et l'échange.....	8
2. Rappel en immunologie.....	8
2.1. Les différents types d'immunité.....	8
2.1.1. Immunité innée .....	8
2.1.2. Immunité acquise.....	9
2.2. Le système immunitaire cutané.....	9
2.2.1. Ses cellules .....	10
2.2.2. Le système du complément .....	11
<b>Partie 02 : L'urticaire</b>	
1. Historique .....	13
2. Définition de L'urticaire .....	13
3. Epidémiologie .....	13
4. Physiopathologie.....	14
4.1. Mécanismes immunologiques .....	15
4.2. Mécanismes non immunologiques .....	20

<b>4.3.</b>	<b>Médiateurs impliqués dans le développement de la lésion d'urticaire</b>	
	➤ Phase immédiate	<b>21</b>
	➤ Phase intermédiaire	
	➤ Phase tardive	
<b>5.</b>	<b>Forme clinique</b>	<b>25</b>
<b>5.1.</b>	<b>Urticaire superficielle</b>	<b>25</b>
<b>5.2.</b>	<b>Urticaire profond</b>	<b>26</b>
<b>6.</b>	<b>Facteur étiologiques</b>	<b>26</b>
<b>6.1.</b>	<b>Urticaires Médicamenteuses</b>	<b>26</b>
<b>6.2.</b>	<b>Urticaire Alimentaire</b>	<b>27</b>
<b>6.3.</b>	<b>Urticaire de contact</b>	<b>28</b>
<b>6.4.</b>	<b>Urticaire infectieuse</b>	<b>28</b>
<b>6.5.</b>	<b>Urticaire d'environnement</b>	<b>29</b>
<b>6.6.</b>	<b>Urticaire Physique</b>	<b>29</b>
<b>6.6.1.</b>	<b>Dermographisme</b>	<b>30</b>
<b>6.6.2.</b>	<b>Urticaire retardée à la pression</b>	<b>30</b>
<b>6.6.3.</b>	<b>Urticaire au froid</b>	<b>31</b>
<b>6.6.4.</b>	<b>Urticaire solaire</b>	<b>31</b>
<b>6.6.5.</b>	<b>Urticaire cholinergique</b>	<b>32</b>
<b>6.7.</b>	<b>Les autres urticaires physiques sont très rares Urticaire</b>	<b>33</b>
<b>6.7.1.</b>	<b>Aquagénique</b>	<b>33</b>
<b>6.7.2.</b>	<b>Urticaire Vibratoire</b>	<b>33</b>
<b>6.7.3.</b>	<b>L'urticaire à la chaleur/au chaud</b>	<b>34</b>
<b>6.8.</b>	<b>Urticaires systémiques</b>	<b>35</b>
<b>7.</b>	<b>Forma évolutive</b>	<b>35</b>
<b>7.1.</b>	<b>Urticaire aigue</b>	<b>35</b>
<b>7.2.</b>	<b>Urticaire chronique</b>	<b>35</b>
<b>8.</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>37</b>
<b>8.1.</b>	<b>Anamnèse</b>	<b>37</b>
<b>8.2.</b>	<b>Examen clinique</b>	<b>39</b>
<b>8.2.1.</b>	<b>Examen dermatologique</b>	<b>39</b>
<b>8.2.2.</b>	<b>Examen général</b>	<b>40</b>
<b>8.3.</b>	<b>Examen paraclinique</b>	<b>41</b>
<b>8.3.1.</b>	<b>Hématologie</b>	<b>41</b>
<b>8.3.2.</b>	<b>Immunologie</b>	<b>41</b>
<b>8.3.3.</b>	<b>Microbiologie</b>	<b>41</b>

8.4. Diagnostic différentiel .....	42
9. Traitement .....	42
9.1. Les antihistaminiques .....	43
9.1.1. Les antihistaminiques anti-H1 .....	43
9.2. Les anticorps monoclonaux.....	44
9.3. Les immunosuppresseurs .....	45
9.4. D'autres Traitements .....	46
9.4.1. Les antileucotriènes .....	46
9.4.2. Anti-TNF.....	46
9.4.3. Les immunoglobulines polyvalentes.....	46
9.4.4. Alprazolam .....	46
Conclusion .....	48

## **Résumé**

*الملخص*

## **ABSTRAC**

## **Référence bibliographique**

## Liste des abréviations

**Ac** : Anticorps

**Ag** : Antigène

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**Anti-H1**: antihistaminiques

**APS**: Antipaludéens de synthèse

**Ca<sup>2+</sup>**: Calcium

**CDR**: Complementary Determining Regions

**CH** : complément hémolytique total

**CIC** : complexes immuns circulants

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**COX** : cyclo-oxygénase

**CPA** : cellule présentatrice d'antigène

**CRP** : Un dosage de la protéine C-Réactive

**CSF**: colony- stimulating factor, stem cell factor

**DAG** : diacylglycérol

**DAG** : Diacylglycérol

**DUM** : Dose Urticariennes Minimale

**ECP** : protéine cationique des éosinophiles

**EDN** : neurotoxine dérivé de l'éosinophile

**ELISA**: enzyme-linked immuno-sorbent assay

**EPO** : peroxydase de l'éosinophile

**ERK** : Extracellulaire Signal Kinases

**GM**: granulocyte macrophage

**HLA** : antigène de leucocyte humain

**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

**IFN** : Interféron

**IgE**: immunoglobulines E

**IL** : interleukine

**IP**: interferon- inducible protein

**IP**: interferon- inducible protein

**IP3:** inositol triphosphate  
**LB:** Lymphocyte B  
**LT:** Lymphocyte T  
**LYS:** Lynx, Lyncia  
**LYS:** Lynx, Lyncia  
**MBL :** lectine liant le mannose  
**MBP :** protéine basique majeure  
**MMF:** mycophénolate mofétil  
**MTX :** Méthotrexate  
**NFS :** numération formule sanguine  
**NK :** Natural killer  
**OMZ :** Omalizumab  
**ORL:** L'oto-rhino-laryngologiste  
**PAF:** facteurs d'activation plaquettaire  
**PAR:** proteinase activated receptors  
**PKC:** phosphokinase C  
**PLA:** Proximity Ligation Assay  
**PLC $\gamma$ :** phospholipase  $\gamma$   
**RAS:** Rat Sarcoma  
**SYK :** spleen tyrosin Kinase  
**TGF:** Transforming Growth Factor  
**TGO:** anti-thyroglobuline  
**TH:** T helper  
**TLR:** toll-like Récepteurs  
**TNF:** tumor necrosis factor  
**TNF $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor  $\alpha$   
**TPO:** les anti-thyroperoxydase  
**TSA :** un test intradermique au sérum autologue  
**UC :** l'urticaire chronique  
**UC Ind :** l'urticaire chronique inductible  
**UCS :** l'urticaire chronique spontanée  
**UV :** ultraviolets  
**VS:** Une mesure de la vitesse de sédimentation

## Liste des figures

N°	Titre	Page
<b>01</b>	Coupe de la peau.	<b>1</b>
<b>02</b>	Schéma de la composition du derme.	<b>4</b>
<b>03</b>	Schéma de la composition de l'hypoderme.	<b>5</b>
<b>04</b>	Schéma des mécanorécepteurs de la peau.	<b>7</b>
<b>05</b>	Lésions cutanées provoquées par une urticaire.	<b>14</b>
<b>06</b>	Les voies d'activation du mastocyte via le FcεR1.	<b>18</b>
<b>07</b>	Schéma de la dégranulation d'origine immunologique et non-immunologique.	<b>22</b>
<b>08</b>	Activation mastocytaire dans l'urticaire.	<b>24</b>
<b>09</b>	Lésion urticaire du dos à type de lésions annulaires avec guérison centrale.	<b>25</b>
<b>10</b>	Lésion urticaire du dos de la main à type de lésion marginée avec guérison centrale.	<b>26</b>
<b>11</b>	Urticaire adrénérge notez le halo de vasoconstriction entourant chaque papule.	<b>26</b>
<b>12</b>	Gonflement de la lèvre supérieure dans le cadre d'un œdème de Quincke.	<b>27</b>
<b>13</b>	L'urticaire factice.	<b>31</b>
<b>14</b>	Urticaire retardée à la pression.	<b>31</b>
<b>15</b>	Le test avec un cube de glace est parfait comme test de provocation de l'urticaire au froid.	<b>32</b>
<b>16</b>	Photo-tests d'une urticaire solaire.	<b>33</b>
<b>17</b>	Urticaire cholinergique.	<b>33</b>
<b>18</b>	Lecture de test à 30 min : érythème aux zones d'application des compresses imbibées d'eau de mer.	<b>34</b>
<b>19</b>	Le test à la chaleur déclenche la formation d'une plaque urticarienne dès que la température Liminale est atteinte, avec des variations individuelles allant de 38 à 50 degrés Celsius.	<b>35</b>

<b>20</b>	Schéma de classification des urticaires.	<b>37</b>
<b>21</b>	Algorithme de prise en charge de l'urticaire chronique.	<b>46</b>

## Liste des tableaux

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	<b>Principaux médicaments responsables d'urticaire</b>	<b>28</b>
<b>02</b>	<b>Aliment histamine-libérateurs</b>	<b>29</b>

# **Introduction**

# Introduction

---

La peau est plus qu'une simple barrière entre l'environnement extérieur et notre organisme. Elle est dotée de multiples fonctions : sensorielles, immunitaires, protectrices, sécrétoires, thermiques et même psychologiques. C'est un organe vital. Cependant, elle peut être altérée par de nombreuses maladies dont les conséquences sur la qualité de vie peuvent être importantes selon la gravité ou la chronicité de celle-ci.

Les maladies dermatologiques peuvent être de simples pathologies affectant la surface cutanée, mais elles peuvent également être les symptômes visibles de maladies internes, certains sont bénignes, d'autres récidivantes, d'autres plus graves. Nous trouvons parmi elles l'urticaire, le psoriasis, le vitiligo, l'eczéma (dermatite atopique) ou encore le mélanome qui peut engager le pronostic vital. Enfin, la peau peut être le siège de maladies rares voire « orphelines » (Vass, 2020).

L'urticaire est une pathologie fréquente et invalidante, habituellement bénigne, mais qui peut être très grave, mettant en jeu le pronostic vital lorsqu'elle s'associe à un angio-œdème laryngé. Malgré de nombreux moyens thérapeutiques disponibles actuellement pour le traitement de cette pathologie à étiologie complexe, certains patients ne trouvent pas ou peu d'amélioration (Groza, 2011).

Notre manuscrit est structuré en deux parties :

Nous commencerons donc, dans la première partie par un rappel dermatologique et immunologique ou en va expliquer la structure de la peau et les différents éléments qui la composent ainsi que leurs rôles.

Ensuite dans la deuxième partie en va expliquer précisément qu'est ce qu'un urticaire, leurs physiopathologie et leur étiologie ainsi que leurs traitements.

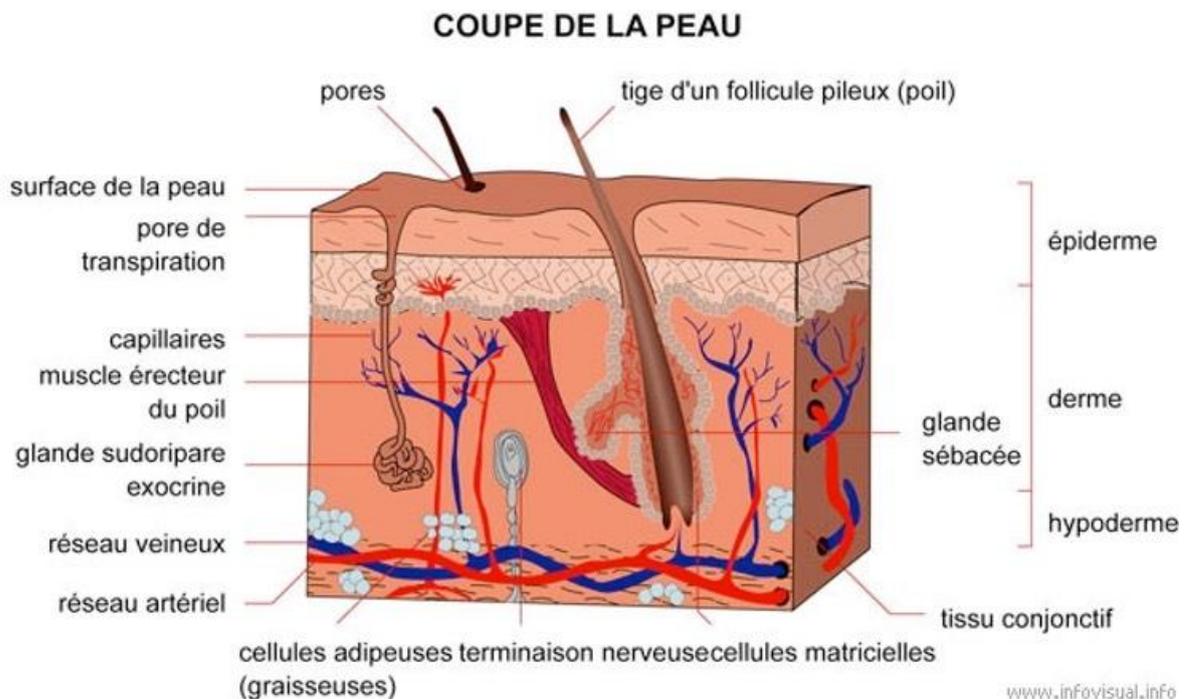
Enfin notre mémoire se termine par une conclusion générale suivie par les références bibliographiques.

**Partie 01:**  
**Rappel en**  
**dermatologie et**  
**en immunologie**

## 1. Rappel en dermatologie

### 1.1 La peau

La peau forme une barrière physique entre l'intérieur et l'extérieur de l'organisme. D'une surface comprise entre 1,2 et 2 m<sup>2</sup> pour un humain adulte, elle représente 16% de sa masse corporelle en moyenne. La peau permet le maintien de la température et de l'homéostasie corporelle, c'est une protection contre les UV (ultraviolets, ondes lumineuses comprises entre 100 et 400 nm) et sa barrière physique imperméable protège contre une exposition extérieure de bactéries, virus et toxines (**Figure 1**) (**Muller, 2018**).



**Figure 1 : Coupe de la peau (Bru, 2020)**

#### 1.1.1 Sa structure

La structure générale de la peau est celle d'un tissu stratifié en 3 couches qui sont, de la profondeur vers la surface, l'hypoderme, le derme et l'épiderme. Chaque couche a sa physiologie et ses fonctions propres (**Méllissopoulos et Levacher, 2012**). Elle forme avec ses annexes (poils, cheveux, ongles et glandes), le tégument (**Vasse, 2020**).

## *Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie*

---

### **1.1.1.1 L'épiderme**

La partie superficielle de la peau est l'épiderme. Il s'agit d'une fine couche protectrice, qui est en constant renouvellement. L'épiderme est constitué de plusieurs couches : 1/ La couche basale (stratum germinativum) qui est la couche la plus profonde. Elle est elle-même composée :

- D'une couche de cellules épithéliales, les kératinocytes, qui permettent le renouvellement de l'épiderme.
- De mélanocytes qui synthétisent de la mélanine, protégeant la peau des rayons du soleil.

2/ La couche de Malpighi ou couche épineuse .composée de 4 à 5 épaisseurs de kératinocytes liés entre eux, donnant à la peau sa fonction de perméabilité. Ces cellules vont progressivement s'aplatir et grossir puis se charger :

- En kératine (jouant un rôle important dans la fonction de barrière du revêtement cutané).
- En mélanine.

3/ La couche granuleuse formée d'une à cinq épaisseurs de kératinocytes aplatis. La couche cornée qui correspond à la phase ultime de différenciation des kératinocytes. Ceux-ci deviennent alors des cornéocytes. Ils sont formés en grande partie de kératine et sont anucléés (sans noyau) (**Cribier, 2005**).

D'autres cellules composent également l'épiderme, il s'agit :

- Des cellules de Langerhans, cellules appartenant au système immunitaire.
- Des cellules de Merkel, qui sont des cellules plus rares, situées au niveau de la couche basale. Ces cellules ont des rapports étroits avec les terminaisons nerveuses : elles ont un rôle neurosensoriel (**Vasse, 2020**).

### **1.1.1.2 Le derme**

La partie centrale de la peau est le derme. Il est généralement quatre fois plus épais que l'épiderme. Son épaisseur varie suivant les zones du corps et peut atteindre jusqu'à

## *Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie*

---

1 centimètre dans le dos. Le derme est la partie résistante de la peau. Composé à 80% d'eau, le derme est très riche en fibres d'élastine et de collagène ; il est donc à la fois solide, souple et élastique. Il s'agit du tissu le plus répandu dans le corps (**Vasse, 2020**).

C'est dans le derme également que se trouvent la plupart des éléments annexes de la peau :

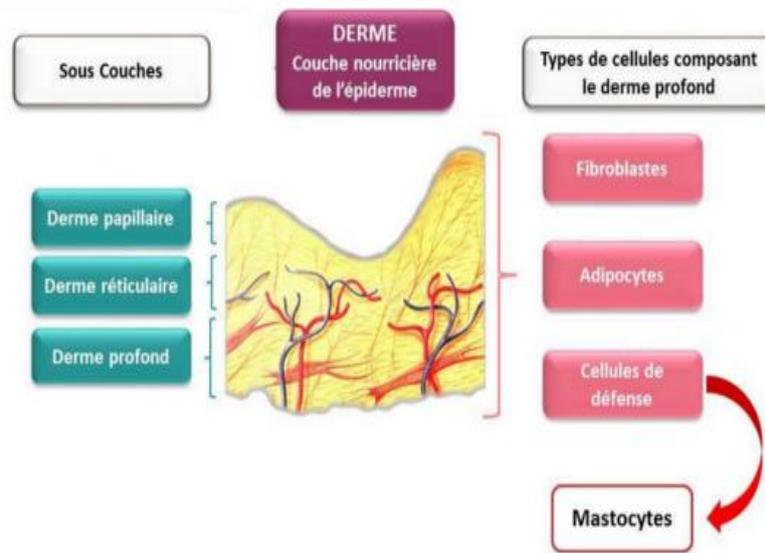
- Les poils.
- Les glandes sudoripares, fabriquant la sueur.
- Les glandes sébacées, à l'origine du sébum.
- Les vaisseaux sanguins, qui apportent nutriments et cellules de défense.
- Les éléments nerveux, permettant à la peau d'être l'organe du toucher.

Le derme se compose de 3 couches :

- Le derme papillaire situé juste sous l'épiderme.
- Le derme réticulaire correspondant à la partie la plus étendue du derme.

Le derme profond. Les cellules présentes dans ces 3 couches sont :

- Des fibroblastes : ce sont des cellules de soutien.
- Des adipocytes : correspondant aux cellules graisseuses.
- Des cellules de défense : notamment les mastocytes (**Figure 2**) (**Cribier, 2005**).



**Figure 2 : Schéma de la composition du derme (Cribier, 2005)**

### 1.1.1.3 L'hypoderme

La partie la plus profonde de la peau est l'hypoderme. Ce dernier se compose de fibroblastes et en très grande partie, d'adipocytes. Cette originalité lui confère d'être un tissu. Ainsi plusieurs caractéristiques lui sont propres, notamment :

- La souplesse : il est déformable avec un pouvoir de protection mécanique (le tissu graisseux protège l'organisme contre les forces de pression externes en constituant un coussin élastique).
- L'isolation : il s'insère entre la peau et les organes ou muscles sous-jacents et ainsi participe à la régulation thermique en minimisant les flux de température avec l'extérieur.
- La capacité d'être une réserve énergétique car les lipides stockés dans les adipocytes peuvent être utilisés par l'organisme, à titre d'exemple, en cas d'efforts intenses ou

## *Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie*

---

prolongés(Figure3) (Vasse, 2020).

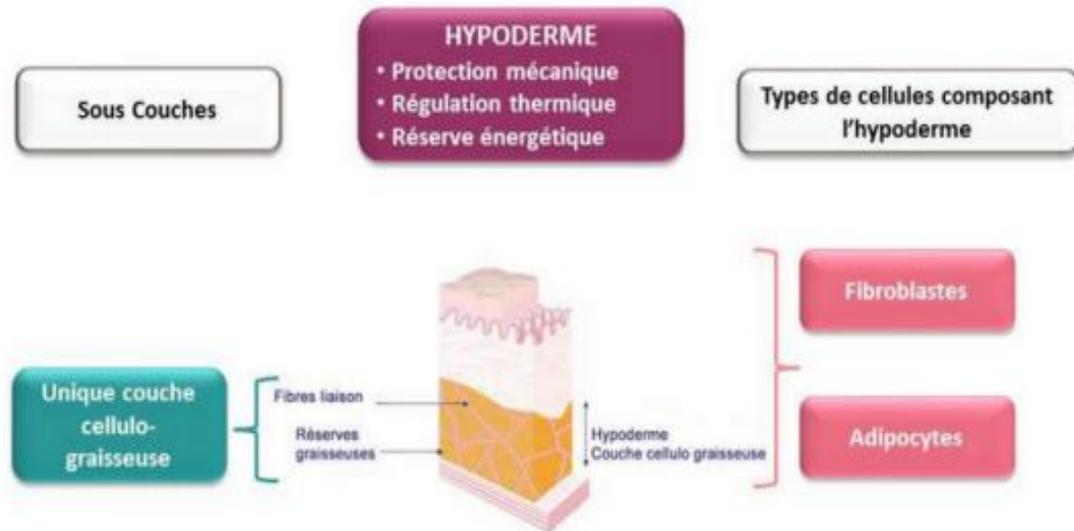


Figure 3 : Schéma de la composition de l'hypoderme (Cribier, 2005)

### 1.1.2 Ses fonctions

La peau assume de nombreuses fonctions, intégrant ses différentes structures morphologiques : (Tonetti, 2012)

#### 1.1.2.1 La fonction de barrière

En résistant aux dommages liés à la locomotion, à la préhension ou aux blessures et en maintenant la forme du corps en dépit de la gravité et des mouvements. La mélanine protège le corps des brûlures du Soleil tandis que la kératine est très résistante chimiquement. La couche cornée et les facteurs naturels d'hydratation empêchent la perte des fluides et nutriments internes. La peau fait barrière physique et immunitaire à l'entrée des toxiques et des micro-organismes grâce au microbiome cutané, aux jonctions intercellulaires et à la surveillance immunitaire assurée par les mastocytes et macrophages (immunité innée) et par les cellules résidentes présentatrices de l'antigène, les cellules de Langerhans (immunité adaptative)( Tonetti, 2012).

### **1.1.2.2 la fonction immunitaire**

La peau est un organe immunitaire à part entière. Les cellules de Langerhans mentionnées plus haut sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer lymphocytes T. Après avoir capturé des antigènes dans l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, où elles prennent le nom de cellules interdigitées et présentent l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi activé. Elles sécrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée (Dréno, 2009).

### **1.1.2.3 La perception**

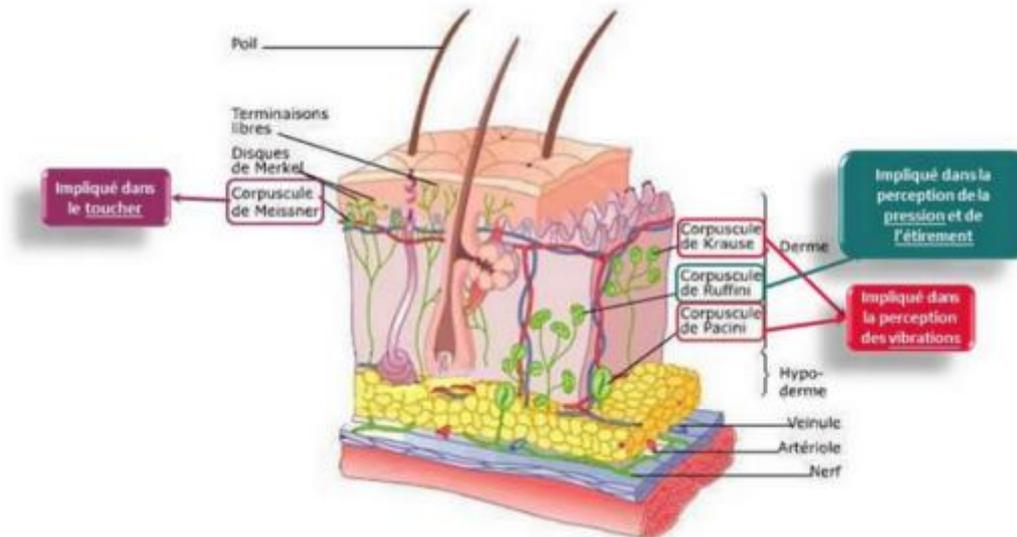
Elle a tout d'abord un rôle dans la perception. En effet, les terminaisons nerveuses qu'elle contient ont la capacité de ressentir la chaleur, le froid, le toucher, la douleur et le prurit. Ces perceptions ont un intérêt de défense et d'adaptation au milieu environnant. Plus précisément, la peau assure sa fonction de perception grâce à des récepteurs sensoriels appelés « mécanorécepteurs », qui perçoivent les stimuli de l'environnement.

Ces mécanorécepteurs sont :

- Les corpuscules de Meissner : situés dans les papilles dermiques, ils sont impliqués dans le toucher.
- Les corpuscules de Pacini : présents dans les couches profondes du derme, ils sont impliqués dans la perception des vibrations, tout comme les corpuscules de Krause (considérés comme des petits récepteurs de Pacini).
- Les corpuscules de Ruffini : également situés dans le derme, ils sont quant à eux impliqués dans la perception de la pression et de l'étirement.

## *Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie*

Ces récepteurs communiquent l'ensemble des stimuli à notre cerveau, qui évalue alors l'opportunité d'une réaction (**Figure 4**) (CEDEF, 2005).



**Figure 4 : schéma des mécanorécepteurs de la peau (CEDEF, 2005)**

### **1.1.2.4 La protection**

La peau joue également un rôle de défense puisqu'elle constitue une barrière de protection. Cette barrière entre l'environnement et notre organisme est triple. En effet, elle va permettre d'une part d'être une barrière biologique. Grâce à la flore bactérienne, dite commensale, qui colonise notre peau et s'oppose à l'implantation de germes virulents. Cette barrière biologique est également constituée de cellules du système immunitaire. Elle sera, d'autre part, une barrière chimique grâce aux sécrétions de la peau comme le sébum, la sueur et la mélanine. La mélanine ayant un rôle particulier de photoprotection.

Enfin, la peau, par son aspect, constitue une barrière physique (ou mécanique) et notamment sa couche épidermique, ainsi que les cellules kératinisées qui sont résistantes à l'abrasion. Les poils, quant à eux, protègent certains orifices contre les poussières extérieures (CEDEF, 2005).

## ***Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie***

---

### **1.1.2.5 La synthèse et l'échange**

La peau est également le siège de la synthèse de la vitamine D et des échanges thermiques permettant ainsi une régulation de la température corporelle. Ainsi, parmi les fonctions indispensables de la peau figure la défense contre les agents pathogènes extérieurs. Cette fonction est notamment assurée par le système immunitaire cutané, dont font partie les mastocytes. Dans l'intention de décrire le rôle des mastocytes au sein de l'urticaire chronique spontanée, nous verrons dans un premier temps le système immunitaire cutané qui est au cœur de sa physiopathologie (Vasse, 2020).

## **2. Rappel en immunologie**

L'immunologie est l'étude biologique des défenses de l'organisme contre les virus, les bactéries, les champignons/moisissures et les parasites mais également l'étude des dérives de ce système de défense comme les maladies auto-immunes, réactions d'hypersensibilité, allergies, rejets (Murphy *et al*, 2016).

### **2.1 Les différents types d'immunité**

Le système immunitaire prend en charge la défense du corps humain contre toutes les agressions, qu'elles soient internes ou externes (Couturier, 2018).

Les notions d'immunité innée et d'immunité adaptative ont été proposées pour la première fois par Charles Janeway Jr. en 1989 après les nombreuses découvertes faites sur l'utilisation du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) dans l'activation des Lymphocytes T helper (Th) (Janeway, 1989).

#### **2.1.1 Immunité innée**

L'immunité innée est la première composante du système immunitaire à protéger contre les pathogènes dès leur entrée dans l'organisme. Son rôle est de contenir le plus rapidement possible le pathogène. La nature (virus, bactérie, parasite), la charge (le nombre) et la virulence (le potentiel infectieux) sont les éléments conditionnant la réponse de l'immunité innée (Kotas et Locksley, 2018).

## ***Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie***

---

Les polynucléaires, les monocytes et les macrophages vont entrer en action en phagocytant les éléments étrangers (Couturier, 2018).

### **2.1.2 Immunité acquise**

L'immunité acquise, est quant à elle spécifique. Elle est à réponse plus lente, avec un processus d'apprentissage et une mémorisation de l'antigène. La finalité est donc qu'à la seconde exposition à un même antigène, la réponse immunitaire sera plus rapide et efficace, du fait de sa spécificité. Elle met en jeu les lymphocytes B et les lymphocytes T (Sauvé, 2017).

On distingue au sein de l'immunité acquise, l'immunité humorale et cellulaire : L'immunité humorale se constitue par la prolifération, l'activation, la maturation et la différenciation des lymphocytes B en lymphocytes B mémoire et en plasmocytes. Dans l'immunité cellulaire ce sont les lymphocytes T CD4 auxiliaires et T CD8 cytotoxiques qui entrent en jeu et qui vont reconnaître les antigènes présent sur le pathogène ou la cellule infectée, et les détruire (Inserm, 2017).

### **2.2 Le système immunitaire cutané**

Le système immunitaire humain est constitué d'un ensemble d'organes, de tissus, de cellules et de molécules qui défendent notre organisme contre les antigènes, grâce au déclenchement d'une réponse immunitaire (Daëron *et al*, 1995).

Cette réponse immunitaire implique donc la capacité à reconnaître et tolérer les constituants de l'organisme, dits « le soi ». Mais, aussi, à reconnaître et rejeter les molécules étrangères à l'organisme qui constituent le « non soi ».

Il est possible que cette distinction subisse des « dysfonctionnements » :

- Si les constituants du « soi » sont pris pour cibles, apparaissent alors les maladies autoimmunes.
- Si les antigènes de l'environnement sont pris pour cibles, on parle « d'hyper réactions », responsables des allergies.

## *Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie*

---

- Si les constituants du « soi » ou du « non soi » sont pris pour cibles, l'émergence de maladies inflammatoires peut avoir lieu. (**Olivier et Sophie, 2017**).

### **2.2.1 Ses cellules**

On va trouver principalement deux catégories de cellules impliquées dans le système immunitaire cutané ; les cellules qui résident au sein du tissu cutané et celles qui seront secondairement recrutées (**Inserm, 2017**).

Parmi les cellules résidentes de la peau, les kératinocytes et les cellules de Langerhans vont être les principaux acteurs de l'immunité cutanée innée. Les kératinocytes vont se comporter comme des macrophages. Ils vont être aptes à phagocyter les antigènes et à en présenter les fragments (peptides antigéniques) aux lymphocytes T par expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Ils vont, par la suite, libérer des cytokines et des chimiokines pour recruter d'autres cellules de l'immunité. Les cellules de Langerhans, présentes en grand nombre dans l'épiderme, sont des cellules dendritiques qui ont une fonction de cellule présentatrice d'antigène (CPA) ; elles vont assurer la transformation des lymphocytes naïfs en lymphocytes matures et permettre ainsi le relai entre l'immunité innée et acquise. Lors de la pénétration de la barrière cutanée par un antigène, l'immunité innée va entrer en action. Les cellules dendritiques vont migrer par les voies lymphatiques et vont jouer leur rôle de CPA en présentant auprès des lymphocytes B et T naïfs le peptide antigénique associé au CMH de classe II, pour les activer, les rendre spécifiques et les recruter. On aura donc l'immunité cellulaire avec les lymphocytes T CD4 et CD8 qui vont se former. Les débris antigéniques vont ensuite être drainés par la lymphe jusqu'au ganglion et vont activer les lymphocytes B et les plasmocytes, cellules de l'immunité humorale (**Boralevi, 2016**).

On retrouve également, au sein de la peau, les mastocytes. Ce sont des cellules à granules intracytoplasmiques contenant de l'histamine et bien d'autres médiateurs (tryptase, chymase...). Elles vont permettre la mise en place de la réponse immunitaire via la synthèse d'histamine, de cytokines, mais aussi de leucotriènes et de prostaglandines. Dans l'urticaire, les mastocytes varient en quantité et présentent parfois des anomalies qualitatives ou fonctionnelles, comme la désorganisation de ses granules cytoplasmiques.

## ***Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie***

---

Ainsi, la quantité d’histamine contenue dans ces granules pourra être plus importante et le seuil de relargage sera plus bas. (**Demarchez, 2017**)

Quant aux cellules immunitaires recrutées, on va y trouver les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires basophiles, les monocytes, les cellules natural killer (NK) Les polynucléaires éosinophiles, après stimulation, vont libérer des prostaglandines, des leucotriènes, des facteurs d’activation plaquettaire (PAF), et également des protéines granulaires (la MBP = protéine basique majeure, l’ECP = protéine cationique des éosinophiles, l’EDN = neurotoxine dérivé de l’éosinophile, et l’EPO = peroxydase de l’éosinophile). Ces dernières exercent une activité cytotoxique et histamino-libératrice. Les polynucléaires éosinophiles vont donc amplifier le phénomène de libération d’histamine et le processus inflammatoire. D’autre part les polynucléaires basophiles sont des cellules circulantes composées de granules intra-cytoplasmiques moins riches en histamine que les mastocytes. Ils participent à la défense de l’organisme en activant la réponse inflammatoire, et interviennent dans les réactions allergiques, en libérant de l’histamine. Les mastocytes et les polynucléaires basophiles vont avoir en commun des récepteurs spécifiques aux immunoglobulines E (IgE) de haute affinité. Ce récepteur est constitué de quatre chaînes (Une alpha, une beta, et deux gamma) qui vont favoriser la transmission des signaux d’activation cellulaire. Les mastocytes et les polynucléaires basophiles de tous les individus ne sont pas sensibles de la même façon aux multiples facteurs d’activation, et vont donc répondre de façon différente. On parle de « Cell releasability » (**Nicolas *et al*, 2001**).

### **2.2.2 Le système du complément**

Le système du complément est une cascade d’enzymes participant à la défense de l’organisme contre l’infection. Il relie l’immunité innée et acquise. Le complément assure la lyse des micro-organismes, l’opsonisation (favorisant la phagocytose des antigènes particuliers), et élimine les complexes immuns. Il exerce également une activité immunorégulatrice sur les réponses immunes spécifiques. Certaines fractions du complément ont d’autres fonctions supplémentaires biologiques comme l’activation de la dégranulation mastocytaire, indépendamment des IgE (**Couturier, 2018**).

## *Partie 01 : Rappel en dermatologie et en immunologie*

---

Il existe trois voies qui permettent de l'activer :

- La voie classique, principalement anticorps-dépendantes, est activée quand la protéine C1 du complément interagit avec un complexe anticorps-antigène.
- La voie des lectines, indépendantes des anticorps, est observée lorsque la lectine liant le mannose (MBL), se fixe sur les parois cellulaires bactériennes, fongiques ou virales.
- La voie alterne, se produit lorsque les composants des surfaces des cellules microbiennes clivent de petites quantités de protéine C3.

Parmi les éléments du complément, les anaphylatoxines C3a et C5a (libérées lors de la cascade d'activation) sont des médiateurs de l'inflammation. Ils vont augmenter la perméabilité vasculaire et favoriser la dégranulation mastocytair (Delves et Manuals, 2017).

**Partie 2 :**  
**L'urticaire**

### 1. Historique

L'urticaire fut déjà reconnue comme une pathologie à part entière par Hippocrate (460 – 377 avant J-C), qui l'appela « cnidose », du grec « knidê » qui signifie ortie (en latin, « urtica »). La maladie figurait déjà dans l'ouvrage Huang Di Nei Jing « Connaissances de médecine interne de l'Empereur jaune » entre 1000 et 200 avant J-C On y trouve sous « Questions fondamentales » la description de l'urticaire sous le nom toujours actuel de Feng Yin Zheng « éruption à l'abri du vent », une allusion aux papules périodiquement récurrentes (Arthur *et al.*, 2008).

### 2. Définition de L'urticaire

L'urticaire est un terme féminin dont l'origine latine est « urtica », qui signifie « ortie » (CHASSON, 2018) est une affection cutanée ou cutanéomuqueuse prurigineuse et érythémato-papuleuse, d'évolution plus ou moins longue disparaissant sans laisser de traces. Elle peut être à petites ou grandes plaques, figurée, localisée ou diffuse, et même exceptionnellement, bulleuse ou purpurique (Castelain, 1994).



Figure 5 : Lésions cutanées provoquées par une urticaire (Coubard, 2021)

Les papules/plaques sont des gonflements localisés érythémateux ou roses de la peau de taille variable à bords nets. On parle également d'élevure saillante dont le relief superficiel est bien perçu à la palpation.

Ces plaques/papules peuvent être comparées à des piqures d'ortie, à l'origine du mot urticaire. Elles sont donc non indurées et solides c'est-à-dire qu'elles ne contiennent aucun liquide. Les lésions peuvent avoir un diamètre aussi petit que quelques millimètres mais peuvent également fusionner et former des plaques atteignant plusieurs centimètres de large (**sonali et al., 2019**).

### 3. Epidémiologie

L'urticaire est l'une des dermatoses les plus fréquentes. 15 à 20 % de la population fait au moins une poussée d'urticaire aiguë dans sa vie

(**Greaves et al., 2007**). On estime que 0,1 % à 1,5 % des enfants et 1,8 % des adultes présentent une urticaire chronique (**Denise et Boulogne, 2022**). Selon une revue récente de la littérature, les femmes sont atteintes deux fois plus souvent que les hommes, avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans dans la plupart des études (**Maurer et al., 2011**).

### 4. Physiopathologie

La physiopathologie de l'urticaire n'est pas encore complètement élucidée (**Vasse, 2020**). La lésion d'urticaire correspond à un œdème qui peut être dermique dans le cas d'une urticaire superficielle, ou dermo-hypodermiques dans le cas d'une urticaire profonde. Cet œdème est dû à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire consécutive à un afflux de médiateurs inflammatoires (**Alain et al., 2005**).

Ce phénomène hétérogène fait intervenir des nombreuses cellules de système immunitaire telles que les mastocytes, basophiles, neutrophiles, éosinophiles, monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocytes (**Tonnel et al., 1995**).

## Partie02 :L'urticaire

---

Sécrètent des médiateurs inflammatoires, Le principal de ces médiateurs inflammatoires est l'histamine mais beaucoup d'autres sont également en cause (facteurs du complément, prostaglandines, leucotriènes, cytokines...)

**(Constans, 2015).**

La cellule clé de l'urticaire est le mastocyte, sont des grandes cellules granuleuses qui siègent au niveau du derme et des muqueuses **(Groza, 2011)**, son rôle physiologique est d'établir une première ligne de défense sous-épithéliale contre les microorganismes pathogènes et les parasites pénétrant par cette voie **(Ichar, 2014)**.

Une fois le mastocyte active, le dégranulation mastocytaire s'effectue. Il y a alors libération des différents granules dans le milieu extracellulaire. Chaque granule contient plusieurs médiateurs et ils ont respectivement un rôle chronologique dans le développement des symptômes de l'urticaire. Médiateurs préformés contenus dans les vésicules cytoplasmiques dont l'histamine qui est le médiateur principal. D'autres médiateurs nouvellement formés sont ensuite libérés : des leucotriènes, des prostaglandines et des cytokines et chimiokines participant à l'entretien de la réaction **(Soria et Francé, 2014)**.

L'ensemble de ces mécanismes active rapidement les vaisseaux, sans traduction clinique dans la majorité des cas, avec un effet bénéfique pour l'individu dans l'organisation des défenses locales contre les pathogènes. Dans l'urticaire, l'activation vasculaire est excessive et est à l'origine d'une vasodilatation (érythème) et d'un œdème (papule) cliniquement visibles. L'activation des mastocytes a un type d'urticaire fait intervenir des mécanismes immunologiques nécessitant une sensibilisation préalable tandis qu'un autre type suit des mécanismes non immunologiques **(Figure7)** dépendant de la susceptibilité individuelle **(Vasse, 2020)**.

### 4.1. Mécanismes immunologiques

Les urticaires immunologiques se définissent comme des lésions cliniques secondaires à l'activation des mastocytes par des effecteurs de l'immunité spécifique (que sont les anticorps et les lymphocytes T), Des auto-anticorps peuvent-ils aussi être impliqués **(Douter, 2010)**.

## Partie02 :L'urticaire

---

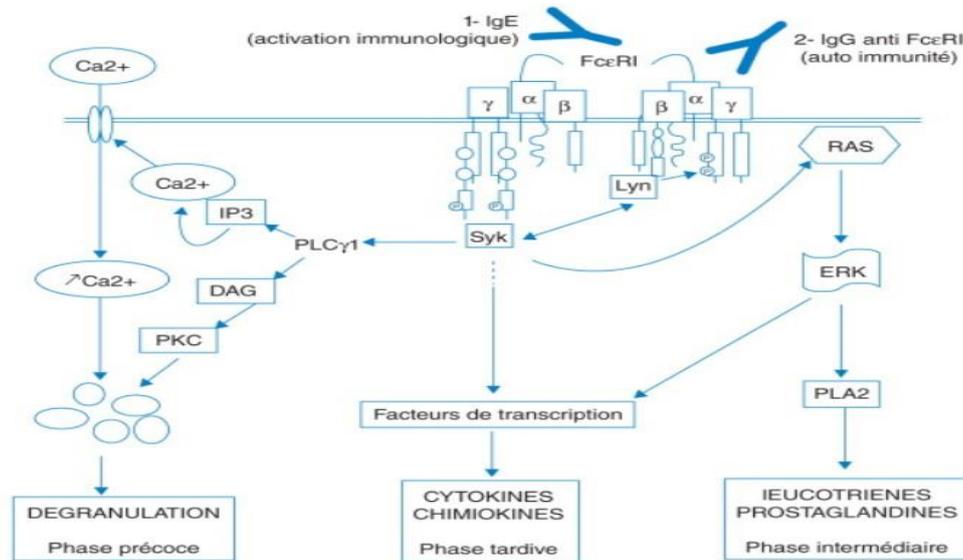
Il s'agit d'une urticaire immunologique, ou allergique, dont il existe quatre types d'étiologies :

- La réaction allergique médiée par les immunoglobulines E (IgE) : l'activation des mastocytes due à IgE est connue depuis longtemps. Sur un plan expérimental, cela correspond à la lésion d'urticaire induite par les (prick-tests) aux pneumallergènes chez les patients à topiques (**Ichar, 2014**).

Ces réactions sont la conséquence de deux phases successives

Une phase cliniquement muette de sensibilisation : Cette phase conduit à la production d'IgE spécifiques et leur fixation aux récepteurs de forte affinité des IgE FcεRI à la surface des mastocytes, les IgE ont une demi-vie de quelques jours dans le sérum et de plusieurs mois en surface des mastocytes. Cela est la conséquence de la très forte affinité du FcεRI (FC epsilon Récepteur I) pour l'anticorps d'où un « captage » extrêmement efficace des IgE circulantes par les mastocytes tissulaires au fur et à mesure de leur production.

Une phase d'expression clinique de cette sensibilisation (**Figure 6**) Lors d'un nouveau contact entre le patiente sensibilisé et l'allergène, ce dernier interagit avec plusieurs IgE fixées sur la membrane du mastocyte, induisant le pontage et l'agrégation des récepteurs, avec pour conséquence l'activation des voies de signalisation intracellulaire impliquant des protéines tyrosine kinase (**Hennino et al., 2006**).



**Figure 6 : Les voies d'activation du mastocyte via le FcεRI d'après (Hennino *et al.*, 2006)**

Le FcεRI est un complexe moléculaire reconstitué de quatre sous-unités : une chaîne α qui lie les IgE, une chaîne β un dimère de chaînes γ. La signalisation intracellulaire s'effectue par l'intermédiaire des chaînes β et γ.

Leur portion intra cytoplasmique comporte des résidus tyrosine et leucine représentant un motif immune recognition récepteur tyrosine activation motif (ITAM), associé à lyn (Lynx). Ces enzymes permettent la phosphorylation du motif ITAM entraînant la phosphorylation secondaire de la phospholipase γ 1 (PLCγ1) grâce au recrutement de syk (Spleen tyrosine Kinase). L'activation de la PLCγ1 est à l'origine de l'apparition de messagers constitués de l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) et du diacylglycérol (DAG) responsables respectivement de la mobilisation intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> (calcium) et de l'activation de la phosphokinase C (PKC).

## Partie02 :L'urticaire

---

Si la voie d'activation du mastocytes par le FcεRI est la mieux connue, les urticaires IgE-dépendantes ne représentent en réalité qu'une minorité des urticaires (urticaire de contact, par exemple au latex, certaines urticaires médicamenteuses ou alimentaires). À-côté de l'activation due aux IgE, des travaux démontrent la possibilité d'activation mastocytaire via des IgG (récepteur aux IgG/FcεRI), des complexes immuns circulants CIC ou des LT spécifiques d'antigènes **(Nosbaum, 2010)**.

- Les hypersensibilités de type II (IgG) : rentrent dans le cadre des urticaires auto-immunes. Selon une étude, il existe chez près de 40% des patients des auto-anticorps qui libèrent de l'histamine in vitro et in vivo **(BLANC, 2008)**.

C'est en 1993 identifiés des auto-anticorps dirigés contre le récepteur membranaire de haute affinité des IgE (FcεRI) présent sur la membrane des mastocytes, plus rarement comme des auto-anticorps anti-IgE . Ces anticorps, de type IgG (figure 9), sont mis en évidence dans 30 à 40 % des cas d'UC, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, tous les auto-anticorps sériques détectés par méthode Elisa (enzyme-linked immuno-sorbent assay ) ou Western Blot ne sont pas fonctionnels. En effet, ils ne sont pas tous responsables de l'activation des mastocytes et/ou des basophiles. Ce sont seulement les auto-anticorps de type IgG1 et IgG3 qui activent le complément par la voie classique avec l'activation des récepteurs aux anaphylatoxines C3a et/ou C5a exprimés à la surface des mastocytes qui en sont responsables. Pour mettre en évidence in vivo l'histamino-libération induite par ces auto anticorps, a été proposé un test intradermique au sérum autologue (TSA). Le plus souvent, il y a une bonne corrélation entre la positivité de celui-ci, la présence des auto-anticorps anti-FcεRI et/ou anti-IgE et les tests d'histamino-libération in vitro ,d'autres types d'auto anticorps dirigés contre différentes molécules membranaires des mastocytes pourraient être en cause dans les urticaires chroniques, pourvu que leur liaison à leur ligand soit capable d'induire un signal d'activation cellulaire le cas d'auto-anticorps anti CD23, dirigés contre le récepteur de faible affinité pour les IgE (FcεRII) notés chez 65 % des patients présentant une UC dans une étude récente **(Douter,2010)**.

## Partie02 :L'urticaire

---

- Dans certains types d'urticaires comme l'urticaire d'origine infectieuse, l'anticorps de type IgG ou IgM se fixe à l'antigène pour former un complexe immun qui va activer le complément. Cette activation va libérer des facteurs (C3a et C5a notamment) qui vont entraîner une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire et attirer les neutrophiles (**Constans, 2015**).

- Type IV par les lymphocytes TCD4

La synthèse des IgE est induite par les cytokines sécrétées par les cellules T de type TH2(T helper), en particulier l'interleukine 4 (IL4) et l'IL13. Dans des systèmes de production d'IgE et d'IgG4 spécifiques in vitro à partir de cellules de patients allergiques au venin d'abeille, une corrélation entre le rapport IL-4 /IFN $\delta$  (Interféron )et le profil de d'immunoglobulines produites a été cependant établie : un rapport IL-4/IFN $\delta$  élevé favorise les IgE alors qu'un rapport faible stimule plutôt la production des IgG4 qui sont considérés comme protecteurs. Chez les patients allergiques, plusieurs auteurs ont observé des ratios IL4/IFN $\delta$  élevés. En effet de nombreux clones TCD4 + ont été obtenus à partir de lymphocytes issus du sang périphérique de patients sensibilisés au venin d'abeille, ou à d'auteur allergènes comme les acariens de poussière domestique, le pollen de bouleau ou les poils de chats. Ces clones sont spécifiques de l'allergène et son caractérisés par la production d'IL4 ,d'IL5, d'IL13, d'IL10 et de GM- CSF( granulocyte macrophage-colony- stimulating factor), associée ou non à de faibles taux d'IFN $\delta$  et d'IL2. Les clones T isolés chez des sujets non allergiques produisent par contre plus d'IFN $\delta$  que d'IL4. De plus, des cellules T de type Th2 ont été identifiées localement au site de la réaction allergique, sur la muqueuse nasale de patients souffrant de rhinite et dans le liquide de lavage broncho- alvéolaire de sujet asthmatiques.

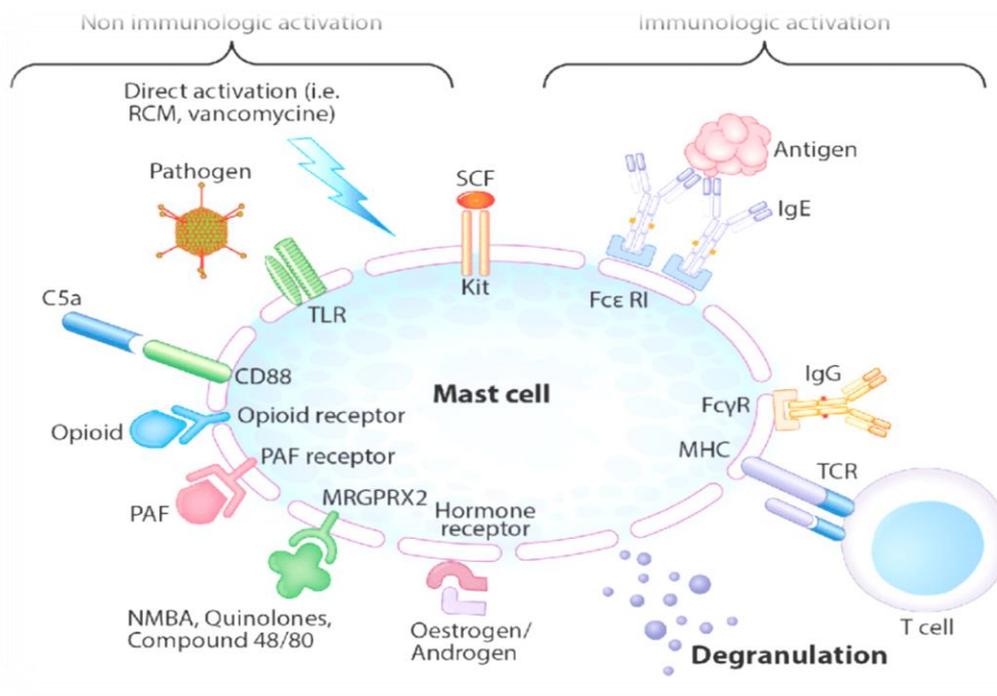
Enfin, outre leur rôle dans la production d'IgE spécifique, les cytokines sécrétées par les cellules Th2 spécifiques l'allergène favorisant également la croissance des mastocytes et des basophiles. L'ensemble de ces résultat aboutit donc à la vision maintenant couramment admise que les lymphocytes TCD4 + de type Th2 et spécifique des allergènes participent activement à l'apparition et au maintien de l'allergie (**Sabroe et al., 2002**).

### 4.2. Mécanismes non immunologiques

Les urticaires non immunologiques (ou non spécifiques d'antigène) Elles représentent la grande majorité des cas. Dans ces situations, l'activation mastocytaire résulte de la stimulation des récepteurs de l'immunité innée. Le mastocyte possède en effet de nombreux récepteurs membranaires capables d'induire directement son activation et sa dégranulation. Ainsi, à la surface du mastocyte, il existe des récepteurs pour certains neuromédiateurs ou neuro peptides (pouvant expliquer des poussées d'urticaire en période de stress), pour les composés du complément (dont C3a et C5a), des toll-like récepteurs (TLR) capables de lier des microorganismes, des récepteurs de chimiokines et de cytokines, des récepteurs stimulés par le froid ou la chaleur, etc (**Mathelier-Fusade, 2013**).

Récemment, il a été montré que les récepteurs protéinase activated receptors (PAR), exprimés par le mastocyte, sont activés par la thrombine et le facteur VIIa, indiquant un rôle possible de la voie extrinsèque de la coagulation dans le développement de l'urticaire corrélée pour les formes les plus sévères à une augmentation des D-dimères.

Enfin, les multiples molécules de signalisation intracellulaire peuvent être la cible directe de plusieurs substances chimiques ou protéines qui, en se liant, sont également capables d'induire une activation mastocytaire. Le prototype de l'urticaire non immunologique est par exemple représenté par la réaction obtenue par prick-test à la codéine, utilisé comme témoin positif des prick-tests aux pneumallergènes. En clinique, la majorité des urticaires médicamenteuses ou alimentaires (fraises, crustacés) sont des réactions non immunologiques, par effet pharmacologique ou toxique direct du médicament ou de l'aliment sur les mastocytes (**Asro et al., 2008**).



**Figure 7 : Schéma de la dégranulation d'origine immunologique et non-immunologique (Hennino et al., 2006)**

### 4.3. Médiateurs impliqués dans le développement de la lésion d'urticaire

#### ➤ Phase immédiate : dégranulation

La dégranulation mastocytaire permet le relargage de médiateurs préformés dont l'histamine, (**Figure 8**) responsable en quelques minutes de la vasodilatation et du recrutement de plasma dans le tissu. D'autres molécules sont également libérées immédiatement, comme le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ), la sérotonine, l'héparine, des protéases neutres, des protéoglycanes, directement ou indirectement liées à l'apparition de l'urticaire (**Hennino et al., 2006**).

➤ **Phase intermédiaire** : synthèse de prostaglandines et de leucotriènes

Deux systèmes enzymatiques, la voie des cyclo-oxygénases (COX1 et COX2, voie des prostaglandines) et celle de la lipooxygénase (voie des leucotriènes), participent à la synthèse de leucotriènes et prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, en trois à six heures après l'activation mastocytaire. Le facteur d'activation plaquettaire (PAF)-acéther est également un médiateur néoformé, produit comme l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et libéré lors de l'activation mastocytaire. Bien que le rôle exact de ces molécules dans le développement de l'urticaire ne semble pas encore établi, les leucotriènes semblent jouer un rôle important dans ce type de réponse inflammatoire mastocytaire, en particulier le leucotriènes B4 serait très important dans le recrutement précoce et sélectif des leucocytes au sein du foyer inflammatoire.

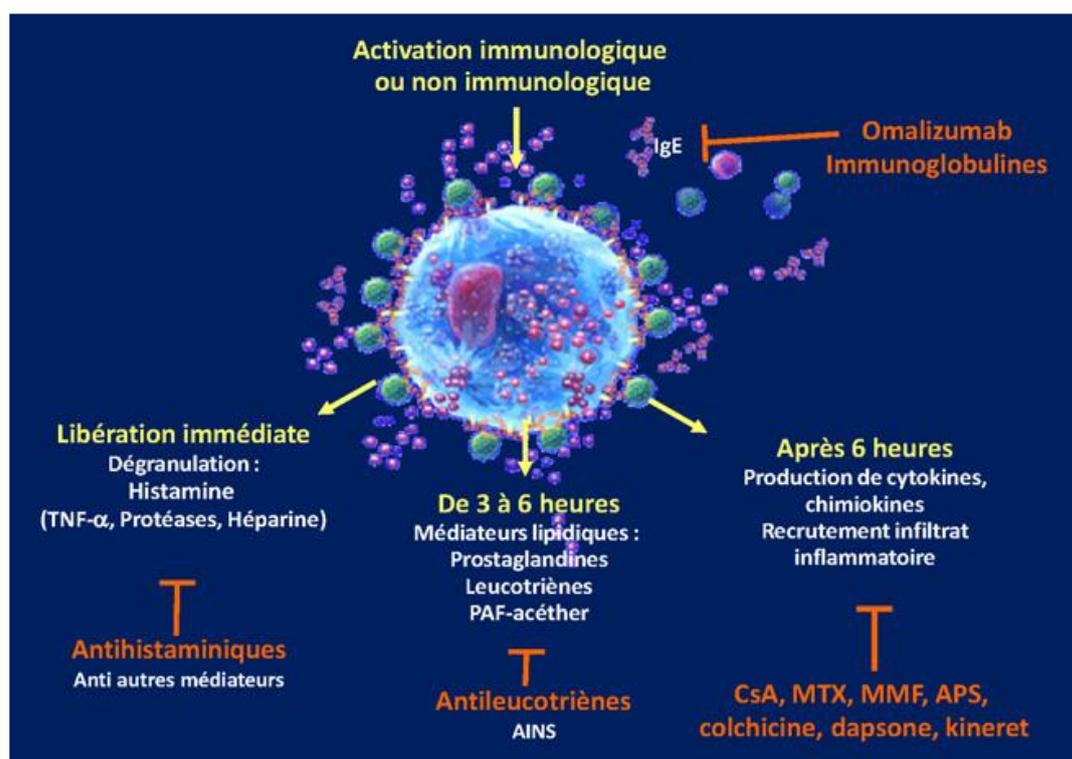
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en inhibant la voie des COX, peuvent ainsi déclencher des accidents urticariens immédiats chez des malades prédisposés, chez qui le métabolisme de l'acide arachidonique va alors être fortement dévié vers la production de leucotriènes. Chez ces malades, le recours aux anti leucotriènes peut d'ailleurs permettre d'induire une tolérance aux AINS (Eymerd et al., 2003).

➤ **Phase tardive** : synthèse de cytokines et chimiokines

Au-delà de six heures d'activation, le mastocyte produit de nombreuses cytokines et chimiokines, aboutissant au recrutement local de leucocytes depuis le sang (phase tardive de la réponse immédiate). L'interleukine (IL1) et le TNF- $\alpha$ , cytokines de la phase aiguë de l'inflammation, sont responsables de l'activation de l'endothélium permettant le recrutement de leucocytes et la production de cytokines par d'autres types cellulaires. D'autres molécules sont produites (IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL9 et IL13), TGF / Transforming Growth Factor- $\beta$ , GM-CSf/ granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, stem cell factor, IP-10 / interféron-inducible protein-10,...), permettant le recrutement et l'activation d'éosinophiles, de basophiles et de LT dans les tissus.

## Partie02 :L'urticaire

L'activation mastocytaire peut aboutir aux trois phénomènes biologiques détaillés ci-dessus ou à une partie d'entre eux seulement. Il est ainsi possible d'induire une production de cytokines par les mastocytes sans que le phénomène de dégranulation n'ait lieu, expliquant probablement les différentes expressions cliniques de l'urticaire en fonction de la nature du stimulus (Chambelland, 2018).



**Figure 8 : Activation mastocytaire dans l'urticaire : les cibles thérapeutiques.**

(AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CsA : ciclosporine ; MTX: méthotrexate ; MMF: mycophénolate mofétil ; APS : antipaludéens de synthèse

TNF : tumor necrosis factor ; PAF : platelet activator factor)

(Hennino *et al.*, 2006).

### 5. Forme clinique

#### 5.1. Urticaire superficielle

Les lésions sont des papules ou des plaques érythémateuses ou rosées, œdémateuses à bords nets elles sont fugaces, c'est-à-dire qu'elles disparaissent en moins de 24 h Elles sont également migratrices, se modifiant au fil des heures ou des jours. Malgré le fait que lésions sont prurigineuses, les lésions de grattage sont rare. Le nombre, la taille, la forme et l'extension des lésions sont extrêmement variables. On peut noter des formes annulaire ou circonécées secondaires à centrale et à l'extension centrifuge des plaques (**figure 9**) il est possible d'observer des formes vésiculobulleuses quand l'œdème est important.



**Figure 9: lésion urticaire du dos à type de lésions annulaires avec guérison centrale (Jeu *et al.*, 2018)**

## Partie02 :L'urticaire

---

Les formes marginées sont proches des formes carcinées mais caractérisées par la grande taille des anneaux (**figure 10**), retrouvées préférentiellement chez l'enfant et d'une étiologie médicamenteuse.



**Figure 10: lésion urticaire du dos de la main à type de lésion marginée avec guérison centrale (Alain *et al.*, 2005)**

Les formes micro papuleuses caractérisées par des papules inférieures à 5 mm de diamètre sont évocatrices d'urticaire cholinergique (déclenchées par l'effort physique, le stress...).

L'urticaire adrénurgique, d'aspect très particulier, est beaucoup plus rare. Elle est induite par le stress, certains aliments (café, thé...). Les papules sont entourées d'un halo blanc de vasoconstriction.



**Figure 11 : Urticaire adrénurgique notez le halo de vasoconstriction entourant chaque papule (Constans, 2015).**

### 5.2. Urticaire profond

Lorsque les lésions sont localisées dans l'hypoderme, il s'agit d'une urticaire profonde également appelée agio-œdème ou œdème de Quincke (**figure 12**).

Cet œdème est peu ou pas prurigineux mais procure une sensation de tension et/ou de cuisson douloureuse. L'œdème de Quincke peut toucher toutes les parties du tégument mais se retrouve préférentiellement dans les tissus sous-cutanés lâches comme la face (paupières, lèvres), les organes génitaux externes, les extrémités. L'atteinte des muqueuses (lèvre, langue, pharynx, larynx, œsophage...) est souvent impressionnante et le pronostic vital peut être mis en jeu notamment lorsque l'œdème se développe au niveau de la glotte (risque d'asphyxie)

(Constans, 2015).



**Figure 12 : gonflement de la lèvre supérieure dans le cadre d'un œdème de Quincke (Audrey, 2018)**

## 6. Facteur étiologiques

### 6.1. Urticaires Médicamenteuses

Il s'agit d'un cadre rare, les médicaments étant habituellement responsables d'urticaire aiguë. Il semble qu'il faille considérer maintenant ces formes, comme non pas des urticaires chroniques, « immunologiques » par un médicament, mais par un mécanisme physiopathologique différent.

## Partie02 :L'urticaire

---

Ces médicaments sont essentiellement des anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs d'enzymes de conversion. Concernant les AINS il pourrait s'agir d'induction et surtout d'aggravation d'urticaire chronique par des AINS. Il s'agirait donc de phénomènes pharmacologiques et non immunologiques. Il s'agit donc de réactions qui ne surviennent pas, comme les réactions IgE dépendantes, quelques heures après la prise du médicament (**Katz *et al.*, 1993**).

Elles pourraient être secondaires à la production de leucoctriènes (**Sanchez Borges *et al.*, 2001**). Les inhibiteurs d'enzymes de conversion peuvent induire des urticaires profondes à type d'angio-œdème. Il s'agit encore a priori d'un mécanisme pharmacologique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion limitent la dégradation de la bradykinine aboutissant ainsi à son accumulation et donc à la vasodilatation secondaire à l'augmentation de cette molécule (**Nussberg *et al.*, 2002**).

**Tableau 1 : principaux médicaments responsables d'urticaire (Alain *et al.*, 2005)**

<b>β –lactamine</b>
<b>Anesthésique (curare)</b>
<b>les inhibiteurs de l'enzyme de conversion</b>
<b>sérums et vaccins</b>
<b>Produits de contraste iodés</b>
<b>Antibiotique</b>

### 6.2. Urticaire Alimentaire

Ce sujet ne sera pas largement ouvert puisqu'il est extrêmement controversé. Le rôle d'un aliment serait incriminé dans 2 à 3 % des urticaires chroniques (**Black *et al.*, 1996**).

L'urticaire survient rapidement après l'ingestion et la responsabilité de l'aliment doit être mise en doute au delà d'un délai de trois heures. De très nombreux aliments mais également d'additifs et conservateurs peuvent être impliqués, le plus souvent par un mécanisme non immunologique aliments histamino-libérateurs ou riches en histamine ou en tyramine (tableau2). De vraies urticaires immunologiques IgE-dépendantes. vis-à-vis des allergènes de la fraise sont possibles mais très exceptionnelles (**Barbaud et Nancy, 2009**).

**Tableau 2 : aliment histamine-libérateurs (Morel et Hauser, 2008)**

<b>Poisson</b>	<b>Chocolat</b>
<b>Porc</b>	<b>Arachide</b>
<b>Œufs</b>	<b>Noisette</b>
<b>Crustacés</b>	<b>Alcool</b>
<b>Lait</b>	<b>Fruits exotique</b>
<b>Tomate</b>	<b>Fromage</b>

### **6.3. Urticaire de contact**

L'urticaire de contact est plutôt intermittente que chronique quotidienne car les facteurs contact sont en général identifiés par le patient. Elle peut relever d'une activation immunologique dépendante ou non des IgE qui lui confère un diagnostic de gravité éventuel, ou d'un mécanisme non immunologique rarement grave. Quatre stades de gravité ont été définis : le stade 1 correspond à une urticaire superficielle strictement localisée à la zone de contact, le stade 2 à une extension à distance du site de contact et/ ou généralisée, le stade 3 à l'association de manifestations non cutanées (rhinite, conjonctivite, dysphagie, asthme, troubles digestifs) et le stade 4 au choc anaphylactique. L'exemple type d'urticaire de contact non immunologique est le contact avec les orties, tandis que les urticaires de contact immunologiques dépendantes des IgE ont pour modèle le contact avec le latex naturel chez les professionnels de santé par exemple

**(Du Thanh, 2014).**

### **6.4. Urticaire infectieuse**

Les mastocytes participent en effet très étroitement à la lutte contre les bactéries, les parasites, les virus. L'immunité vis-à-vis des virus est médiée par les lymphocytes T et pour les bactéries par les mastocytes. Les bactéries produisent des toxines capables de dégranuler les mastocytes. Il y a fabrication d'anticorps et formation de complexes immuns activateurs des mastocytes, puis du complément.

Dans 60 % des cas, on trouve une infection respiratoire ou gastro intestinale dans les antécédents récents. La distinction, devant une urticaire aiguë de l'adulte, entre une origine infectieuse et médicamenteuse est très difficile. Dans une étude récente 1/3 des patients adultes présentant une urticaire aiguë avaient une infection des voies aériennes supérieures. Il est donc important de rechercher une infection ORL cliniquement mais aussi à l'interrogatoire car la plupart du temps cette infection est déjà guérie

**(Ouazzani, 2010).**

Une revue récente faite à l'occasion de la dernière conférence de consensus permet d'éliminer la possibilité d'urticaire chronique liée à des infections par les virus des hépatites B ou G, à l'exception du Japon où une étude permettrait d'associer l'urticaire chronique avec l'hépatite C et les parasitoses (giardase, toxocarose ...) et les infections bactériennes chroniques (*Helicobacter pylori*) sont plutôt responsables d'urticaire chronique **(Cribier et Noacco, 2003).**

### 6.5. Urticaire d'environnement

Les piqûres d'insectes : hyménoptère (abeilles, guêpe, frelon) et plus rarement piqûre d'acarien (ex : tique du pigeon *Argas reflexus*) (Alain et sont des cause fréquentes d'urticaire aiguë. Leur répétition expose au risque choc anaphylactique .les pneumallergènes (poussières, plumes, poils, pollens) sont rarement en cause dans l'urticaire **(Elisabeth *et al.*, 2021).**

### 6.6. Urticaire Physique

L'urticaire physique est une forme d'urticaire qui est provoquée par des facteurs externes, les formes physiques d'urticaire constituent environ 15–20% de toutes les urticaires. Des stimuli mécaniques sont à l'origine de l'urticaire factice, de l'urticaire retardée à la pression et de l'agio-œdèmes consécutif aux vibrations. Des stimuli thermiques sont responsables des urticaires au chaud et au froid. Les ondes électromagnétiques provoquent une urticaire solaire. Par contre, l'urticaire cholinergique a une origine endogène, soit l'élévation de la température centrale **(Brunello *et al.*, 2006).**

### 6.6.1. Dermographisme

Le dermographisme pourrait toucher 2 à 5 % de la population en général. Il se déclenche deux à cinq minutes après la friction cutanée ou un frottement (par exemple : pli vestimentaire) et disparaît en 30 minutes (**Barbaud, 2003**).

Les papules urticariennes sous forme de strie linière (**Figure 13**) (**Philippe et al., 2016**).



**Figure 13 : L'urticaire factice (Brunello et al., 2006)**

### 6.6.2. Urticaire retardée à la pression

Apparition, 3 à 12 heures après une forte pression, d'une urticaire, en regard des zones de pression (paumes après port d'un objet lourd (**Figure 14**), plantes après station debout prolongée, ceinture ...) pouvant être accompagnée de fièvre et d'arthralgies (**Philippe, 2016**).



**Figure 14 : Urticaire retardée à la pression (Jean et al., 2014).**

### 6.6.3. Urticaire au froid

Dans l'urticaire au froid, la peau et les muqueuses réagissent dans les minutes suivant l'exposition au froid (**Figure 15**). Son déclenchement fait suite au contact de liquides froids, d'objets froids et/ou d'air froid. L'urticaire au froid résulte d'un refroidissement de la peau ou d'une baisse de la température centrale (**Clark et al., 2021**).



**Figure 15 : Le test avec un cube de glace est parfait comme test de provocation de l'urticaire au froid (Brunello et al., 2006).**

### 6.6.4. Urticaire solaire

L'urticaire solaire est l'une des urticaires les plus rares avec 0,5% de prévalence. Elle fait partie des photodermatoses et se traduit par l'apparition d'un prurit dans les premières minutes suivant une exposition solaire. Ce dernier est ensuite complété par une éruption de plaques/papules urticariennes (**Beani,2008**)

« Le diagnostic se fait par explorations photobiologiques. Pour cela, la détermination de la Dose Urticariennes Minimale (DUM) et de la photosensibilité est nécessaire (**Figure 16**). Enfin, s'y ajoute la détermination du spectre d'action avec les longueurs d'onde déclenchâtes (UVB +/- UVA+/- visible) » (**Adamski et Viguiet, 2011**).



**Figure 16 : Photo-tests d'une urticaire solaire (Beani, 2008)**

### 7.6.5. Urticaire cholinergique

Urticaire cholinergique se manifeste par des petites papules urticariennes de durée habituellement inférieure à 30 min (**Figure 17**). Siégeant principalement sur le tronc et déclenchée par la sudation, les émotions ou les efforts.



**Figure 17 : Urticaire cholinergique (Alain, 2006)**

### 6.7. Les autres urticaires physiques sont très rares (Philippe *et al.*, 2016)

#### 6.7.1. Urticaire Aquagénique

Est une forme rare d'urticaire physique, Cette forme affecte plus souvent les femmes que les hommes. La plupart des cas décrits sont sporadiques mais il existe des formes familiales, l'âge moyen de survenue des symptômes est de 23 ans. L'urticaire aquagénique se manifeste par l'apparition de lésions cutanées au bout de quelques minutes ou parfois jusqu'à 30 min de contact avec l'eau, indépendamment de sa température et de sa source.



**Figure 18: Lecture de test à 30 min : érythème aux zones d'application des compresses imbibées d'eau de mer (Margerin *et al.*, 2015)**

#### 6.7.2. Urticaire Vibratoire

L'urticaire vibratoire fait partie des urticaires physiques qui représentent 10 % des urticaires chroniques, les observations d'urticaires vibratoires sont très rares.

Il a été rarement rapporté, parfois dans des cas familiaux avec transmission autosomique dominante et survenue plusieurs heures après le stimulus. Les circonstances de déclenchement peuvent être variées : expositions professionnelles (marteaux-piqueurs), instruments de musique (un saxophoniste et un trompettiste dans la littérature) (Du Thanh, 2014).

### 6.7.3. L'urticaire à la chaleur/au chaud

L'urticaire de contact au chaud est le pendant de l'urticaire de contact au froid, tout en étant beaucoup plus rare, Les facteurs déclenchant sont des objets chauds (tasse contenant une boisson chaude, Radiateur) et/ou de l'air chaud. La température critique est variable, située entre 38 et 50 degrés Celsius. Une période réfractaire, à ne pas négliger, peut durer jusqu'à 24 heures et peut être mise à profit pour le traitement. Le diagnostic se fait par un test de provocation dans un bain chaud ou par une bouillotte, en commençant à 42 degrés (Figure 19) (Dummer *et al.*, 2001).



**Figure 19 : Le test à la chaleur déclenche la formation d'une plaque urticarienne dès que la température Liminale est atteinte, avec des variations individuelles allant de 38 à 50 degrés Celsius (Brunello *et al.*, 2006)**

### 6.8. Urticaires systémiques

Le terme « urticaires systémiques » regroupe des affections variées au cours desquelles le symptôme « urticaire » est associé à une pathologie générale : infections, maladies auto-immunes, hémopathies, affections thyroïdiennes. Les US représentent 1 à 5 % de la totalité des UC. Elles sont donc rares mais importantes à connaître car parfois inaugurales d'une pathologie sous-jacente (Collet, 2010).

### 7. Forme évolutive

Il existe différentes urticaires, classées selon leur évolution, qui peut être aigue ou chronique (**Maurer et al, 2013**).

#### 7.1. Urticaire aigue

Dans le cas de l'urticaire aiguë est définie par la survenue d'une urticaire et/ou d'un angio-œdème Pendant moins de 6 semaines (**Chambelland, 2018**).

Le début de l'éruption est rapide et la régression des manifestations cliniques se fait de façon spontanée sans laisser de stigmates cicatriciels ou de pigmentation résiduelle, Dans la majorité des cas, l'épisode ne dure pas plus de 48 à 72 heures, Il s'agit de la forme la plus fréquente d'urticaire et elle ne nécessite pas souvent de traitement (**André, 2003**).

Les principales causes d'urticaire aiguë ont été mentionné précédemment : alimentaires, médicaments, contact, infection (**Cedef, 2008**). les urticaires aiguës non allergiques sont de loin les plus fréquentes. Cependant, il est important de ne pas méconnaître une cause « allergique » devant une urticaire aiguë, car bien que rare, l'urticaire aiguë allergique peut potentiellement mettre en jeu le pronostic vital avec à l'extrême un choc anaphylactique (**Soria et Francès, 2014**).

#### 7.2. Urticaire chronique

L'urticaire chronique (UC) est définie par la persistance de lésions urticariennes, avec poussées quotidiennes ou quasi-quotidiennes, durant plus de six semaines. L'UC toucherait entre 1 personne sur 10 et 1 personne sur 5 au cours de sa vie, toutes formes confondues, L'UC touche plus particulièrement les femmes et la majorité des patients qui consultent en centre spécialisé ont moins de 40 ans (**Mauer et al., 2011**). Les urticaires chroniques sont dorénavant classées en deux catégories (**Soria et Francès, 2014**), « inductibles » (**Figure 20**) c'est-à-dire provoquées par un stimulus reproductible défini (friction, effort, pression, froid, rayonnement solaire, chaleur, vibrations) ou au contraire « spontanées », sans intervention d'un stimulus externe et non reproductibles par des tests de provocation ,les mécanismes physiopathologiques sont mal connus mais relèvent en général d'une activation non

## Partie02 :L'urticaire

---

immunologique des mastocytes sauf pour les urticaires de contact, où une activation immunologique des mastocytes dépendant ou non des IgE est possible

(Du thanh, 2014).

Les recommandations internationales sur l'urticaire chronique de 2013 distinguent dorénavant l'urticaire chronique spontanée (UCS) de l'urticaire chronique inducible (UC Ind). Ces termes remplacent ceux d'urticaire chronique « idiopathique » et d'urticaire « physique » respectivement (Aurélie *et al.*, 2018) .

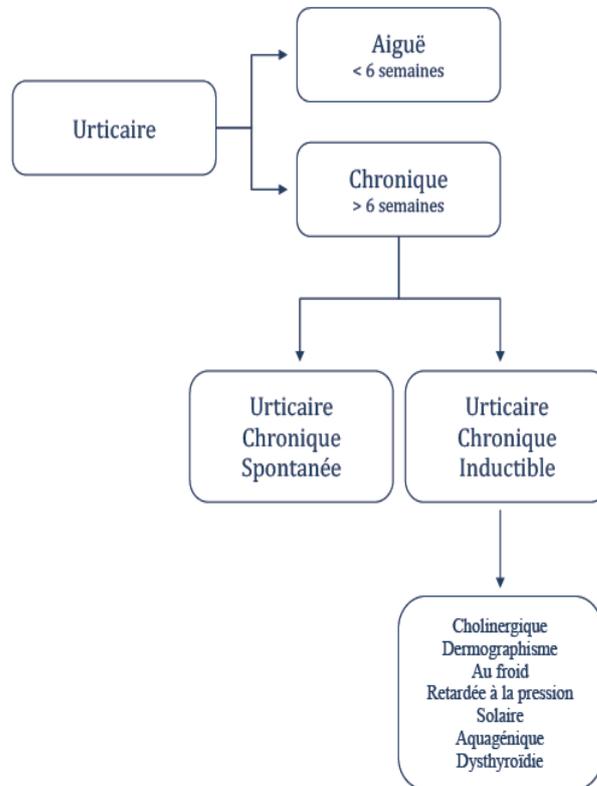


Figure 20 : Schéma de classification des urticaires (Vasse, 2020)

### 8. Diagnostic

Les causes d'une urticaire sont très nombreuses, ce qui rend le diagnostic parfois complexe. Le médecin va devoir examiner cliniquement le patient, l'interroger, lui faire éventuellement passer des bilans biologiques complémentaires ou encore des tests cutanés, pour permettre d'aboutir au diagnostic d'urticaire **(Mathelier-Fusade, 2014)**.

#### 8.1. Anamnèse

Dans un premier temps, l'anamnèse ou interrogatoire mené par le médecin, sur les antécédents, l'histoire de la maladie, les prises médicamenteuses et les habitudes de vie. Celle-ci permet de poser un contexte à l'apparition des signes cliniques.

L'anamnèse apportera des précisions sur les antécédents médicaux et sur l'historique du patient. Il convient notamment de s'intéresser aux antécédents familiaux et personnels de maladie auto-immune, d'urticaire et d'atopie (asthme, eczéma, rhinite allergique). Ainsi qu'aux antécédents d'infections en cas d'angio-œdème localisé du visage, car les infections peuvent en être la cause **(Moneret-Vautrin, 2003)**.

Spécifiquement aux poussées d'urticaire, l'anamnèse va servir à préciser :

- ❖ Leur durée.
- ❖ Leur mode d'évolution.
- ❖ Leur intensité.
- ❖ Leur caractère continu ou récidivant.
- ❖ Leur ancienneté.

De la même façon, le retentissement sur la qualité de vie (conséquences psychosociales, anxiété ou dépression, troubles du sommeil) doit également être mesuré **(Cornillier, 2018)**.

Pour écarter toute urticaire inductible, il est nécessaire de rechercher la présence de facteurs ou circonstances déclenchantes ou des éléments aggravants/favorisants tels que :

- ❖ Le frottement.
- ❖ L'effort.
- ❖ La pression.
- ❖ L'exposition à la chaleur, au froid, à l'eau, au soleil, aux vibrations.

## Partie02 :L'urticaire

---

- ❖ Les habitudes alimentaires, en recherchant notamment une surconsommation d'aliments. histamino-libérateurs qui peuvent être à l'origine de « fausses allergies alimentaires », constituant un facteur aggravant de l'urticaire (**Cedef, 2008**).
- ❖ Les prises médicamenteuses chroniques, occasionnelles et les automédications, en tant que facteurs déclenchants ou aggravants (notamment les IEC, les AINS...) (**Aractingi, 2003**).
  - ❖ Le « stress », en tant que facteur aggravant.
  - ❖ Les séjours à l'étranger.
  - ❖ Les activités de loisir.
  - ❖ L'environnement du patient.

Enfin, la recherche des signes d'accompagnement évoquant une maladie générale, afin de pouvoir l'éliminer, est recommandée. 67 Ces signes peuvent être :

- ❖ Des épisodes fébriles.
- ❖ Une asthénie.
- ❖ Une altération de l'état général.
- ❖ Un phénomène de Raynaud (trouble de la circulation affectant les extrémités).
- ❖ Des arthralgies ou arthrites.
- ❖ Des épigastralgies.
- ❖ Des troubles du transit.
- ❖ Des signes d'hypo- ou d'hyperthyroïdie (**Anaes, 2003**).

La révision des recommandations européennes de 2017 a simplifié l'anamnèse de la maladie à 13 items (contre 23 items pour les recommandations de 2013).

Ces 13 items sont les suivants :

1. Ancienneté de la maladie.
2. Aspect, taille, fréquence/durée et distribution des papules.
3. Angio-œdème associé.
4. Symptômes associés (douleur osseuse/articulaire, fièvre, crampes abdominales).
5. Antécédents familiaux et personnels d'urticaire, d'atopie.
6. Poussées déclenchées par des facteurs physiques ou de l'exercice.
7. Survenue en rapport avec : les horaires de journée, les weekends, le cycle menstruel, les vacances et les séjours à l'étranger.

8. Survenue en rapport avec l'alimentation ou une prise médicamenteuse (ex : AINS ou IEC)
9. Survenue en rapport avec une infection ou du stress.
10. Présence ou antécédents d'allergies, d'infections, de maladies systémiques/auto-immunes de problèmes gastriques ou intestinaux ou d'autres troubles.
11. Antécédents sociaux et professionnels, activités de loisirs.
12. Traitements précédents et réponse aux traitements, incluant dosages et durées.
13. Examens diagnostiques antérieurs et résultats.

De ce fait, en suivant ces 13 items, le professionnel de santé peut s'assurer de l'exhaustivité des informations qu'il possède afin d'évincer tout diagnostic différentiel. L'orientation de son diagnostic est donc améliorée

(Giménez-Arnau *et al.*, 2013).

### 8.2. Examen clinique

**8.2.1. Examen dermatologique** : certaines localisations sont d'emblée évocatrices d'une étiologie.

- ❖ dermographisme (lésions linéaires reproduites par le grattage).
- ❖ urticaire retardée à la pression (urticaire profonde des zones d'appui provoquée par la pression).
- ❖ urticaire cholinergique (exposition à la chaleur, à l'effort ou une émotion, de durée brève).
- ❖ angio-oedème du visage (cause alimentaire chez l'enfant, et médicamenteuse chez l'adulte) (Vasse, 2020).

Chez le petit enfant l'aspect est volontiers ecchymotique. Il existe des formes atypiques chez l'adulte : annulaire, micropapuleuse ou purpurique. Une éruption fixe, de durée supérieure à 24 heures, peu prurigineuse évoque une urticaire par vasculite

Il faut différencier l'urticaire chronique de l'érythème polymorphe (enfant), de la mastocytose et de la pemphigoïde au stade prébulleux (Boralevi *et al.*, 2009).

## Partie02 :L'urticaire

---

**8.2.2. Examen général** : il doit être complet, plus particulièrement orienté vers une maladie autoimmune chez l'adulte.

- ❖ Tests à réaliser en cas de suspicion d'urticaire physique : chaque forme d'urticaire physique est authentifiée par des tests adaptés (**Du Thanh, 2018**).
- ❖ le dermatographisme. Le test diagnostique est effectué avec une simple pointe mousse sur un trajet d'environ 10 cm (**Vincent, 2008**).
- ❖ l'urticaire cholinergique ou urticaire réflexe à la chaleur. Les tests de provocation consistent en un exercice physique avec sudation.
- ❖ les urticaires au froid. Le test de provocation repose sur le test au glaçon appliqué sur l'avant-bras dans un sac plastique pendant 20 minutes. En cas de négativité, il faut réaliser un test à l'immersion de l'avant-bras à 5-10 °C pendant 10 à 15 minutes (**Bilem et al, 2021**).
- ❖ l'urticaire retardée à la pression. Le diagnostic est confirmé par l'application de poids de 2,5 à 7 kg pendant 20 minutes (sur au moins 2 zones différentes, épaules et cuisses par exemple avec lectures échelonnées de 30 minutes à 24 heures) (**Zuberbier, 2006**).
- ❖ l'urticaire de contact au chaud. Elle est reproduite par l'application sur l'avant-bras d'un tube en verre contenant de l'eau chaude (38 °C et 50 °C pendant 1 à 5 minutes). La réaction est immédiate sauf dans les formes familiales (**Crépy, 2007**).
- ❖ l'urticaire solaire. Les lésions sont reproduites par la lumière solaire ou un simulateur solaire.
- ❖ l'urticaire aquagénique. Le test de provocation consiste en l'application dans le dos d'une compresse humide à 37 °C pendant 20 à 30 minutes.
- ❖ l'angio-oedème vibratoire. Les lésions sont reproduites par un appareil vibratoire.

Certains de ces tests ne sont pas dénués de risque et doivent être réalisés dans des conditions de sécurité optimale pour le patient (**Vasse, 2020**).

### 8.3. Examen paraclinique

Une fois un premier traitement débuté, si les patients présentent une résistance, le bilan minimal d'orientation proposé comprend (**Christoph, 2011**).

#### 8.3.1. Hématologie

- ❖ Une numération formule sanguine (NFS).
- ❖ Une mesure de la vitesse de sédimentation (VS).
- ❖ Un dosage de la protéine C-Réactive (CRP) (**Beltrani, 2002**).

#### 8.3.2. Immunologie

- Un dosage des anticorps anti-nucléaires et anti-ADN natifs, ainsi qu'un dosage du complément hémolytique total (CH50) et des fractions C3 et C4 du complément, dans le but d'éliminer un éventuel lupus.
- Un dosage des anticorps antithyroïdiens qui incluent les anti-thyroperoxydase (TPO) et anti-thyroglobuline (TGO), pour exclure une thyroïdite de Hashimoto.
- Une exploration du complément avec le dosage pondéral et fonctionnel de la protéine C1 inhibiteur, en vue d'une suspicion d'un oedème angio-neurotique héréditaire.
- Et également un dosage de la tryptase, pour éliminer la possibilité d'une mastocytose cutanée (**Weller et al., 2015**).

#### 8.3.3. Microbiologie

En cas d'hyper-éosinophilie sanguine, un examen des selles sera réalisé pour éliminer la présence de parasite adulte, ainsi que d'œufs, de kystes, et de formes végétatives parasitaires (**Gimenez-Arnau, 2015**).

### 8.4. Diagnostic différentiel

Il est important de différencier une urticaire de certaines éruptions cutanées pouvant prendre un aspect urticariennes au cours de leur évolution (**Lacour et al, 2003**).

- ❖ L'érythème polymorphe, qui peut prêter à confusion, notamment chez l'enfant.
- ❖ La mastocytose (ou urticaire pigmentaire, notamment chez l'enfant).
- ❖ La pemphigoïde, car une éruption urticariens peut précéder de plusieurs semaines l'apparition des lésions bulleuses caractéristiques (**Jouve, 2003**).
- ❖ La maladie de Still, qui se définit par une éruption fébrile à tendance vespérale (c'est à-dire qui se produisent le soir), maculeuse ou parfois pseudo-urticarienne (**Mateus et al, 2003**).
- ❖ L'eczéma aigüe du visage, qui se caractérise par des lésions suintantes, que l'on n'observe jamais dans l'urticaire (**Mateus et al., 2003**).
- ❖ La vasculite urticarienne, qui associe une urticaire chronique et une image histologique de vasculite (**Binet, 2014**).
- ❖ L'urticaire familiale au froid (**Zuberbier et al., 2009**).
- ❖ L'angio-œdème héréditaire (non histaminique) (**Zuberbier et al., 2009**).

### 9. Traitement

Il est différent selon l'étiologie de l'urticaire, repose avant tout sur l'éviction du facteur déclenchant lorsque celui-ci peut être identifié, L'algorithme thérapeutique (**Figure 21**) le plus fréquemment admis s'inspire des recommandations européennes publiées dans la revue Allergie en 2009 auxquelles s'ajoute l'arrêt de la Corticothérapie générale éventuellement associée pendant toute la prise en charge (**Boussaid, 2019**).

Le traitement de l'urticaire est symptomatique et repose sur les antihistaminiques anti-H1 en première intention (1<sup>re</sup> ligne de traitement) (**Figure21**). Entre 45 et 80 % des urticaires sont améliorées par les antihistaminiques, selon les études, En cas d'échec des antihistaminiques, d'autres traitements en particulier immunomodulateurs peuvent être proposés dans des centres spécialisés (**Soria et Francès, 2014**).

### 9.1. Les antihistaminiques

Histamine est un médiateur de l'inflammation essentiel au développement de certaines réactions allergiques, impliqué dans plusieurs affections dermatologiques courantes. Pour contrôler les effets de l'histamine, il est possible de faire appel soit à des molécules capables de limiter sa synthèse, soit à des molécules capables de limiter sa libération, soit enfin à des molécules capables de s'opposer à sa fixation sur ses récepteurs spécifiques à la surface des cellules ciblent. Les antihistaminiques appartiennent à cette dernière catégorie. Il existe deux types d'antihistaminiques : les anti-H1, qui s'opposent aux effets liés aux récepteurs H1 et les anti-H2 qui s'opposent aux effets liés aux récepteurs H2. Les anti-H1 sont très largement utilisés en dermatologie (GAUDY-MARQUESTE *et al.*, 2005).

#### 9.1.1. Les antihistaminiques anti-H1

Les anti-H1 sont des bases azotées possédant une chaîne latérale aliphatique, contenant un groupement éthylamine analogue à celui de l'histamine, capables de s'opposer aux effets résultant de la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1. Ils ont longtemps été considérés comme des antagonistes des récepteurs H1, on sait depuis peu qu'ils sont en fait des agonistes inverses de ces récepteurs. En effet le récepteur H1 possède une activité intrinsèque qui existe à l'état basal même en l'absence d'histamine.

La fixation d'un anti-H1 sur le récepteur va donc entraîner non seulement un blocage de la fixation d'histamine mais aussi une réduction de cette activité intrinsèque C'est grâce à ces analogies avec l'histamine, que l'anti-H1 va se fixer au récepteur. On distingue les anti-H1 de première génération et ceux de deuxième génération. (Bakker *et al.*, 2000).

Les antihistaminiques anti-H1 de 1<sup>re</sup> génération sont anti-cholinergiques avec une action sédatrice centrale, alors que les antihistaminiques anti-H1 de 2<sup>e</sup> génération sont plus sélectifs ; ils sont moins d'effets anti-cholinergiques et sédatifs. Il n'y a pas eu d'essai de supériorité, dans l'urticaire chronique entre antihistaminiques anti-H1 de première et de deuxième génération (Simons, 2011). Par ailleurs, des études comparatives entre différents antihistaminiques anti-H1 de deuxième génération ont été réalisées dans l'urticaire chronique, mais il est difficile de conclure car ces études bien que randomisées, en double insu, utilisent des critères de jugement différents et sont de courte durée (au maximum 4 semaines).À l'heure actuelle, aucun antihistaminique n'est considéré supérieur à un autre dans l'urticaire chronique. Les recommandations récentes proposent des majorations jusqu'à 4 fois la dose d'anti-H1 de 2<sup>e</sup> génération en cas d'inefficacité à posologie classique (1 comprimé par jour).

## Partie02 :L'urticaire

---

Cette pratique courante reste hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Ils sont préférés aux antihistaminiques anti-H1 de 1<sup>re</sup> génération du fait de leurs effets secondaires non négligeables (sommolence, prise de poids, sécheresse buccale, céphalée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, insomnie, perturbations du bilan hépatique, etc.). De plus, certains des anti-H1 de 2<sup>e</sup> génération ont des effets anti-inflammatoires et inhibent la libération de certaines cytokines par les mastocytes et les basophiles (en particulier la loratadine et la cétirizine) (Lippert *et al.*, 2000).

### Quel traitement en cas d'échec des antihistaminiques ?

Nombreuses études démontrant effet bénéfique de fortes doses d'anti-H1 à la fois pour les 1<sup>re</sup> et 2<sup>eme</sup> génération (Nosbaum *et al.*, 2011). Les recommandations pour la prise en charge thérapeutique de l'urticaire ont placé l'omalizumab (OMZ) après les antihistaminiques à posologie augmentée (Dezoteux *et al.*, 2018).

#### 9.2. Les anticorps monoclonaux

Omalizumab : Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, IgG1 se fixant aux IgE et empêchant leur fixation sur le récepteur de haute affinité de IgE (FcεRI) exprimé à la surface des mastocytes. L'omalizumab a actuellement l'AMM en France pour l'asthme allergique sévère de l'adulte et de l'enfant. Il existe actuellement plusieurs études de phases 1 observationnelles, de phase 2 et de phase 3 dans l'urticaire chronique montrant une efficacité significative aux environ de 75 % avec un bon profil de tolérance. De nombreux cas cliniques ont aussi montré une efficacité de l'omalizumab dans les urticaires inducibles ou physique (Moncourier *et al.*, 2015) .

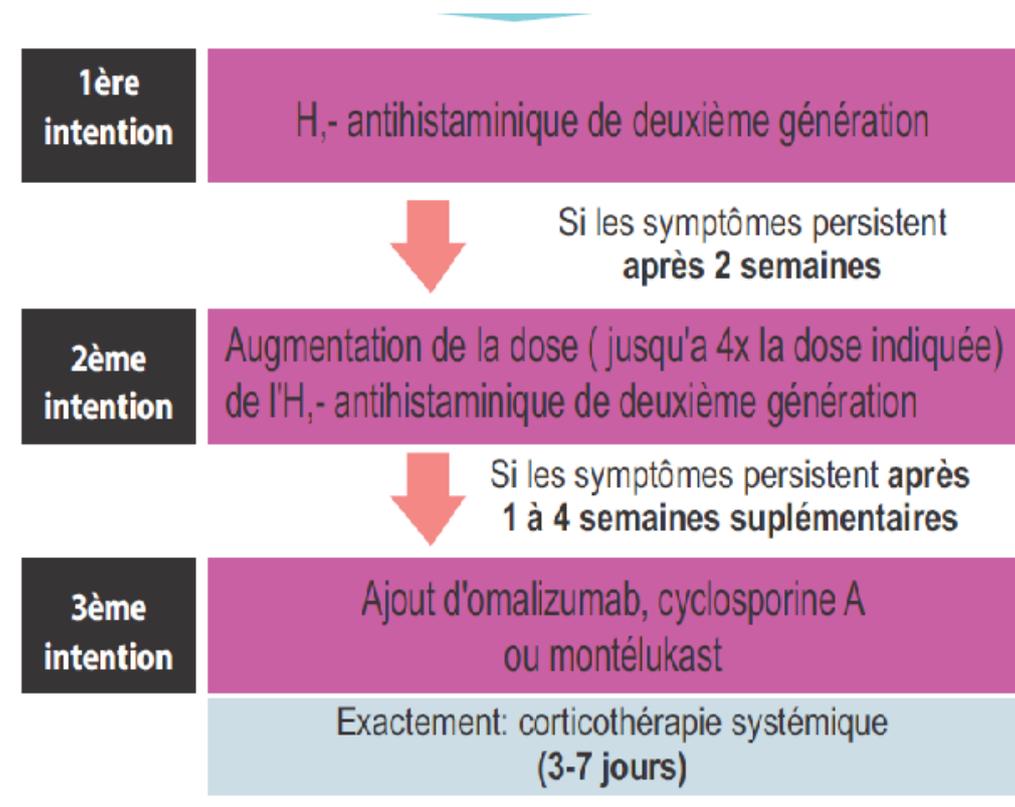


Figure 21: Algorithme de prise en charge de l'urticaire chronique. (Anti-H1 : antihistaminiques ; MTX : Méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofétil) (Boussaid, 2019).

### 9.3. Les immunosuppresseurs

La cyclosporine, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil ont un effet direct modéré sur la dégranulation mastocytaire, mais agissent sur les phases tardives de l'activation mastocytaire, en limitant la sécrétion de cytokines et de chimiokines et le recrutement de cellules inflammatoires. L'incidence des effets secondaires étant élevée pour ces traitements, ils sont à réserver aux patients porteurs d'une urticaire sévère, résistante aux thérapeutiques conventionnelles (Nosbaum *et al.*, 2010).

### 9.4. D'autres Traitements

#### 9.4.1. Les antileucotriènes

Le montelukast, commercialisé depuis 1998 pour le traitement de l'asthme, est un antagoniste spécifique des récepteurs des leucotriènes. En bloquant l'action des LTC<sub>4</sub> (Leucotriènes C<sub>4</sub>), LTD<sub>4</sub> (Leucotriènes D<sub>4</sub>), et des LTE<sub>4</sub> (Leucotriènes E<sub>4</sub>), cette molécule a des propriétés anti-inflammatoires qui sont exploitées dans la prise en charge d'urticaires chroniques idiopathiques résistantes associée aux anti-H1 (Nosbaum *et al.*, 2010).

#### 9.4.2. Anti-TNF

Ils ont été utilisés dans des études ouvertes ou rétrospectives chez un petit nombre de patients atteints d'urticaire chronique, de vasculite urticarienne ou d'urticaire retardée à la pression (Canu, 2018).

#### 9.4.3. Les immunoglobulines polyvalentes

Plusieurs études ont évalué l'effet des immunoglobulines polyvalentes dans l'urticaire chronique, mais les doses administrées, la fréquence d'administration, les critères d'inclusion variables et les faibles effectifs (une quarantaine de patients au total ont été inclus) ainsi que l'absence d'essai contrôlé rendent leur interprétation difficile (Mitzelet *et al.*, 2010).

#### 9.4.4. Alprazolam

L'alprazolam a récemment montré un effet compétitif antagoniste sur les récepteurs muscariniques et les récepteurs H<sub>1</sub>, associé à un effet non compétitif antagoniste sur les récepteurs H<sub>2</sub>. Cette benzodiazépine pourrait être utile dans le traitement des urticaires chroniques réfractaires, utilisée à 6mg par jour en trois prises (Duenas-Laita *et al.*, 2009).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine et l'indométacine, la colchicine, la dapsone et les antipaludéens de synthèse ont des actions diverses, notamment en inhibant la formation de prostaglandines et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Ces molécules peuvent donc être associées aux anti-H<sub>1</sub> dans le traitement de l'urticaire mais n'ont qu'un faible intérêt en pratique. Enfin, les corticoïdes ont la particularité de bloquer la réponse inflammatoire en empêchant la formation des leucotriènes. Ils n'ont donc pas d'effets sur la libération des médiateurs préformés par les mastocytes mais

## Partie02 :L'urticaire

---

limitent les phases tardives de la réaction inflammatoire. Ils entraînent des perturbations de l'axe surrénalien, ce qui explique probablement en grande partie les phénomènes de rebond, notamment nocturnes observés Chez les malades au moment du sevrage. Ils sont donc à éviter dans le traitement de l'urticaire chronique et pourraient de plus favoriser à terme la résistance aux anti-H1 (**Augey *et al.*, 2008**).

# Conclusion

## Conclusion

---

---

L'urticaire est une réaction cutanée inflammatoire qui se caractérise par des plaques rouges et Prurigineuses. Du point de vue physiopathologique, la cellule clé de l'urticaire est le mastocyte qui libère un médiateur central l'histamine, joue un rôle clé dans les manifestations cliniques, mais n'est probablement pas le seul médiateur impliqué Elle peut être aiguë ou chronique et peut être déclenchée par de nombreux facteurs étiologique. On différencie selon leur durée d'évolution.

Une étiologie allergique en cas d'urticaire aiguë, bien que rare, est systématiquement à rechercher et à éliminer. L'urticaire chronique n'est pas allergique, son diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen clinique soigneux pour éliminer des diagnostics différentiels. Peu d'examens paracliniques sont nécessaires pour son diagnostic et sa prise en charge.

Le traitement reste un véritable défi. Toutes les thérapeutiques actuellement disponibles sont suspensives et non curatives.

Couramment Le traitement de l'urticaire est symptomatique et repose sur les antihistaminiques anti-H1 de 2<sup>ème</sup> génération en première intention. En cas d'urticaire chronique, un traitement de fond prolongé par antihistaminiques à posologie augmentée peut être nécessaire. Chez la majorité des patients, ce traitement est suffisant pour contrôler l'urticaire chronique. En cas d'échec des antihistaminiques, d'autres traitements en particulier immunomodulateurs peuvent être proposés dans des centres spécialisés.

De même concernant le traitement de l'urticaire, à l'avenir verra peut-être émerger d'autres biothérapies plus ciblées que l'omalizumab.

## Résumé

L'urticaire est une éruption qui se manifeste par des plaques rouges en relief sur la peau, souvent associées à des démangeaisons. On différencie selon leur durée d'évolution les urticaires aiguës des urticaires chroniques qui durent plus de 6 semaines. Différentes formes cliniques d'urticaires peuvent coexister chez un même patient. L'urticaire résulte de l'activation d'une cellule immunitaire qui est le mastocyte. Le diagnostic de l'urticaire repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Une étiologie allergique en cas d'urticaire aiguë, bien que rare, est systématiquement à rechercher et à éliminer. L'urticaire chronique n'est pas allergique, son diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen clinique soigneux pour éliminer des diagnostics différentiels. Peu d'examen paracliniques sont nécessaires pour son diagnostic et sa prise en charge. Le traitement de l'urticaire est symptomatique et repose sur les antihistaminiques anti-H1 de 2<sup>e</sup> génération en première intention. En cas d'urticaire chronique, un traitement de fond prolongé par antihistaminiques à posologie augmentée peut être nécessaire. Chez la majorité des patients, ce traitement est suffisant pour contrôler l'urticaire. En cas d'échec des antihistaminiques, d'autres traitements en particulier immunomodulateurs peuvent être proposés dans des centres spécialisés.

Mots clés : Peau, Système immunitaire, Urticaire aigue, Urticaire chronique, Mastocyte

## ملخص

الارتكاريا هي طفح جلدي يظهر في شكل بقع حمراء على الجلد غالبا ما تكون مصحوبة بحكة. يتم تمييز هذا المرض حسب مدة تطوره الى ارتكاريا حادة و ارتكاريا مزمنة ، هاته الاخيرة التي تستمر الى اكثر من 6 اسابيع. هناك عدة انواع من الارتكاريا التي يمكنها التواجد عند نفس المريض و مع ذلك فان اصل هذه الارتكاريا يظل متعدد العوامل: بعض الادوية، بعض الاطعمة او حتى نوبة من التوتر يمكن ان تكون من مسببات بعض حالات هذا المرض. تحدث الارتكاريا نتيجة تنشيط خلية مناعية تسمى خلية صارية. يجب البحث بشكل منهجي عن اصل الحساسية في حالة الارتكاريا الحادة و القضاء عليها على الرغم من ندرتها. الارتكاريا المزمنة ليست من اصل حساسية فقط. يعتمد تشخيصها على الاستجواب و الفحص السريري الدقيق لاستبعاد تشخيصات اخرى. يعتمد علاج اعراض الارتكاريا على مضادات الهيستامين 1 من الجيل الثاني كعلاج اولي وفي حالة الارتكاريا المزمنة من الضروري ان يكون العلاج الرئيسي عن طريق زيادة جرعة مضادات الهيستامين لمدة اطول عند غالبية المرضى هذا العلاج كاف للسيطرة على الارتكاريا. و في حالة فشل مضادات الهيستامين يمكن تقديم علاجات مناعية اخرى في المراكز المتخصصة.

**الكلمات المفتاحية** ” الجلد, الجهاز المناعي, الارتكاريا الحادة, الارتكاريا المزمنة, الخلية الصارية

## **Abstract**

Hives is an eruption that manifests as red patches in relief on the skin, often associated with itching.

Chronic urticaria is defined as a clinical course over more than 6 weeks. Different clinical forms of urticaria can coexist in the same patient. However, the origin of this hives remains multifactorial: certain drugs, certain foods or an episode of stress can be triggers in some cases of this disease. Urticaria results of mast cell activation. The diagnosis of urticaria is based on clinical examination.

An allergic etiology for acute urticaria, although rare, is always to find and remove. Chronic urticaria is not allergic. Diagnosis is based on questioning and a careful clinical examination to rule out differential diagnoses. Few diagnostic tests are necessary for diagnosis and management, and are especially useful in case of doubtful diagnosis. The treatment of urticaria is symptomatic and based on anti-H1 second generation antihistamines as first-line therapy. In some chronic urticarial, antihistamines up dosing may be necessary. In the majority of patients, this treatment is sufficient to control chronic urticaria. In case of antihistamines failure, other treatment particularly immunomodulatory treatments can be offered in specialized departments.

**Keywords :** skin, the immune system, acute urticaria, chronic urticaria, the mast cell.

# **Références**

# **Bibliographique**

- ✚ **Adamski H. Viguiet H. (2011):** L'urticaire solaire. *Annuel dermatologie vénéréologie* ; 139 :324-328 P.
- ✚ **Alain DI. Juliette MH. Fabienne R.2005 :** Allergie et hypersensibilité : Allergie et hypersensibilité chez l'enfant et l'adulte : aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et principes de traitement allergie respiratoire chez l'enfant et chez l'adulte. France, Pris.51-54.
- ✚ **Anaes. (2003) :** Société française de dermatologie. Prise en charge de l'urticaire chronique. Conférence de consensus. *Ann Dermatol Venereol* ; 130:1S182-92.
- ✚ **André M .Md. FRCPC. (2003) :** L'urticaire : une énigme? ; 82-88P.
- ✚ **Aractingi S. (2004) :** Formes cliniques de l'urticaire chronique chez l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* ; 44: 103–107.
- ✚ **Asero R. Tedeschi A. Riboldi P. Griffini S. Bonanni E. Cugno M. (2008):** Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimmer. *Allergy* ; 63(2):76–80.
- ✚ **Bakker R A. Wieland K. Timmerman H. Leurs R. (2000):**Constitutive activity of the histamine H(1) receptor reveals inverse agonism of histamine H(1) receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* ; 387:R5-7.
- ✚ **Barbaud A. (2003):** Physical urticarias. *Ann Dermatol Venereal*; 130(1):1S16–27.
- ✚ **Barboud. N. (2009) :** Les urticaires aiguës d'origine alimentaire.
- ✚ **Beani, J. (2008) :** Photodermatoses .EMC-Dermatologie. 3(2) ; 1–31.
- ✚ **Beltrani V. (2002)** An Overview of Chronic Urticaria. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* ; 23:147- 170.
- ✚ **Bilem N, Vogeleer M N, Mergen J, Balbeur S. (2021) :** Urticaire au froid. *Louvain Med.* 40 : 308-312.
- ✚ **Binet C. (2014) :** Collège National des Enseignants de Dermatologie : Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : urticaire. In *Dermatologie*. France. Elsevier Masson ; 127-139P.
- ✚ **Blanc F. (2008) :** Développement d'un modèle cellulaire de déclenchement de la réaction allergique applications a l'étude des allergènes du lait de l'arachide et évaluation de l'effet de traitements thermiques sur l'allergenicite de ara h1. Thèse Doctorale, Université AgroParisTech, France ; 33P.

- ✚ **Boralevi F. Et Léauté-Labrèze C. (2020)** : Urticaire de l'enfant. Rev Fr Allergol. Amélie-Raba-Léon ; 60(6) : 476-483.
- ✚ **Boralevi M. (2016)** : Le système immunitaire cutané. UE11-Revêtement cutané.
- ✚ **Boussaid R. (2019)** : Prise en charge des urticaires chroniques rebelles aux traitements antihistaminiques ; 4 : 2543-3555.
- ✚ **Bru M. (2021)** : Association Française pour la Recherche sur l'Hidrosadénite, structure de la peau, France.
- ✚ **Brunello W. Günther H. Thomas K. (2006)** : Urticaires physiques: clinique, diagnostic et traitement ; 6 :215–224.
- ✚ **Cedef. (2005)** : Société française de dermatologie. Histologie, physiologie et sémiologie dermatologiques.
- ✚ **Chambelland A. (2018)** : Angio-œdèmes de l'adulte et de l'enfant : mise au point en 2018.Thèse Doctorale, Université Marseille, France ; 20-21P.
- ✚ **Chasson C. (2018)** : État des lieux de la prise en charge de l'urticaire aiguë par les médecins généralistes du département des Pyrénées-Atlantiques (64). Thèse Doctorale, Université de Bordeaux, France ; 17P.
- ✚ **Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein J A, Bork K et al . (2014)** : Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema : consensus report from Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy. Clin Rev Allergy Immunol ; 69(5) :602-16P.
- ✚ **Clark E. Samaran Q .Du-Thanh A. Dereure O. Raison Peyron N. (2021)** : Dermographisme réflexe au froid un nouveau sous-type d'urticaire induite par le froid. Revue française d'allergologie ; 61 : 263P.
- ✚ **Collet E. (2010)** : Les urticaires systémiques .La Revue de médecine interne ; 31S :23–28 P.
- ✚ **Constans R. (2015)** : Les dermatoses immuno- allergiques fréquemment rencontrées en officine, exemple de l'urticaire, de la dermatite atopique et de l'eczéma de contact : origines, physiopathologies, traitements, éducation thérapeutique et conseils à l'officine. Thèse Doctorale, Université de Linoges. France ; 61P -62p.
- ✚ **Cornillier H. Et Maruani A. (2018)** : Urticaire chronique de l'enfant : diagnostic et prise en charge. Elsevier Masson SAS ; 1(4) : 229-236
- ✚ **Coubard M. (2021)** : Implication du pharmacien dans les allergies cutanées, Thèse Doctorale, Université d'Aix-Marseille, France ; 60 p.

- ✚ **Couturier A. (2018)** :L'urticaire chronique spontanée : impact psychosocial, prise en charge et quel rôle à jouer pour le pharmacien. thèse Doctorale, université de Rouen, France ; 136P.
- ✚ **Cribier B, Noacco G. (2003)**: Chronic urticaria and infectious diseases. Ann Dermatol Venereal; 130(Spec no 1):1S43–52.
- ✚ **Cribier B. (2005)** : Annales de dermatologie et de vénéréologie. Paris, Marseille. Edition de Elsevier Masson ; 132P.
- ✚ **Cribier B. (2005)** : Annales de dermatologie et de vénéréologie. Paris, Marseille. Edition de Elsevier Masson ; 132P.
- ✚ **Daëron M et al. (1995)** : Microbiote intestinal (flore intestinale). Le système immunitaire : origine, éléments constitutifs et fonctions. Nathan ; 7-30P.
- ✚ **Delves. P-J, MSD Manuals. (2017)** : Université College London. Le système du complément.
- ✚ **Demarchez. M. (2017)** : Biologie de la peau. Mastocytes.
- ✚ **Denise C A, Boulogne-Billancourt. (2022)** : Urticaire chronique - Conduite à tenir chez l'enfant.
- ✚ **Dezoteux F .Ramdane N. Pape E. Azib S. Staumont-Salle D. (2018)** : Omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée : étude rétrospective en vraie vie ; P118 :S231
- ✚ **Doutre S. (2010)** : Urticaire et auto-immunité. Revue française d'allergologie ; 50 : 456–459.
- ✚ **Dréno B. (2009)** : Annales de dermatologie : Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. France, Alexis-Ricordeau ; S247-S251.
- ✚ **Du thanh. (2014)** : Urticaires inductibles et urticaires chroniques spontanées. Annales de dermatologie et de vénéréologie 141 :S570-S579.
- ✚ **Dummer R. Maiera T. Blochb H. Burga G. (2001)**: Protection contre les lésions UV cutanées aiguës et chroniques ; 14 :364-368P.
- ✚ **DU-Tham A. (2018)** : Algorithme thérapeutique des urticaires physiques. Rev Fr Allergol;58 :170-173.
- ✚ **Elisabeth P. Jean-Pierre J. Claude L. (2021)** : Diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères ; 62 :44-51P.
- ✚ **Eymard B. Cousin F. Nicolas JF. (2003)** : Prévention d'un angio-œdème à l'aspirine par l'association antileucotriènes/anti- histaminique. Annuel Dermatol Venereol ; 130 (8-9Pt1):787-8.

- ✚ **Gaudy-Marqueste C. Grob J. Richard M. (2005) :** Les anti-H1 en pratique dermatologique Annuel Dermatologie Vénéréologie ; 132 :39-49.
- ✚ **Gimenez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. (2015) :** Chronic urticaria : an individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). JEADV ; 29: 3–11.
- ✚ **Giménez-Arnau *et al.* (2013) :** les urticaires : traitement les recommandations européennes.
- ✚ **Groza L. (2011) :** Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d'une série nancéenne de 109 cas. Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de 13 cas .Thèse Doctorale, Université Henri Poincaré, Nancy1. France ; 72P.
- ✚ **Groza L. (2018) :** Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d'une série nancéenne de 109 cas. Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de 13 cas. thèse doctorale, université Henri Poincaré, France ; 121p.
- ✚ **Hanss C. (2011) :** Bilan d'une urticaire, Association Médicale Mosellane de Perfectionnement Post Universitaire ; 52P.
- ✚ **Hennino A. Bérard F. Guillot I. SaadN. RozièresA. Nicolas JF. (2006) :** Physiopathologie de l'urticaire. Revue Allergie Immunologie ; 30(1) :3-11.
- ✚ **Ichar M. (2014) :** Urticaire chez l'enfant démarche diagnostic et traitement, Thèse Doctorale, Université MOHAMMED V – SOUISSI, Maroc ; 59P.
- ✚ **Inserm. (2017) :** Hôpitaux de Lyon. Le système immunitaire cutané.
- ✚ **Janeway, C.A. (1989) :** Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 54(0): p. 1-13.
- ✚ **Jean L. Julie V. Karynne O. Christine J. (2018) :** Dermatologie essentiel : Urticaire et angio-œdème ; 127-133.
- ✚ **Jouve. (2003) :** Prise en charge de l'urticaire chronique, Institut Pasteur, Paris. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.
- ✚ **Kotas, M.E. Et R.M. Locksley. (2018) :** Why Innate Lymphoid Cells? Immunity,48(6): 1081-1090.
- ✚ **Lacour Jp, *et al.* (2003) :** Burden of Chronic Spontaneous Urticaria with Unsatisfactory Treatment and Healthcare Resource Utilization ; France.
- ✚ **Crépy M N. (2007) :** urticaires de contacte d'origine professionnelle ;399\_410

- ✚ **M joly – tonneti T N. (2012) :** Etude du rôle des microARN dans la réponse à l'irradiation ionisante et au cours de la différenciation des kératinocytes humains primaires. thèse doctorale, université Claude Bernard, France ; 244p.
- ✚ **Mathieu M , Forquet F, Blanc D. (2009) :** Maladies auto-immunes.
- ✚ **Matieus C, Buffet M, Barcat D, Carvalho P, Kupfer. Amsler. (2003) :** Conférence de consensus Prise en charge de l'urticaire chronique Institut Pasteur ; Paris.
- ✚ **Maurer M. Weller K , Bindslev-Jensen C , Giménez-Arnau A, Bousquet P J , Bousquet J, Canonica G. et al. (2011) :** Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report1 ; Allergy ; 66: 317–330
- ✚ **Maurer M. Weller K. Bindslev-Jensen C. Gimenez-Arnau A. Bousquet PJ.** nancéienne de 109 cas Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de13 cas. Thèse Doctorale, Université Henri Poincaré, Nancy 1, France ; 19-27P.
- ✚ **Mélessopoulos A et Levacher C. (2012) :** La peau : structure et physiologie : l'épiderme. Paris. Lavoisier SAS ; 265p.
- ✚ **Morel V. Hauser H. (2008) :** Urticaire chronique. Revue Médecine Suisse ; 4 :19-23.
- ✚ **Muller Q. (2018) :** Développement par génie tissulaire d'un modèle de peau humaine innervée vascularisée et immunocompétente pour l'étude des réactions inflammatoires cutanées, thèse doctorale, université de Strasbourg, France ; 227p.
- ✚ **Murphy K. Et Weaver C. (2016) :** Janeway' S immunobiology : Innate Immunity: The First Lines of Defense. New York. 9th edition Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC ; 904 p.
- ✚ **Nicolas. J-F. (2001) :** Les urticaires : de la clinique à la thérapeutique. Editions John Libbey Eurotext ; Paris.
- ✚ **Nosbaum A. Augey F. Nicolas JF. Bérard F. (2010) :** Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. La Revue de médecine interne ; 31S S18–S22.
- ✚ **Nosbaum A. Augey F. Nicolas JF. Bérard F. (2014):** Physiopathologie de l'urticaire. Annales de dermatologie et de vénéréologie 141, S559-S564.
- ✚ **Olivier B et Sophie C. (2017) :** Université de Rouen Normandie, Physiopathologie, auto-immunité, maladies neuromusculaires et thérapie régénératrices, et Laboratoire d'immunologie et biothérapies, CHU de Rouen Normandie.
- ✚ **P. Methelier-fusade. (2014) :** place du bilan allergologique dans l'urticaire. Annales de dermatologie 141 ; S565\_S569.

- ✚ **Philippe B. Alexondro P .Frédéric M. Emeline C. (2016) :** Dermatologie Vénérologie : Urticaire et œdème de Quincke. Paris .EDITION 8 ; 195p. rebelles aux traitements : associer médicaments et éducation des patients .Revue Générale Allergologie ; 18-21P.
- ✚ **Sabroe RA. Fiebiger E. Francis DM. Maurer D. Seed PT, Grattan CE, et al. (2002):** Classification of anti-FcεRI and anti-IgE auto antibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. J Allergy Clin Immunol; 110:492-9.
- ✚ **Sauvé. F (2017) :** L'immunologie pour mieux comprendre la dermatologie. Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire, Université de Montréal.
- ✚ **Shukla A, Dey N, Nandi P, Ranjan M. (2015) :** Acellular Dermis as a Dermal Matrix of Tissue Engineered Skin Substitute for Burns Treatment. Annals of Public Health and Research ; 17. 2\_6.
- ✚ **Soria A. Francés C. (2014) :** Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement ; La Revue de médecine interne ; 35 : 586–594.
- ✚ **Tonnel A B. Tillie- Leblond I. GOSSET PH. WALLAERT B. JANIN A. (1995):** Activation mastocytaire et cytokines Le modèle de l'urticaire au froid. Revue Française D'allergologie et d'immunologie ; 35 (2), 138-142.
- ✚ **Vasse E. (2020) :** Urticaire Chronique Spontanée : mise en perspective de sa prise en charge par les acteurs de santé dans les parcours de soins. thèse doctorale, université de Rouen Normandie, France ; 140P
- ✚ **Vincent M Et Hauser C. (2008) :** Urticaire chronique ; Allergo- immunologie.
- ✚ **Weller K. et al. (2015) :** Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice – Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology/Volume 29.
- ✚ **Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A et al, (2009) :** Definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy ; 64 : 1417-1426.
- ✚ **Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W. C E H Grattan, M W Greaves, B M Henz. (2006) :** Management of urticaria. Allergy 2006;61:321-31.