



**HAL**  
open science

# Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d'une série nancéienne de 109 cas. Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de 13 cas

Lelia Groza

## ► To cite this version:

Lelia Groza. Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d'une série nancéienne de 109 cas. Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de 13 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01732667

**HAL Id: hal-01732667**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732667>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée  
par

**Lelia GROZA**

le 25 octobre 2011

Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d'une série  
nancéienne de 109 cas

Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire  
chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de  
13 cas

**Examineurs de la thèse :**

M. Georges WERYHA	Professeur	Président
Mme Gisèle KANNY	Professeur	Juge
M. Marc KLEIN	Professeur	Juge
M. Bruno GUERCI	Professeur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI**  
**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**  
**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Assesseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bruno CHENUÉL</b>
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	<b>M. Christophe NÉMOS</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
« DES Spécialité Médecine Générale	<b>Professeur Francis RAPHAËL</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Commission de Prospective :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN  
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL  
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL  
Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ –  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**  
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**  
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**  
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT  
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER  
Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**  
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**  
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**  
Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**  
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**  
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**  
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN  
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**  
Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**  
Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**  
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**  
Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI  
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**  
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY  
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**  
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**  
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**  
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ  
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**  
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT  
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**  
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**  
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY  
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur P. MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON



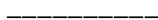
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN



**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétiq**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Paolo DI PATRIZIO

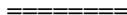
Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON



**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ  
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN (*à c. 1.12.2011*) - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ  
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET  
Professeur Michel VIDAILHET



**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*  
  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

**A notre Président,**

**Monsieur le Professeur Georges WERYHA**

*Professeur d'endocrinologie et maladies métaboliques*

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous vous remercions pour votre enseignement quotidien en consultation, au-delà de la médecine et de la confiance que vous nous témoignez en nous accueillant au sein de votre équipe. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre sincère reconnaissance.

**A nos Juges,**

**Madame le Professeur Gisèle KANNY**

*Professeur de médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement*

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Nous vous remercions de nous avoir permis l'accès aux dossiers de vos patients. Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Marc KLEIN**

*Professeur d'endocrinologie et maladies métaboliques*

Vous êtes à l'origine de cette thèse. Nous vous remercions pour votre accompagnement, vos conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail, qui nous ont permis d'avancer sereinement dans sa réalisation. Vos qualités pédagogiques et humaines exceptionnelles nous ont beaucoup touchées et sont une continue source d'apprentissage. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

**Monsieur le Professeur Bruno GUERCI**

*Professeur d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail. Vos enseignements ont été de plus enrichissants au cours de notre internat. Soyez assuré de notre sincère considération.

A M. le Docteur Jacques LOUIS, qui m'a fait découvrir la diabétologie et dont la pédagogie restera un modèle.

A mes maîtres dans les hôpitaux, leur enseignements précieux m'ont fait progresser chaque semestre.

Mlle le Docteur Catherine ALLARD

M. le Docteur Etienne GODET

Mme le Docteur Anne-Sophie LERMAN

M. le Docteur Laurent DUSSELIER

M. le Professeur Olivier ZIEGLER

M. le Professeur Didier QUILLIOT

Mlle le Docteur Michèle FLORIOT

M. le Docteur Philip BÖHME

Mlle le Docteur Isabelle GOT

M. le Professeur Bruno LEHEUP

Mme le Docteur Stéphanie JELLIMAN

A Mme le Docteur Clotilde LATARCHE, pour ses conseils statistiques.

A Mme Stéphanie THISY et à Mme Francine BATAIL pour leur aide logistique si efficace.

## **A mes proches**

A ma mère, pour son amour et son soutien permanent. Et surtout pour m'avoir appris et permis de poursuivre mes rêves .Je lui dois tout.

A mon père qui est parti trop tôt, pour tout ce qu'il m'a transmis, je sais qu'il aurait été fier de moi.

A mon oncle Marcel, mon modèle depuis toujours, qui me manque tellement et qui a tant investi en moi. Je n'aurais pas voulu le décevoir.

A Sînziana, pour notre amitié complice qui m'est si chère, intacte depuis des années malgré les distances.

A « maman » Amélie et « papa » Audrey, ma famille adoptive en France.

A Nadia et Pauline, mes amies sans lesquelles l'internat à Nancy n'aurait pas été le même.

A toi, qui de près et de loin est à mes côtés chaque jour ; tu me donnes l'équilibre et me rappelle de rester authentique. A notre voyage ensemble...

## **SERMENT**

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque"*

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATION.....</b>	<b>16</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>17</b>
<b>URTICAIRE CHRONIQUE ET AUTO-IMMUNITÉ THYROÏDIENNE-LE POINT SUR LES CONNAISSANCES ACTUELLES.....</b>	<b>18</b>
<b>I. Rappels sur l'urticaire chronique.....</b>	<b>19</b>
1. Quelques définitions et éléments de nosologie allergologique .....	19
2. Epidémiologie.....	20
3. Physiopathologie de l'urticaire chronique .....	20
4. Classification étiologique des urticaires.....	22
5. L'urticaire chronique auto-immune .....	25
5.1 Historique.....	25
5.2 Immuno-pathologie de l'urticaire chronique auto-immune.....	25
5.3 Mise en évidence des auto-anticorps anti mastocytes .....	26
5.3.1 Le test au sérum autologue (TSA).....	26
5.3.2 Le test d'activation des basophiles humaines .....	27
5.3.3 Dosage d'anticorps spécifiques anti IgE ou anti FcεRI .....	27
5.4 Autres hypothèses physiopathologiques dans l'urticaire chronique auto-réactive .....	27
<b>II. Auto-immunité thyroïdienne .....</b>	<b>28</b>
1. Notions d'auto-immunité générale.....	28
2. Auto-immunité thyroïdienne.....	29
2.1 Marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne.....	31
2.1.1 Les anticorps anti-thyropéroxydase.....	31
2.1.2 Les anticorps anti-thyroglobuline .....	31
2.1.3 Les anticorps anti récepteur de la TSH.....	32
2.1.4 Anticorps anti cytoplasme thyroïdien et anticorps anti colloïde thyroïdienne.....	32
2.2 Maladies thyroïdiennes auto-immunes.....	32
2.2.1 Thyroïdite de Hashimoto .....	32
2.2.2. Maladie de Basedow .....	33
<b>III. Association entre urticaire chronique et auto-immunité thyroïdienne .....</b>	<b>35</b>
1. Prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne chez les patients avec urticaire chronique.....	35
2. Auto-immunité thyroïdienne et urticaire chronique auto-immune.....	40
3. Hypothèses physiopathologiques de l'association urticaire chronique-auto-immunité thyroïdienne .....	41
3.1 Auto-anticorps antithyroïdiens de type IgE.....	42
3.2 Activation du complément .....	42
3.3 Rôle pro-inflammatoire de la TSH dans l'urticaire chronique .....	43
3.4 Mastocyte et hormones thyroïdiennes .....	44
3.5 Rôle des agents infectieux dans la pathogénie de l'urticaire chronique et de l'auto-immunité thyroïdienne.....	44
4. Prévalence de l'urticaire chez les patients avec maladies thyroïdiennes auto-immunes .....	45
<b>IV. Traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique.....</b>	<b>46</b>
1. Stratégie thérapeutique dans l'urticaire chronique.....	46
2. Place du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique.....	49
2.1 Etudes concernant le traitement par lévothyroxine chez des patients avec urticaire chronique et auto-immunité thyroïdienne .....	49
2.2 Modalités du traitement par lévothyroxine.....	50
2.3 Mécanismes physiopathologiques potentiels impliqués dans l'efficacité d'un traitement par lévothyroxine.....	51

# **URTICAIRE ET AUTO-IMMUNITÉ THYROÏDIENNE-À PROPOS D'UNE SÉRIE NANCÉIENNE DE 109 CAS ..... 52**

<b>I. Objectifs.....</b>	<b>53</b>
<b>II. Patients et méthodes.....</b>	<b>54</b>
1. Population étudiée.....	55
2. Paramètres étudiés.....	56
3. Méthodes.....	57
4. Analyse statistique.....	59
<b>III. Résultats.....</b>	<b>60</b>
1. Paramètres démographiques.....	60
2. Répartition des patients en fonction du profil des anticorps antithyroïdiens.....	62
3. Antécédents.....	63
4. Présentation clinique.....	64
4.1 Modalités d'évolution.....	64
4.2 Durée d'évolution.....	65
4.3 Fréquence des poussées.....	65
4.4 Association à un angio-œdème.....	66
4.5 Localisation des lésions d'urticaire et d'angio-œdème et signes clinique associés.....	66
5. Facteur déclenchant éventuel.....	69
6. Explorations biologiques.....	70
6.1 NFS.....	70
6.2 Vitesse de sédimentation, CRP.....	70
6.3 Explorations immunologiques.....	71
6.3.1 Dosage du CH50 et des fractions du complément C3 et C4.....	71
6.3.2 Immunoglobulines E totales.....	71
6.3.3 Anticorps antinucléaires.....	72
7. Autres explorations.....	72
7.1 Biopsie cutanée.....	72
7.2 Tests cutanés allergologiques.....	72
7.3 Test au sérum autologue, test au plasma autologue.....	72
8. Explorations thyroïdiennes.....	73
8.1 Présence d'une pathologie thyroïdienne.....	73
8.2 Statut hormonal thyroïdien.....	74
8.3 Echographie thyroïdienne.....	75
8.4 Scintigraphie thyroïdienne.....	75
9. Diagnostic étiologique de l'urticaire.....	76
10. Traitement.....	76
11. Profil des patients présentant un test au sérum autologue positif.....	77
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>78</b>
1. Méthode.....	78
2. Population étudiée.....	79
3. Profil des anticorps antithyroïdiens et statut thyroïdien.....	79
4. Présentation clinique.....	82
5. Profil biologique.....	84
6. Urticaire auto-immune.....	85
7. Traitement.....	87

# **EFFETS DU TRAITEMENT PAR LÉVOTHYROXINE DANS L'URTICAIRE CHRONIQUE-À PROPOS DE 13 CAS ..... 88**

<b>I. Objectifs.....</b>	<b>89</b>
<b>II. Patients et méthodes.....</b>	<b>90</b>
<b>III. Résultats.....</b>	<b>92</b>

1. Paramètres démographiques .....	92
2. Présentation clinique .....	93
3. Profil biologique et autres explorations .....	93
4. Statut thyroïdien.....	94
5. Indications et efficacité du traitement par lévothyroxine.....	97
6. Efficacité du traitement par lévothyroxine sur l'urticaire chez des patients dont l'indication de la lévothyroxine était exclusivement thyroïdienne .....	99
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>101</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>106</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>117</b>

## LISTE DES ABREVIATION

Ig- immunoglobuline

EAACI-European Academy of Allergology and Clinical Immunology

GA<sup>2</sup>LEN- Global Allergy and Asthma European Network

EDF- European Dermatology Forum

WAO- World Allergy Organisation

AINS- anti-inflammatoires non stéroïdiens

IDR- intra-dérmo-réaction

TSA-test au sérum autologue

MTAI- maladies thyroïdiennes auto-immunes

Ac-anticorps

TPO-thyropéroxydase

Tg-thyroglobuline

TRAK-anticorps anti récepteur de la TSH

TH- thyroïdite de Hashimoto

IQR- intervalle interquartile

NFS- numération formule sanguine

CRP-protéine C réactive

VS-vitesse de sédimentation

AAN- anticorps antinucléaires

UC- urticaire chronique

UR- urticaire récidivante

ANAES-Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

# Introduction

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.

L'association de l'urticaire chronique avec les pathologies thyroïdiennes auto-immunes est connue depuis de nombreuses années déjà, sans que le lien physiopathologique ou étiologique entre ces deux entités soit clairement établi. Néanmoins, des essais du traitement de l'urticaire chronique par la lévothyroxine chez des patients présentant des auto-anticorps antithyroïdiens ont été réalisés, avec des résultats variables d'une série à l'autre. Une amélioration de la symptomatologie urticarienne avec ce type de traitement est retrouvée dans des sous groupes de patients.

Après avoir rappelé l'état actuel des connaissances concernant l'association de l'urticaire chronique avec l'auto-immunité thyroïdienne et évoqué les éventuels mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette association, nous présenterons les résultats de nos études. La première étude s'est intéressée à la prévalence des marqueurs d'auto-immunité thyroïdienne chez des patients présentant une urticaire chronique ou récidivante suivis dans le Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, tout en essayant de dégager un profil clinico-biologique particulier des patients avec anticorps antithyroïdiens positifs. La deuxième étude a évalué l'efficacité clinique d'un traitement par lévothyroxine chez des patients présentant une urticaire chronique associée à une auto-immunité thyroïdienne, insuffisamment contrôlés par le traitement antihistaminique classique.

Urticaire chronique et auto-immunité  
thyroïdienne-le point sur les connaissances  
actuelles

# I. Rappels sur l'urticaire chronique

---

## 1. Quelques définitions et éléments de nosologie allergologique

**L'urticaire** est une dermatose inflammatoire qui se caractérise par une éruption maculopapuleuse, prurigineuse, fugace (chaque lésion élémentaire disparaissant en moins de 24 heures) et migratrice. La lésion élémentaire est une papule œdémateuse, ortiée (la lésion rappelle la piqure d'ortie-*urtica*, dont l'urticaire tire son nom) (1). L'urticaire dont les plaques sont fixes, peu ou pas prurigineuses et qui, chacune, persiste plus de 24 heures est une forme particulière-la vascularite urticarienne. Les formes micropapuleuses sont évocatrices d'urticaire cholinérgique(2).

**L'urticaire aiguë** s'installe brutalement et disparaît après quelques heures. **L'urticaire récidivante ou récurrente** se traduit par des poussées espacées de plusieurs semaines à plusieurs mois. **L'urticaire chronique** est définie par la persistance des lésions au-delà de 6 semaines, sous forme de poussées quotidiennes ou quasi-quotidiennes(3).

**L'angio-œdème** ou **œdème de Quincke** est une urticaire profonde, due à un œdème du derme profond ou de l'hypoderme pouvant toucher la peau ou les muqueuses; les lésions sont des tuméfactions fermes, pâles, responsables d'une sensation de tuméfaction douloureuse, d'une durée de 48-72 heures(1) (3)(4).

**L'hypersensibilité** est un terme général qui regroupe l'ensemble des réactions d'allure allergique initiées par l'exposition à un stimulus défini, ne provoquant pas de réaction chez le sujet normal. Ce terme ne préjuge pas du mécanisme immunologique ou non immunologique.

La classification classique de **l'hypersensibilité immunologique** d'après Gell et Coombs reste d'actualité (annexe 1). Les hypersensibilités de type I, II et III sont dues à des anticorps, l'hypersensibilité de type IV, dite retardée, est à médiation cellulaire.

**L'allergie** est une réaction d'hypersensibilité immédiate de mécanisme immunologique, déclenchée par des immunoglobulines spécifiques de type IgE.

- **L'anaphylaxie** correspond aux manifestations cliniques les plus graves des réactions d'hypersensibilité immédiate, pouvant mettre rapidement en jeu le pronostic vital du patient.

- **L'atopie** définit un sujet allergique aux allergènes naturels de l'environnement introduits par voie naturelle dans l'organisme (allergie alimentaire, rhinite et/ou asthme allergique(s))(1).

Les hypersensibilités de type II, III et IV sont impliquées dans les pathologies auto-immunes.

**Les réactions d'hypersensibilité non immunologiques** relèvent des effets toxiques et pharmacologiques des différents stimuli, parmi lesquels figure l'histaminolibération non spécifique(5).

## 2. Epidémiologie

L'urticaire est l'une des dermatoses les plus fréquentes. Quinze à 20 % de la population fait au moins une poussée d'urticaire aigüe dans sa vie. L'urticaire chronique, si elle est beaucoup plus rare (0,5 à 1% de la population), est en revanche très invalidante(6), responsable d'une altération de la qualité de vie de ces patients comparable à celle des patients atteints d'une coronaropathie tri-tronculaire(7).

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(8).

L'urticaire est associée à un angio-œdème chez 50 % des patients.

## 3. Physiopathologie de l'urticaire chronique

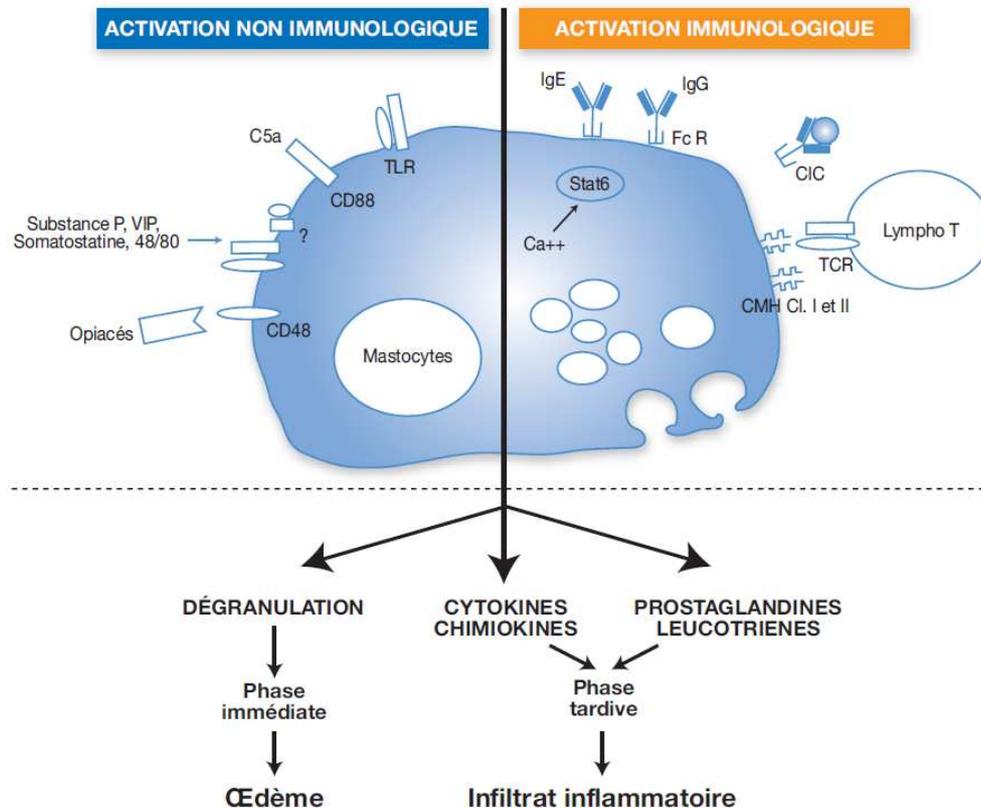
L'urticaire est la conséquence de l'activation mastocytaire.

Les mastocytes sont de grandes cellules granuleuses qui siègent au niveau du derme et des muqueuses. Après activation, les mastocytes secrètent dans un premiers temps des médiateurs préformés (l'histamine, responsable de prurit, des protéases, l'interleukine-1), dont l'effet immédiat (en quelques minutes) est une vasodilatation avec recrutement de plasma dans le tissu, exprimé au niveau clinique par de l'œdème et l'érythème. Dans un deuxième temps, le relargage d'autres médiateurs, synthétisés de novo (prostaglandines et leucotriènes, cytokines, chimiokines) contribue à un recrutement leucocytaire, avec phénomènes inflammatoires locaux.

Deux types de mécanismes sont à l'origine de l'activation mastocytaire : un mécanisme immunologique (spécifique) et un mécanisme non immunologique (non spécifique) (figure 1)(9).

Le mécanisme immunologique fait intervenir les effecteurs de l'immunité adaptative et peut correspondre à une réaction d'hypersensibilité de type I (impliquant des IgE spécifiques présentes à la surface des mastocytes sur leurs récepteurs de haute affinité, le FcεRI), de type II (IgG), de type III (complexes immuns circulants) ou de type IV (lymphocytes T CD4 ou CD 8).

L'urticaire non immunologique, qui représente la grande majorité des urticaires chroniques, implique des voies d'activation mastocytaire non spécifiques, par l'intermédiaire de récepteurs de l'immunité innée présents à la surface des mastocytes (récepteurs de neuromédiateurs, récepteurs des composés du complément, *Toll-like récepteurs (TLR)* capables de lier des micro-organismes, récepteurs de cytokines et de chimiokines, récepteurs stimulés par le froid ou la chaleur, récepteurs *proteinase activated receptors (PAR)*, qui sont activés par la thrombine et le facteur VIIa) ou par toxicité directe, par exemple certains médicaments. (10)(11).



**Figure 1.** Activation immunologique et non immunologique des mastocytes (d'après(9))

Sur le plan étio-pathogénique, l'urticaire chronique correspond à une « fragilité mastocytaire », ce qui implique une pré-activation mastocytaire soit par un mécanisme atopique, soit par un mécanisme auto-immun, processus qui constituent le terrain d'urticaire. Sur ce terrain de mastocytes fragiles, des facteurs activateurs multiples (physiques, alimentaires, médicamenteux, etc., comme décrit ci-dessus) induisent l'activation complète et les lésions d'urticaire (12).

## 4. Classification étiologique des urticaires

La plupart des causes d'urticaire sont évoquées à l'interrogatoire et à l'examen clinique, comme souligné dans le consensus français sur la prise en charge de l'urticaire(4).

Selon les mécanismes d'activation des mastocytes exposés antérieurement, les étiologies des urticaires peuvent être systématisées comme suit(1) :

- **urticaires liées à un mécanisme immunologique**
  - allergie IgE dépendante (facteurs déclenchants- médicaments, aliments, venins), manifestée comme urticaire aiguë
  - hypersensibilité de type III dans l'urticaire associée à une maladie sérique ou lors de la prise de certains médicaments (antibiotiques, hormones)
  - urticaire dans un contexte d'auto-immunité : vascularite urticarienne dans le cadre d'une maladie systémique, urticaire associée à une auto-immunité thyroïdienne
  - urticaires dans un contexte infectieux viral, parasitaire ou mycosique
- **urticaires par mécanisme non immunologique**
  - fausses allergies de mécanisme histaminique (aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs, médicaments histamino-libérateurs, perturbation de la flore intestinale avec synthèse endogène d'histamine)
  - urticaires de mécanisme pharmacologique (intolérance à l'aspirine, aux AINS, aux additifs, aux IEC...)
  - urticaire physique (chaleur, froid, pression, urticaire solaire, urticaire aquagénique) ; le dermatographe, ou urticaire factice, est un témoin de la réactivité de la peau aux stimuli physiques

- urticaire de cause neuro-végétative (urticaire adrénergique-dermographisme blanc, urticaire cholinergique-chez l'adulte jeune après l'effort, une douche ou un bain chaud, un stress)
- urticaire idiopathique

Un consensus international (13), émanant de plusieurs sociétés savantes, a établi en 2008 une classification étiologique simplifiée de l'urticaire. Cette classification devrait être facilement applicable en clinique et pourrait ainsi répondre au besoin d'uniformiser les classifications antérieurement utilisées, pour une meilleure interprétation des constatations de différentes études. Elle est détaillée dans le tableau 1.

Les urticaires chroniques ne sont qu'exceptionnellement de cause allergique (3% des cas) (1). La majorité des urticaires chroniques sont des urticaires chroniques idiopathiques puisque dans plus de 50 % des cas aucune étiologie n'est retrouvée.

Selon une revue récente de la littérature concernant l'urticaire chronique(14), après exclusion des urticaires physiques et des vascularites urticariennes, 55% des patients présenteraient une urticaire chronique idiopathique ; le restant de 45% des urticaires chroniques serait d'origine auto-immune. La description de cette entité à part fait l'objet du chapitre suivant.

<b>Type</b>	<b>Sous-type</b>	<b>Définition</b>
<b>Urticaire spontanée</b>	Urticaire spontanée aiguë	Papules œdémateuses et/ou angio-œdème < 6 semaines
	Urticaire spontanée chronique	Papules œdémateuses et/ou angio-œdème > 6 semaines
<b>Urticaire physique</b>	Urticaire au froid	Facteur déclenchant : objets/air/liquides/vent froids
	Urticaire retardée à la pression	Facteur déclenchant : pression directe (papules œdémateuses après latence de 3 à 12 heures)
	Urticaire au chaud	Facteur déclenchant : chaleur localisée
	Urticaire solaire	Facteur déclenchant : rayons UV ou lumière visible
	Urticaire factice/dermographisme	Facteur déclenchant : frottement (papules œdémateuses après 1 à 5 minutes)
	Urticaire/angio-œdème vibratoire	Facteur déclenchant : vibrations (par exemple marteau piqueur)
<b>Autres types d'urticaire</b>	Urticaire aquagénique	Facteur déclenchant : l'eau
	Urticaire cholinergique	Facteur déclenchant : élévation de la température corporelle après effort physique, repas épicé
	Urticaire de contact	Facteur déclenchant : contact avec substance génératrices d'urticaire
	Urticaire/anaphylaxie induite par l'effort	Facteur déclenchant : exercice physique

**Tableau 1.** Classification de l'urticaire (d'après(13))

## 5. L'urticaire chronique auto-immune

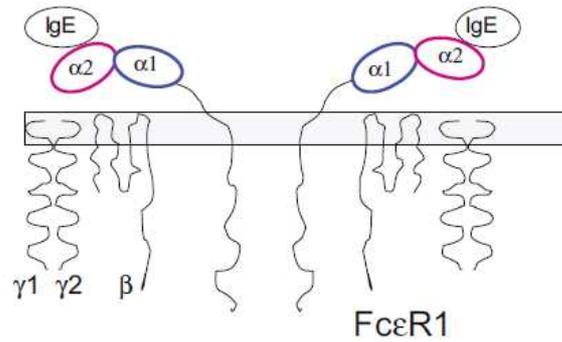
Environ 45% des patients ayant une urticaire chronique ont des anticorps anti-mastocytes (anticorps anti-IgE chez 5-10% des patients ou anticorps anti-récepteur des IgE chez 35-40% des patients) (14).

### 5.1 Historique

Le concept d'urticaire chronique auto-immune est relativement nouveau, malgré le fait que le lien entre urticaire et auto-immunité avait déjà été évoqué depuis de nombreuses années. En 1962 Rorsman expliquait la basopénie observée dans l'urticaire chronique idiopathique par une réaction antigène-anticorps qui aurait induit la dégranulation des basophiles(15). Grattan fut le premier à montrer, en 1986, que l'injection de sérum autologue induisait la formation de lésions urticariennes chez certains patients ; ceci était en faveur de l'existence de facteurs circulants capables de provoquer la dégranulation mastocytaire(16). Quelques années plus tard ces facteurs circulants furent caractérisés; en 1993 Hide *et al.* rapportent la présence d'auto-anticorps anti FcεRIα (anti sous-unité alfa du récepteur des IgE) et anti IgE ayant un pouvoir histamino-libérateur(17). Ces auto-anticorps anti-mastocytaires ne sont probablement pas les seuls facteurs circulants qui provoquent la dégranulation mastocytaire.

### 5.2 Immuno-pathologie de l'urticaire chronique auto-immune

Les auto-anticorps anti récepteur de haute affinité des IgE, les Ac anti FcεRI, de type IgG (IgG<sub>1</sub> et IgG<sub>3</sub> mais pas IgG<sub>2</sub> ou IgG<sub>4</sub>) et les auto-anticorps anti IgE, moins fréquents, sont responsables d'une réaction d'hypersensibilité de type II selon la classification de Gell et Coombs. Le site d'interaction avec le récepteur des IgE est la partie extracellulaire de la chaîne α(17) (figure 2). Ces auto-anticorps sont fonctionnels, induisant la libération d'histamine, mais pas constamment(18). L'histamino-libération est dépendante de l'activation de la voie classique du complément(19)(20).



**Figure 2.** Structure du récepteur de haute affinité des IgE (d'après (6))

## 5.3 Mise en évidence des auto-anticorps anti mastocytes

### 5.3.1 Le test au sérum autologue (TSA)

In vivo, les auto-anticorps anti-mastocytes sont classiquement mis en évidence de façon indirecte par des tests cutanés avec du sérum autologue. Décrit il y a environ 20 ans, ce test a fait l'objet d'un consensus international (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO) en 2008(21). Le test consiste dans l'injection intradermique (IDR) dans une zone de peau saine au niveau de l'avant-bras de sérum obtenu après centrifugation d'un échantillon sanguin prélevé chez le patient en période d'urticaire active. Un témoin positif (histamine) et un témoin négatif (sérum physiologique) sont injectés en même temps. Le résultat est lu à 30 minutes et est considéré positif si la papule rouge induite par l'IDR au sérum autologue est d'un diamètre d'au moins 1,5 mm supérieur à celle de l'IDR au sérum physiologique. Ce test a une forte valeur prédictive négative (80-100%)(21), un test négatif étant corrélé avec l'absence d'urticaire chronique auto-immune. Néanmoins, le test au sérum autologue (TSA) évalue plutôt l'auto-réactivité et n'est pas spécifique d'urticaire auto-immune, des résultats positifs ayant été enregistrés chez des patients sans urticaire chronique, mais présentant des intolérances médicamenteuses multiples, des allergies respiratoires ou chez des sujets sains(22), sans implications cliniques définies à ce jour.

Les cas d'urticaire chronique avec TSA positif semblent être associés au génotype HLADR4 et à des pathologies auto-immunes et en particulier à des pathologies auto-immunes thyroïdiennes; ils auraient une évolution plus prolongée avec une moindre réponse aux antihistaminiques (21).

### **5.3.2 Le test d'activation des basophiles humaines**

Plus spécifique que le TSA, le test de référence in vitro pour documenter la présence d'anticorps anti FcεRI ou anti IgE dans l'urticaire chronique auto-immune reste actuellement le test d'activation des basophiles. En présence de sérum contenant des anticorps anti mastocytaires, les basophiles sont activées, avec libération de médiateurs préformés (histamine) et néosynthétisés (leucotriènes, ...) et expression membranaire de CD203 et CD 63. C'est soit la quantification de l'expression de l'un de ces deux marqueurs membranaires en cytométrie de flux, soit le dosage des médiateurs libérés dans le surnageant, en particulier l'histamine, qui permet d'affirmer la présence d'auto-anticorps anti mastocytes. Ce test n'est pas utilisé en pratique clinique courante.

### **5.3.3 Dosage d'anticorps spécifiques anti IgE ou anti FcεRI**

Des essais de développer des trousse de dosage de ces auto-anticorps directement dans le sérum des patients présentant une urticaire chronique ont été réalisés, mais non généralisés en raison d'une faible spécificité.

## **5.4 Autres hypothèses physiopathologiques dans l'urticaire chronique auto-réactive**

L'activation de la voie extrinsèque de la coagulation a été constatée chez les patients avec urticaire chronique(23)(24) par la mise en évidence des taux élevés de fragments 1+2 de la prothrombine (indiquant la transformation prothrombine-thrombine) et des D-dimères (témoin de l'activité fibrinolytique)(25). Le test au plasma autologue, réalisé selon le même principe que le test au sérum autologue, mais en injectant du plasma citraté, est plus souvent positif que le TSA dans certaines séries (25), ce qui laisse supposer la participation d'autres facteurs plasmatiques dans le processus de dégranulation mastocytaire, la thrombine étant un des candidats. Néanmoins, d'autres études n'ont pas trouvé de différence significative dans la détection d'une urticaire auto-réactive (26,27) (28)avec un test par rapport à l'autre. De plus, une autre publication conclut que le test au sérum autologue est plus sensible et plus spécifique que le test au plasma autologue(29).

Une étude récente est également en faveur de l'existence d'un facteur de dégranulation mastocytaire dans le sérum des patients avec urticaire chronique, indépendant de la présence d'anticorps de type IgG ou IgE (30)

## II. Auto-immunité thyroïdienne

### 1. Notions d'auto-immunité générale

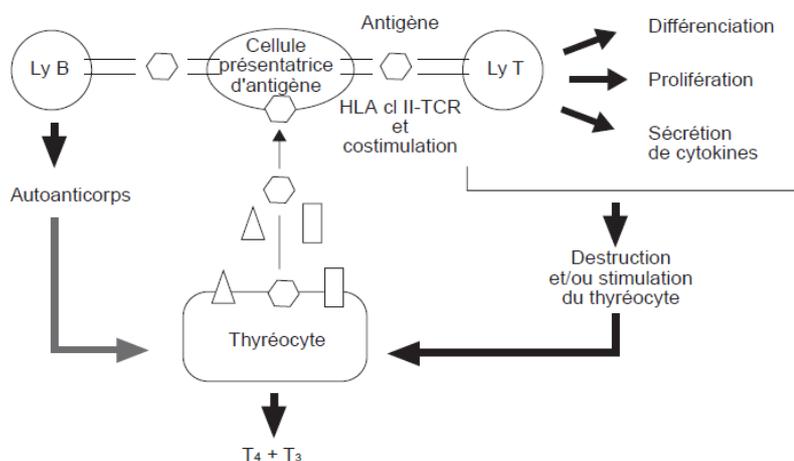
L'**auto-immunité** concerne toute réaction immunitaire cellulaire ou humorale développée vis-à-vis des propres constituants de l'organisme.

L'**auto-immunité physiologique (naturelle)** a pour but l'élimination d'auto-antigènes détruits ou vieillis et la régulation de la réponse immunitaire. En dehors de tout élément pathologique, il existe des lymphocytes T et B auto-réactifs et des auto-anticorps naturels.

L'**auto-immunité pathologique** correspond à une auto-agressivité responsable du développement des maladies auto-immunes.

Il existe un continuum entre l'auto-réactivité nécessaire au fonctionnement normal du système immunitaire et l'auto-réactivité pathologique. L'exagération ou l'altération qualitative d'un phénomène naturel induit une pathologie(31).

Le processus auto-immun implique une interaction entre la cellule présentatrice d'antigène, le lymphocyte B-cellule productrice d'anticorps, le lymphocyte T CD4+, et la cellule cible. Le schéma fonctionnel de l'auto-immunité s'applique au cas particulier des pathologies thyroïdiennes auto-immunes (figure 3). L'auto-antigène est, dans ce cas, thyroïdien, et la cellule cible est le thyrocyte.



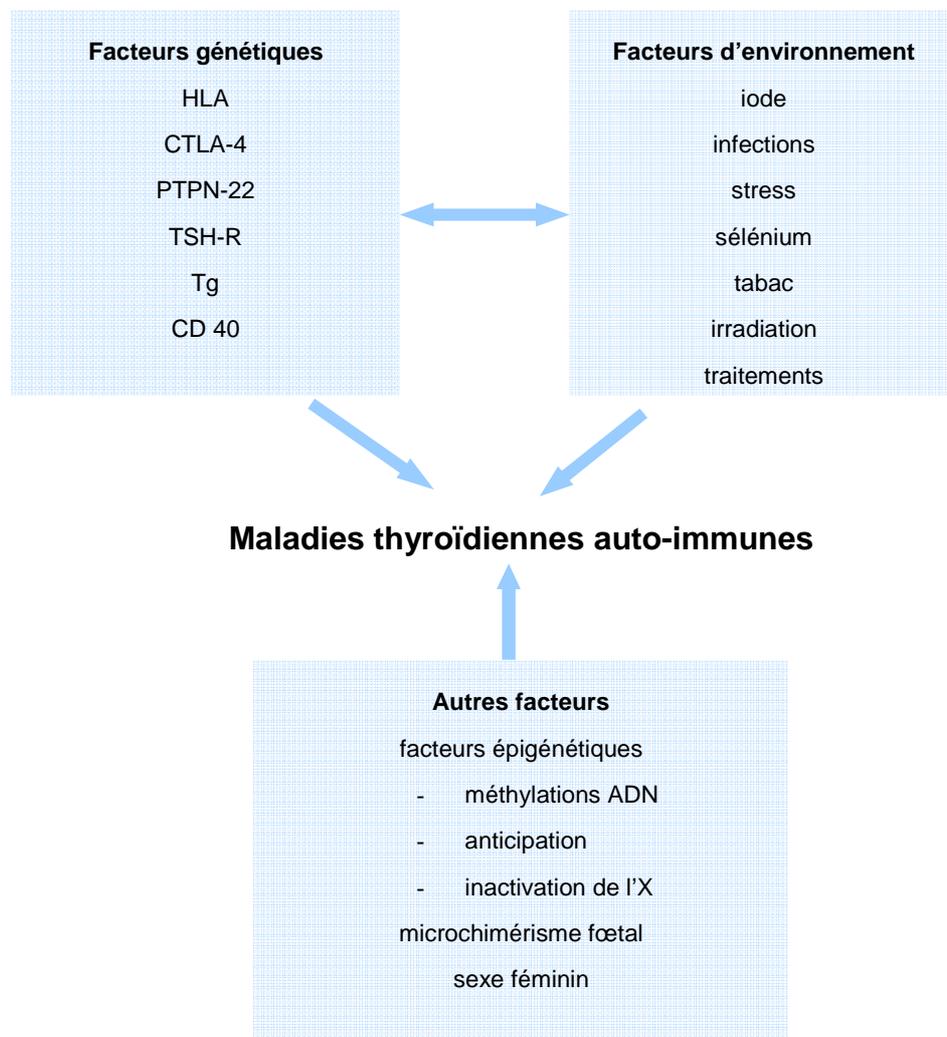
**Figure 3.** Pathogénie des maladies thyroïdiennes auto-immunes (d'après (32))

## 2. Auto-immunité thyroïdienne

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont les pathologies auto-immunes spécifiques d'organe les plus fréquentes chez l'homme, présentes chez 5 à 10% de la population (33), (34), avec une prédominance féminine qui s'accroît avec l'âge.

Ces pathologies se caractérisent par un infiltrat lymphocytaire intra thyroïdien (composante cellulaire) et des titres significatifs d'anticorps antithyroïdiens (composante humorale).

L'étiologie reste inconnue, les maladies thyroïdiennes auto-immunes résultant probablement de l'action des facteurs d'environnement sur un terrain génétique prédisposé. L'interaction des facteurs étiopathogènes, connus ou potentiels, est représentée dans la figure 4.

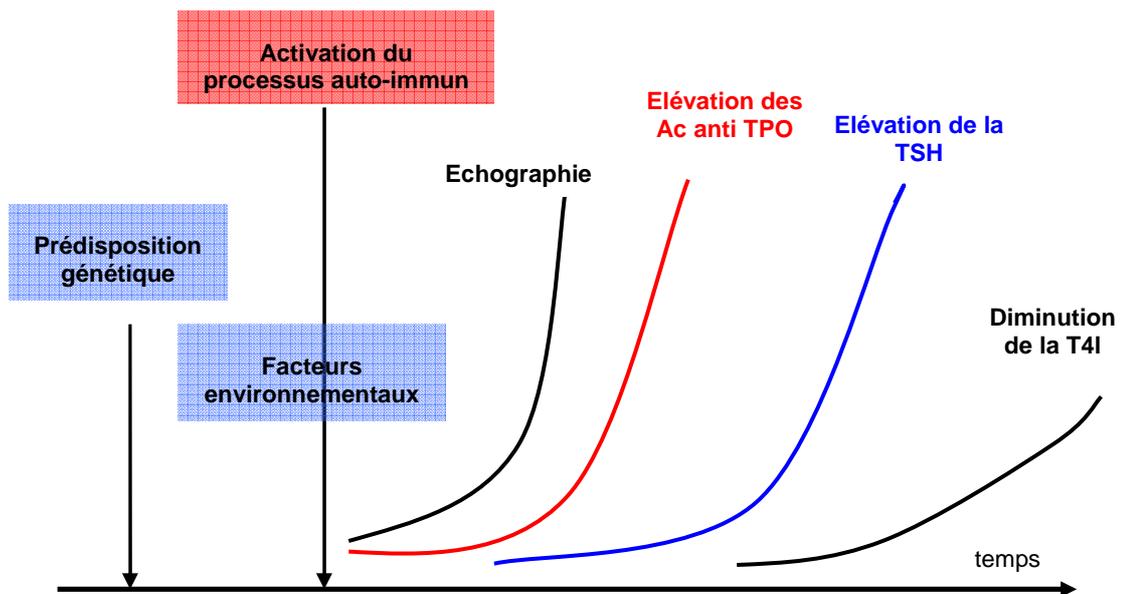


**Figure 4.** Facteurs étiologiques de l'auto-immunité thyroïdienne (d'après (35), repris dans (36))

Le caractère familial des pathologies thyroïdiennes auto-immunes est connu depuis longtemps ; les études sur jumeaux réalisées par une équipe danoise retrouvaient un taux de concordance de 35% chez les jumeaux monozygotes et de 3% chez les jumeaux dizygotes pour la maladie de Basedow(37) et de 55% chez les monozygotes et presque 0% chez les dizygotes pour la thyroïdite de Hashimoto(38). Le poids spécifique des facteurs génétiques a été évalué à 79% pour la maladie de Basedow(37) et à 73% pour la présence d'anticorps antithyroïdiens(39).

La prédominance féminine des maladies thyroïdiennes auto-immunes n'est pas complètement expliquée. En dehors des facteurs hormonaux, les œstrogènes modulant tant la production que la fonction des cellules immunitaires et la production de cytokines, une hypothèse récente insiste sur le rôle des facteurs épigénétiques dans la prédominance de l'auto-immunité thyroïdienne dans le sexe féminin, parmi lesquels le biais d'inactivation de l'X (40). La fréquence des pathologies thyroïdiennes auto-immunes 5 fois plus importante chez les patientes porteuses d'un syndrome de Turner est un argument supplémentaire pour l'implication du chromosome X dans l'apparition d'une auto-immunité thyroïdienne (32).

L'expression clinique des pathologies thyroïdiennes auto-immunes est hétérogène, allant de l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie fruste à l'hypo/hyperthyroïdie avérée et même des formes euthyroïdiennes, avec présence d'un goitre euthyroïdien (cf. 2.2.2). La présence d'anticorps antithyroïdiens, sans aucune manifestation clinique en serait une forme incipiens. La chronologie du développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune est représentée dans la figure 5.



**Figure 5.** Développement d'une pathologie thyroïdienne auto-immune (d'après (41))

## 2.1 Marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne

Les principaux antigènes du follicule thyroïdien sont représentés par :

- la **thyropéroxydase (TPO)**, enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes, située au niveau du pôle apical, connue auparavant comme l'antigène microsomal ;
- la **thyroglobuline(Tg)**, matrice de synthèse des hormones thyroïdiennes ;
- le **récepteur de la TSH (TSH-R)**, situé au niveau de la membrane basale du thyrocyte ;
- le **symporteur sodium-iodure (NIS)**, qui n'est pas spécifique à la thyroïde, mais est exprimé aussi au niveau des glandes salivaires, de la muqueuse gastrique et du tissu mammaire.

Lors des maladies thyroïdiennes auto-immunes, des anticorps de haute affinité et forte concentration se forment contre ces antigènes(42).

### 2.1.1 Les anticorps anti-thyropéroxydase

Ce sont des IgG qui fixent le complément et ont la capacité de médier des réactions de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (43). Leur taux est corrélé à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ces auto-anticorps sont surtout présents en cas de thyroïdite de Hashimoto à des titres très élevés, mais peuvent se voir également dans d'autres pathologies thyroïdiennes auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophique, thyroïdite du post-partum, thyroïdite auto-immune asymptomatique...). Dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne la prévalence de anticorps anti-TPO est de 10-12% (33) (34) ; elle est plus importante chez la femme et augmente avec l'âge.

### 2.1.2 Les anticorps anti-thyroglobuline

Historiquement, ce sont les premiers anticorps antithyroïdiens reconnus. Ils sont de type IgG, moins souvent IgM ou IgA. Ils n'ont pas de rôle pathogène, ne fixent pas le complément. En pratique clinique, leur dosage dans le cadre des pathologies thyroïdiennes auto-immunes n'est indiquée qu'en cas de forte suspicion clinique et /ou échographique, en cas d'absence d'anticorps anti-TPO, puisque l'immunisation se fait conjointement contre la TPO et la Tg, les anticorps anti-TPO apparaissant plus tôt et étant mieux détectés(44). Les anticorps anti-Tg sont présents chez 10% de la population générale, mais seulement 3% de la population présente des anticorps anti-Tg sans anticorps anti-TPO détectables(34).

### **2.1.3 Les anticorps anti récepteur de la TSH**

Ce sont des anticorps de type IgG1, qui contrairement aux anticorps anti-TPO et anti-Tg sont pathogènes, en stimulant ou en inhibant les actions du récepteur de la TSH. Les anticorps stimulants et bloquants peuvent coexister chez le même patient, et leur concentration changer dans le temps. La présentation clinique (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) dépend de l'affinité et de la concentration relative de l'anticorps dominant. Ils sont présents dans 60 -90% des maladies de Basedow(42).

### **2.1.4 Anticorps anti cytoplasme thyroïdien et anticorps anti colloïde thyroïdienne**

Les anticorps anti cytoplasme thyroïdien correspondent aux anticorps anti-TPO ; les anticorps anti colloïde thyroïdienne peuvent être assimilés aux anticorps anti-Tg. Les anticorps anti colloïde thyroïdienne sont de deux types : anti-CA1, premier antigène de la colloïde, la thyroglobuline et anti CA-2, deuxième antigène de la colloïde, qui est un antigène protéique non iodé minoritaire de la colloïde(45).

## **2.2 Maladies thyroïdiennes auto-immunes**

En l'absence d'une classification consensuelle des pathologies thyroïdiennes auto-immunes, nous reprenons dans ce travail la classification proposée par Orgiazzi (46) (tableau 2), en nous intéressant exclusivement aux pathologies auto-immunes spontanées, dont les plus fréquentes sont la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow.

### **2.2.1 Thyroïdite de Hashimoto**

**La thyroïdite de Hashimoto (TH)** est la plus fréquente des thyroïdites lymphocytaires chroniques. Sa définition, non consensuelle, repose sur l'association d'un goitre et d'auto-anticorps antithyroïdiens, avec ou sans hypothyroïdie et sur le plan histologique par une infiltration lymphocytaire avec atrophie, fibrose et des cellules éosinophiles(47). L'évolution se fait vers une atrophie de la glande, souvent plusieurs années après l'apparition de l'hypothyroïdie. Sur le plan échographique l'inflammation se traduit par une hypoéchogénéité du parenchyme ; l'échographie n'est pas indispensable au diagnostic.

Quarante pour cent des **goitres des adolescents** seraient dues à une thyroïdite de Hashimoto.

**Le myxœdème primitif** correspond à des formes atrophiées d'emblée, ayant probablement comme substrat étiopathogénique l'action des auto-anticorps anti récepteur de la TSH à activité bloquante.

Pour certains auteurs, la thyroïdite du post-partum serait simplement une forme particulière de thyroïdite de Hashimoto.

### **2.2.2. Maladie de Basedow**

La maladie de Basedow (MB) est la plus fréquente cause d'hyperthyroïdie (60 à 80% des cas), avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans et une nette prédominance féminine. Elle se caractérise par la présence d'anticorps activateurs anti-récepteurs de la TSH (80 à 100% des cas), responsables d'une hypertrophie de la glande avec goitre et d'une hyperproduction et hypersécrétion hormonale. Une orbitopathie ou un myxœdème pré-tibial peuvent s'y associer. Les anticorps anti-TPO sont également souvent positifs. En histologie, les follicules sont hypertrophiés, le réseau vasculaire bien représenté et il existe un infiltrat inflammatoire lymphocytaire, plus ou moins important(32). L'échographie retrouve un goitre modéré hypoéchogène, avec un parenchyme homogène, avec une hypervascularisation diffuse en mode Doppler (48).

## **Maladies thyroïdiens auto-immunes spontanées**

---

### Thyroïdites lymphocytaires spontanées

- Chroniques
  - o Maladie de Hashimoto
  - o Thyroïdite lymphocytaire des adolescents
  - o Thyroïdite atrophique primaire
- Biphasiques
  - o Thyroïdite silencieuse
  - o Thyroïdite du post partum
- Hypothyroïdie infraclinique

### Maladie de Basedow

### Formes cliniques mixtes

## **Thyroïdites iatrogènes**

---

- Iode
- Lithium
- Cytokines et immunomodulateurs
- Irradiation
- Allogreffes médullaires

## **Situations physiopathologiques particulières**

---

- Grossesse
- Polyendocrinopathies auto-immunes
- Déficits immunitaires et immunosuppression
- Cancers

**Tableau 2.** Classification des maladies thyroïdiennes auto-immunes, d'après (46)

### III. Association entre urticaire chronique et auto-immunité thyroïdienne

---

#### 1. Prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne chez les patients avec urticaire chronique

L'urticaire est une manifestation rare des dysthyroïdies, en particulier auto-immunes; en revanche, l'auto-immunité thyroïdienne chez des patients avec urticaire chronique est fréquente.

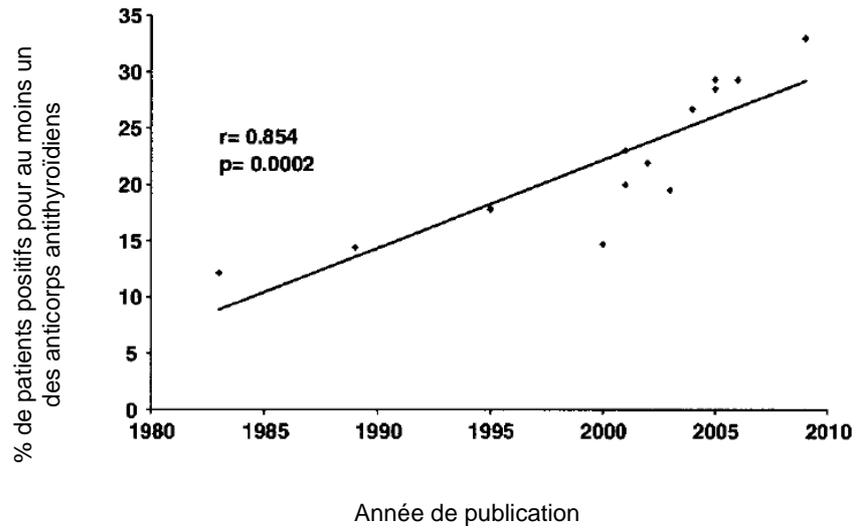
Si les premières descriptions, anecdotiques, de l'association de l'urticaire chronique à une pathologie thyroïdienne auto-immune remontent aux années 1950(49), ce ne fut qu'en 1983 que l'analyse d'une plus large série de patients a permis de mettre en évidence ce type d'association de façon statistiquement significative. Leznoff *et al.* ont comparé la prévalence des anticorps antithyroïdiens (anticorps anti microsomes, qui seront remplacés par la suite dans les dosages par les anticorps anti-TPO) dans une série de 140 patients consécutifs avec urticaire chronique et chez 477 sujets contrôles ; 12% des patients avec urticaire (17 patients) contre seulement 5,6% (27 patients) du groupe contrôle avaient des anticorps positifs. Huit des patients avec urticaire chronique et auto-immunité thyroïdienne positive avaient un goitre ou une dysthyroïdie, et 15 patients (88,2%) étaient des femmes(50). Dans une étude de suivi au long cours de 624 patients, publiée par la même équipe, 90 (14,4%) des patients avec urticaire et/ou angio-œdème présentaient des auto-anticorps antithyroïdiens, taux significativement supérieur au taux attendu dans la population générale(51).

Par la suite, plusieurs études, soit de simples études observationnelles (tableau 3), soit avec un groupe témoin (tableau 4), moins nombreuses, ont confirmé cette association, sans que la signification ou les mécanismes physiopathologiques soient expliquées. La majorité de ces études s'est intéressée aux anticorps anti-TPO ou anti-Tg, plus fréquents dans la thyroïdite de Hashimoto. Les anticorps anti récepteur de la TSH ont été recherchés moins souvent. Néanmoins, le taux de positivité de ces anticorps dans les études, entre 1% et 4% (52–54) est proche de la prévalence de la maladie de Basedow de 1% dans la population générale(33). Ceci n'est, donc, pas en faveur d'une association entre TRAK et urticaire.

Une revue récente de la littérature réalisée par une équipe italienne(55) a repris l'ensemble de ces études publiées sur les 30 dernières années. Au total, en colligeant les conclusions d'une vingtaine d'études, la prévalence de la positivité d'au moins un des anticorps antithyroïdiens chez les patients avec urticaire chronique serait de 20,1% (170 patients d'une population totale cumulée de 845 patients explorés), avec des résultats hétérogènes d'une étude à l'autre, les extrêmes étant 6,5%(56) et 57,4%(57). Néanmoins, compte tenu d'une majorité d'études sans groupe contrôle et d'effectifs réduits dans les groupes urticaire chronique par rapport aux groupes témoins dans les études contrôlées, les résultats sont difficilement comparables.

Cette même revue(55) souligne deux aspects inédits de l'association urticaire chronique-auto-immunité thyroïdienne :

- la différence de prévalence de la positivité des auto anticorps antithyroïdiens dans différentes populations de patients avec urticaire chronique, avec le taux le plus élevé en Europe, puis en Amérique du Nord, et des prévalence basses au Brésil, Israël et en Thaïlande fait suspecter l'intervention d'un facteur ethnique dans la capacité de former des anticorps antithyroïdiens ; une étude récente(58) confirme ces différences ethniques du profil des anticorps antithyroïdiens, avec plus d'anticorps anti récepteur de la TSH chez les afro-américains et plus d'anticorps anti-TPO et anti-Tg chez les caucasiens et les hispaniques.
- par ailleurs, les auteurs ont constaté une corrélation entre la prévalence des auto-anticorps antithyroïdiens chez des patients avec urticaire et l'année de publication de différentes études, avec une augmentation progressive de la prévalence (14,1% pour les études publiées entre 1983 et 2000, 19,2% pour les études publiées entre 2001 et 2004 et 27% pour les études publiées entre 2005 et 2010) (figure 6). Cette augmentation de la prévalence des anticorps antithyroïdiens chez les patients avec urticaire chronique est parallèle à celle constatée dans la population générale. Ceci ne serait pas dû exclusivement à l'amélioration des méthodes de dosage, avec diminution du seuil de détections des anticorps, mais également à l'augmentation de la fréquence des maladies auto-immunes en général.



**Figure 6.** Relation entre la prévalence d’au moins un des anticorps antithyroïdiens chez des patients avec urticaire chronique et l’année de publication des articles traitant le sujet (d’après (55)).

<b>Etude</b>	<b>N</b>	<b>Ac anti thyroïdien testé</b>	<b>Prévalence positivité Ac antithyroïdiens N(%)</b>
<i>Leznoff et al., 1989</i> (51)	624	Ac antimicrosomiaux, Ac anti-Tg	90 (14,4)
<i>Collet et al., 1995</i> (54)	45	Ac antimicrosomiaux, Ac anti-Tg	8 (17,8)
<i>Gaig et al., 2000</i> (53)	170	Ac anti-TPO, Ac anti-Tg	25 (14,7)
<i>Zauli et al., 2001</i> (59)	52	Ac anti-TPO, Ac anti-Tg, TRAK	12 (23)
<i>Kikuchi et al., 2003</i> (60)	282	Ac antimicrosomiaux, Ac anti-Tg	55 (19,5)
<i>Atta et al., 2004</i> (56)	46	Ac anti-TPO, Ac anti-Tg	3 (6,5) Ac anti-Tg 5 (10,8) Ac anti-TPO
<i>Caproni et al., 2004</i> (61)	68	Ac anti-TPO, Ac anti-Tg, TRAK	14 (20,6)
<i>Caproni et al., 2005</i> (62)	28	Ac anti-TPO, Ac anti-Tg	15(53,6)
<i>Fusari et al., 2005</i> (63)	82	Ac anti-TPO, Ac anti-Tg	24 (29,3)
<i>Fernandez-Romero et al., 2005</i> (64)	61	Ac anti-TPO	22 (36)
<i>Kulthanan et al., 2007</i> (65)	337	Ac antimicrosomiaux, Ac anti-Tg	54 (16) Ac anti-Tg 40 (12) Ac antimicrosomiaux
<i>Najib et al., 2009</i> (66)	188	Ac anti-TPO, Ac anti-Tg	57 (30)
<i>Aamir et al., 2010</i> (57)	47	Ac antimicrosomiaux, Ac anti-Tg	28 (15)
<i>Kessel et al., 2010</i> (67)	189	Ac antimicrosomiaux, Ac anti-Tg	28 (15)

**Tableau 3.** Prévalence des anticorps antithyroïdiens dans l'urticaire chronique-résultats des études descriptives sans groupe témoin, d'après (55)

Etude	N	Ac antithyroïdien testé	Prévalence positivité anticorps antithyroïdiens N(%)	Groupe témoin (N)	Prévalence positivité anticorps antithyroïdiens dans groupe témoin N (%)	p
<i>Leznoff et al., 1983</i> (50)	140	Ac antimicrosomiaux	17 (21,1)	477	27 (5,6)	<0,01
<i>Turktas et al., 1997</i> (68)	94	Ac antimicrosomiaux, Ac anti-Tg	11 (11,7)	60	3 (3,7)	<0,01
<i>Ryhal et al., 2001</i> (69)	25	Ac anti-TPO	5 (20)	75	0	<0,01
<i>Lombardo et al., 2002</i> (70)	62	Ac antimicrosomiaux, Ac anti-Tg, Ac anti-TPO	14 (21,9)	24	1 (4,6)	0,05
<i>Verneuil et al., 2004</i> (71)	45	Ac anti-Tg, Ac anti-TPO, TRAK	12 (26,7)	30	1 (3,3)	<0,01
<i>Toubi et al., 2004</i> (72)	139	Non précisé	17 (12)	60	0	0,004
<i>Palma-Carlos et al., 2005</i> (73)	56	Ac anti-Tg, Ac anti-TPO	16 (28,5)	56	0	<0,001
<i>Cebeci et al., 2006</i> (52)	140	Ac anti-Tg, Ac anti-TPO	41 (29,28)	181	10 (5,6)	<0,001
<i>Feibelmann et al., 2007</i> (74)	49	Ac anti-Tg, Ac anti-TPO	6 (12,24)	112	11 (9,82)	0,64
<i>Gangemi et al., 2009</i> (75)	95	Ac anti-Tg, Ac anti-TPO	31 (33)	100	13 (13)	0,001

**Tableau 4.** Prévalence des anticorps antithyroïdiens chez des patients avec urticaire chronique-résultats des études contrôlées, d'après (55)

## 2. Auto-immunité thyroïdienne et urticaire chronique auto-immune

L'individualisation de l'urticaire chronique auto-immune comme entité physiopathologique à part dans le groupe des urticaires chroniques est actuellement acceptée. Elle avait été suspectée devant la prévalence accrue d'auto-anticorps antithyroïdiens chez un sous groupe de patients avec urticaire chronique et est actuellement diagnostiquée par la mise en évidence de façon indirecte d'auto-anticorps anti récepteur des IgE ou anti IgE soit *in vivo*, par un test au sérum autologue positif, soit *in vitro*, par un test d'activation des basophiles.

Qu'il s'agisse simplement d'une association fortuite ou d'un réel lien physiopathologique, la réponse n'est pas univoque. En effet, plusieurs études se sont attachées à démontrer le type d'association, avec des résultats discordants.

Dans l'étude de Kikuchi *et al.* (60) 282 patients ont été analysés, avec recherche des auto-anticorps antithyroïdiens et test de libération histaminique. En cas de positivité de la libération d'histamine par les basophiles humaines les auto-anticorps antithyroïdiens étaient positifs chez 27,7% des patients, tandis qu'en cas d'absence de libération d'histamine, les anticorps antithyroïdiens étaient positifs chez seulement 10,9% des patients ( $p < 0,001$ ), résultats en faveur d'une ségrégation commune de l'auto-immunité thyroïdienne avec les anticorps anti mastocytaires. O'Donnell *et al.* retrouvent également plus d'anticorps antimicrosomiaux chez les patients avec TSA positif (18/90 patients avec TSA positif versus 4/92 patients avec TSA négatif) (76).

En revanche, plusieurs autres études ont des résultats contraires : seulement une minorité des patients qui présentent des anticorps antithyroïdiens ont des anticorps anti récepteur de l'IgE ou anti IgE.

Dans l'étude de Vermeulen *et al.* (77), sur les 12 des 57 patients avec au moins un des anticorps antithyroïdien présent, le test au sérum autologue était positif chez 3 patients.

Palma Carlos *et al.* (73) retrouvent la positivité du test au sérum autologue chez 4 patients des 15 patients avec auto-immunité thyroïdienne (effectif total de l'étude : 54 patients).

Une autre étude prospective, contrôlée (63) ne rapporte pas de différence statistiquement significative entre la prévalence d'un TSA positif chez les patients avec anticorps antithyroïdiens (62%) et ceux sans anticorps antithyroïdiens (39%) ( $p > 0,05$ ). L'évaluation à un an de suivi du TSA retrouvait des résultats positifs chez les patients avec

auto-immunité thyroïdienne et urticaire chronique, malgré la disparition de l'urticaire, tandis que le TSA était négatif chez des patients guéris d'urticaire qui n'avaient pas d'anticorps antithyroïdiens.

La prévalence des tests positifs pour les auto anticorps anti mastocytaires chez des patients avec urticaire chronique et auto anticorps anti thyroïdiens positifs varie de 27,7% à 56% (60)(77).

### 3. Hypothèses physiopathologiques de l'association urticaire chronique-auto-immunité thyroïdienne

L'auto-immunité thyroïdienne est plus fréquente dans un contexte de pathologie auto-immune autre, les plus classiques étant l'association au diabète de type 1, à la maladie d'Addison dans le domaine des pathologies endocriniennes et à d'autres pathologies cutanées auto-immunes comme le vitiligo (78) et l'alopecia areata (79).

Récemment, l'équipe de Mozena (80) a tenté d'explorer le lien physiopathologique potentiel entre anticorps antithyroïdiens et anticorps anti FcεRI, en vérifiant de façon expérimentale une éventuelle réactivité croisée des anticorps anti FcεRI et des anticorps antithyroïdiens avec un même épitope. Pour cela ils ont développé une lignée cellulaire mastocytaires suréxprimant le récepteur des IgE, le FcεRI. En incubant le sérum des patients (qui contenait des anticorps antithyroïdiens et des anticorps FcεRI) avec cette lignée mastocytaire suréxprimant le FcεRI, en l'absence de TPO ou thyroglobuline, le taux d'anticorps antiFcεRI, mesuré par une méthode ELISA développée par les auteurs de l'étude, était très bas. En revanche, l'incubation du sérum des patients, en présence de TPO et thyroglobuline, avec cette même lignée mastocytaire, n'inhibait pas l'activation mastocytaire. Il a été conclu, donc, qu'il n'y a pas de réactivité croisée entre des anticorps anti FcεRI et des anticorps antithyroïdiens qui puisse expliquer l'association de l'auto-immunité thyroïdienne avec l'urticaire auto-immune. La prévalence accrue des anticorps anti FcεRI et des anticorps antithyroïdiens est liée plutôt à une prédisposition génétique au développement de maladies auto-immunes.

Si la positivité des anticorps antithyroïdiens dans l'urticaire chronique pourrait, donc, être interprétée comme un épiphénomène, partie intégrante d'un tableau d'auto-immunité globale, plusieurs hypothèses qui pourraient expliquer le rôle pathogène de ces auto-anticorps antithyroïdiens dans l'urticaire chronique ont été formulées.

### **3.1 Auto-anticorps antithyroïdiens de type IgE**

La dégranulation mastocytaire, phénomène central de l'urticaire, peut être initiée par la liaison des IgE aux récepteurs présents à la surface des mastocytes. D'où l'hypothèse que des anticorps antithyroïdiens de la classe des IgE pourraient être pathogènes dans l'urticaire chronique. Les études anciennes ont échoué à mettre en évidence des IgE anti-TPO ou anti thyroglobuline (50)(81).

Une première étude (82) qui rapporte l'identification de ce type d'anticorps concerne une petite série de patients, les résultats (présence d'anticorps antithyroïdiens de type IgE chez 2 des 20 patients avec urticaire chronique et auto-anticorps antithyroïdiens de type IgG) sont difficilement interprétables.

C'est très récemment que l'hypothèse des anticorps IgE antithyroïdiens a été testée par une équipe allemande (83), sur une série de 478 patients avec urticaire chronique et un groupe contrôle de 127 patients. Le taux d'anticorps antithyroïdiens de type IgE (mesuré par une technique ELISA avec un kit non commercialisé développé par l'équipe de l'étude) était plus élevé dans le groupe urticaire par rapport au groupe contrôle (médiane à 5,5 UI/ml vs 1,46 UI/ml  $p < 0,001$ ), le seuil de significativité des anticorps de type IgE antithyroïdiens étant fixé à 5 UI/ml, d'après les courbes ROC. Dans la population des patients avec urticaire chronique, 259 sujets, soit 54,2% présentaient des anticorps IgE anti thyroïdiens, repartis selon une courbe à deux pics : l'un superposable à la valeur retrouvée chez les sujets témoins (2,17 UI/ml), l'autre au-dessus du seuil (6,67 UI/ml). Les patients avec urticaire chronique et avec anticorps anti-TPO de type IgE étaient comparables à ceux avec urticaire chronique mais sans IgE anti-TPO en termes d'âge, de sex ratio, de la durée et de la sévérité de l'urticaire et de taux d'IgE totales. En revanche, les patients IgE anti-TPO positifs présentaient des taux significativement plus élevés d'IgG anti-TPO et de lymphocytes, et des taux plus bas de complément C4 par rapport aux patients avec urticaire chronique sans IgE anti-TPO. Les auteurs concluent que ce mécanisme auto-allergique est un mécanisme physiopathologique valide dans l'urticaire chronique et incitent à un screening des patients avec urticaire chronique pour d'autres anticorps de type IgE, avec comme perspective l'utilisation des thérapeutiques neutralisant les IgE, comme l'omalizumab.

### **3.2 Activation du complément**

Une autre hypothèse physiopathologique de l'association de l'urticaire chronique à l'auto-immunité thyroïdienne, actuellement purement spéculative, attribue un rôle synergique aux auto-anticorps anti récepteurs mastocytaires des IgE et aux anticorps anti-

TPO et anti-Tg dans l'activation du complément (non encore prouvée expérimentalement); la capacité de ces derniers à activer le complément a déjà été démontrée (84). La production accrue de C5a renforcerait la dégranulation mastocytaire.

### 3.3 Rôle pro-inflammatoire de la TSH dans l'urticaire chronique

La relation entre le système endocrinien et plus particulièrement l'axe thyroïdienne et le système immunitaire, bidirectionnelle, repose sur plusieurs arguments qui sont repris dans l'étude d'Aversano (85):

- les cellules du système immunitaire (lymphocytes T, lymphocytes B, monocytes, cellules présentatrices d'antigène) expriment à leur surface des récepteurs des hormones TSH et TRH ; les monocytes sont capables de libérer de la TSH après avoir été stimulés par la TRH ;
- la TSH a des effets stimulateurs au niveau des cellules immunocompétentes avec libération de cytokines (IL-1, IL-2, IL-6), jouant ainsi un rôle dans l'amplification de la réponse immune ;
- au niveau hypothalamo-hypophysaire, l'action des cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , PG, LT) au niveau de leurs récepteurs exprimés à ces niveaux a des effets inhibiteurs sur l'axe thyroïdienne (TRH et TSH) et des effets stimulateurs au niveau de l'axe corticotrope (CRH, ACTH) ; ces relations de rétrocontrôle se manifestent au niveau clinico-biologique en cas d'états inflammatoires chroniques, de pathologies chroniques, de stress post chirurgical. Ces modifications sont connues dans la littérature anglo-saxonne sous le terme de *euthyroid sick syndrome*, *low T3 syndrome* ou *non thyroidal illness*. En français on retient le terme de ***dyshormonémies des affections thyroïdiennes (DANT)*** (86).

Rapportant ces faits au contexte de l'urticaire chronique, Aversano suggère un rôle de la TSH dans l'induction et l'entretien d'un état pro-inflammatoire qui conduirait aux manifestations urticariennes. Chez les patients avec thyroïdite de Hashimoto, il existerait un déséquilibre de la relation bidirectionnelle entre le système immunologique et l'axe thyroïdienne, avec prédominance des effets stimulateurs de la TSH sur la production de cytokines pro-inflammatoires, d'autant plus importante que le niveau de TSH est élevé, par rapport aux effets inhibiteurs des cytokines sur la TSH au niveau hypothalamo-hypophysaire.

Néanmoins, aucune étude n'ayant démontré de corrélation entre hypothyroïdie et urticaire chronique, le rôle et le degré d'implication de la TSH dans la réponse inflammatoire n'est pas certain. Ceci d'autant plus que les résultats concernant les effets du traitement par lévothyroxine chez les patients avec urticaire chronique sont contradictoires, comme nous le détaillerons plus loin.

### **3.4 Mastocyte et hormones thyroïdiennes**

Une équipe hongroise a démontré la présence de triiodothyronine (T3) dans les mastocytes et au niveau d'autres cellules du système immunitaire chez le rat (87). Le taux de T3 dans les mastocytes du liquide péritonéal augmentait après incubation avec histamine et sérotonine (88) et diminuait en conditions de stress (89). Le traitement par un antithyroïdien de synthèse, le thymazole, induisait une diminution du contenu en T3 des mastocytes, faisant supposer un mécanisme de production de la T3 au niveau du mastocyte similaire à celui décrit pour la thyroïde (90). L'étude de l'action de la TSH sur la production de T3 au niveau des cellules du système immunitaires, y inclus les mastocytes, in vivo et in vitro, est en faveur d'une régulation de la production de T3 par la TSH (91). Les auteurs concluent que la régulation par la TSH du contenu de T3 au niveau des cellules immunitaires, compte tenu de leur nombre élevé, pourrait avoir des rôles physiologiques et pathologiques importants, au-delà du système immunitaire.

D'autres équipes ont prouvé l'existence des récepteurs de la T3 au niveau des mastocytes de la moelle osseuse, également chez le rat (92).

Ces résultats obtenus chez le rat doivent être interprétés avec prudence, d'autant plus que ces études n'ont pas porté en particulier sur des mastocytes cutanés, qui sont directement impliqués dans l'urticaire.

### **3.5 Rôle des agents infectieux dans la pathogénie de l'urticaire chronique et de l'auto-immunité thyroïdienne**

Plusieurs mécanismes potentiels pouvant expliquer l'implication d'agents infectieux dans l'association de l'urticaire chronique et de l'auto-immunité thyroïdienne ont été évoqués, sans qu'aucune preuve définitive, moléculaire ou épidémiologique, soit retenue.

L'infection à *Helicobacter pylori* est retenue classiquement plutôt comme facteur aggravant potentiel de l'urticaire chronique, que comme facteur étiologique (93). Les

hypothèses physiopathologiques sont multiples et complexes : interaction de la bactérie avec les mastocytes, altération de la fonction de barrière du tube digestif et de la fonction de digestion, activation des éosinophiles avec libération de protéine cationique des éosinophiles, production d'auto-anticorps pathogènes par mimétisme moléculaire. Certaines études rapportent une prévalence accrue de l'infection par *Helicobacter pylori* chez les patients présentant une auto-immunité thyroïdienne, le taux d'anticorps antithyroïdiens diminuant après éradication de *H. pylori* (94).

Un autre exemple est l'infection par *Staphylococcus aureus* dont le rôle pathogène tant dans l'urticaire chronique que dans l'auto-immunité thyroïdienne a été imputé.

En ce qui concerne les infections virales, c'est le virus de l'hépatite C qui a été le plus souvent associé à l'urticaire chronique. Des études *in vivo* sont en faveur du déclenchement d'une réaction auto-immune thyroïdienne après activation d'une réaction inflammatoire induite par des glycoprotéines de l'enveloppe virale (95).

#### 4. Prévalence de l'urticaire chez les patients avec maladies thyroïdiennes auto-immunes

Les manifestations cutanées sont fréquentes dans les pathologies thyroïdiennes. Néanmoins, l'urticaire chronique est moins souvent associée aux maladies thyroïdiennes auto-immunes que le sont les anticorps antithyroïdiens à l'urticaire chronique.

Une équipe turque communiquait dans un article récent la présence de manifestations cutanées chez 56,8% des 220 patients avec une maladie thyroïdienne. Le plus souvent il s'agissait d'urticaire chronique (6,8%) et de vitiligo (6,8%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients avec pathologie thyroïdienne auto-immune et les patients avec une pathologie thyroïdienne non auto-immune. En revanche, l'urticaire chronique et le vitiligo était plus fréquents chez les patients avec une maladie thyroïdienne auto-immune par rapport aux témoins sains (96).

Dans l'étude de Verneuil *et al.* 4 (12,5%) des 32 patients avec une maladie thyroïdienne auto-immune avaient des antécédents d'urticaire chronique, contre seulement 2 (9,1%) des 22 patients présentant une maladie thyroïdienne non auto-immune (71).

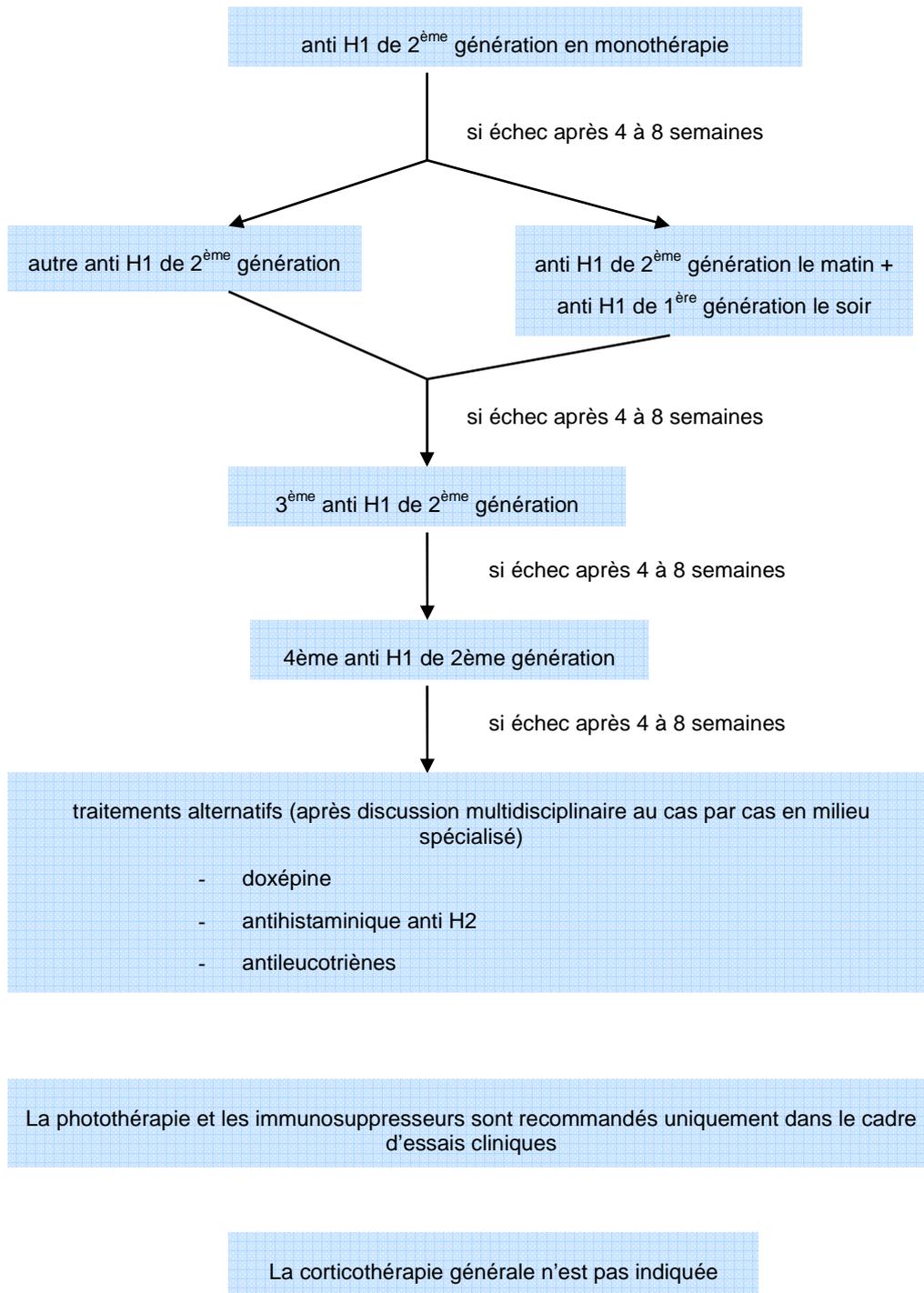
## IV. Traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique

---

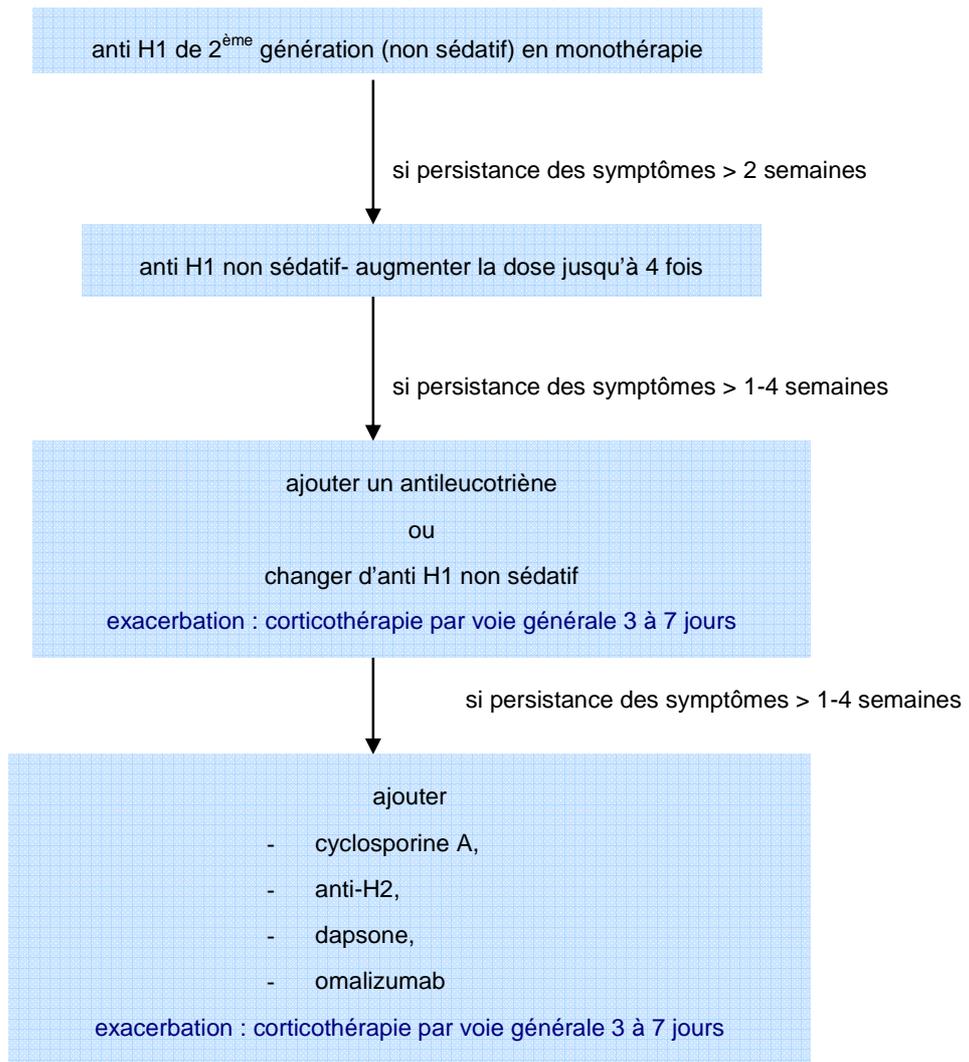
### 1. Stratégie thérapeutique dans l'urticaire chronique

Le traitement de l'urticaire chronique repose, dans un premier temps, sur des mesures d'éviction des facteurs déclenchants ou aggravants supposés, dont l'implication réelle dans l'urticaire peut être prouvée par un test de provocation en double aveugle.

Dans un deuxième temps, le recours aux médicaments à visée symptomatique se fait selon une escalade thérapeutique qui a été formalisée dans un consensus français (4) et un consensus européen (97), plus récent. Les deux consensus s'accordent pour le choix d'un antihistaminique anti H1 de seconde génération en première intention, sans privilégier une molécule en particulier, en l'absence de preuves de supériorité d'une molécule par rapport aux autres. Par la suite, les recommandations divergent en termes d'intervalle de l'évaluation de l'efficacité et de choix d'une deuxième, voire troisième ligne thérapeutique. Les deux algorithmes, français et européen, sont présentés dans les figures 7a et 7b.



**Figure 7a.** Algorithme thérapeutique dans l'urticaire chronique d'après le consensus français ANAES 2003 (4)



**Figure 7b.** Algorithme thérapeutique dans l'urticaire chronique d'après le consensus européen EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO 2009 (97)

## 2. Place du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique

Si le dosage des anticorps antithyroïdiens fait partie de la batterie d'examens de première intention recommandés dans le bilan d'une urticaire chronique résistante à un traitement par antihistaminique anti H1 de 2<sup>ème</sup> génération, ni le consensus français, ni le consensus européen n'indiquent le traitement par lévothyroxine.

Un sondage parmi les allergologues américains concernant leurs pratiques de prise en charge de l'urticaire chronique en termes de bilan thyroïdien montrait que 65% des allergologues interrogés prescrivaient un dosage des anticorps antithyroïdiens dans au moins 50% des cas d'urticaire chronique en dépit du fait que seulement 11% des 826 allergologues pensaient qu'un lien physiopathologique existerait entre urticaire chronique et auto-immunité thyroïdienne. En revanche, seulement 3,5% des praticiens prescrivaient de façon systématique un traitement par lévothyroxine en cas de positivité des anticorps antithyroïdiens chez des patients avec urticaire chronique euthyroïdiens (98). Ceci est une bonne illustration de la place marginale et encore controversée de l'utilisation de la lévothyroxine dans l'urticaire chronique associée à une auto-immunité thyroïdienne, malgré plusieurs études rapportant une résolution de l'urticaire sous cette molécule.

### **2.1 Etudes concernant le traitement par lévothyroxine chez des patients avec urticaire chronique et auto-immunité thyroïdienne**

En effet, dans l'étude de Leznoff *et al.*(51), 6 des 46 patients présentant une association urticaire chronique-auto-anticorps antithyroïdiens ont présenté des rémissions de leur urticaire après traitement par lévothyroxine. Il s'agissait, dans cette première série, des patients euthyroïdiens ou hypothyroïdiens.

L'étude de Rumbyrt *et al.*(99) est la première à s'intéresser aux résultats du traitement par lévothyroxine dans une population de patients euthyroïdiens avec urticaire chronique et anticorps antithyroïdiens. Les 7 patients euthyroïdiens avec des titres élevés d'anticorps antithyroïdiens traités par lévothyroxine ont présenté une amélioration de l'urticaire après 4 semaines de traitement; chez 5 des 7 patients on assistait à une récurrence de l'éruption à l'arrêt de la lévothyroxine et une nouvelle rémission à la reprise du traitement. Les 3 patients euthyroïdiens sans anticorps antithyroïdiens n'ont pas été améliorés par le traitement par lévothyroxine. Dans cette étude il n'y avait pas de

corrélation entre le taux d'anticorps antithyroïdiens et la réponse clinique après lévothyroxine.

Par la suite, plusieurs cas isolés d'évolution favorable et disparition de l'urticaire après traitement par lévothyroxine chez des patients avec anticorps antithyroïdiens positifs ont été rapportés (100), dont un cas associé à un angio-œdème (101) et un autre cas associé à une polyarthrite (102).

Amoroso *et al.* (103) décrivent chez un patient avec thyroïdite de Hashimoto l'échec du contrôle de l'urticaire associée à un angio-œdème avec lévothyroxine, mais une rémission des deux manifestations après thyroïdectomie.

Les résultats des études suivantes (104,53,85,105,106) sur l'efficacité d'un traitement par lévothyroxine en cas d'urticaire chronique résistante à un traitement par antihistaminique chez des patients présentant une auto-immunité thyroïdienne sont contradictoires. Peu nombreuses, ces études doivent être interprétées de façon prudente compte tenu du faible nombre de patients traités, et de l'absence de groupe témoin dans la majorité des protocoles.

## 2.2 Modalités du traitement par lévothyroxine

Les schémas thérapeutiques comportant de la lévothyroxine dans le traitement de l'urticaire chroniques ne sont pas définis de façon consensuelle. Nous résumons ici les différents posologies et schémas proposés dans la littérature.

Dans l'étude de Rumbyrt *et al.* (99) les patients recevaient des doses de lévothyroxine variables, entre 25 et 100 µg par jour, en fonction de leur âge et état de santé global. Les doses de lévothyroxine étaient augmentées si une réponse clinique n'était pas obtenue (maximum 187 µg/j). Le traitement était interrompu en cas de disparition de l'urticaire et repris en cas de rechute, à la même posologie que la dernière posologie efficace. Les résultats cutanés ont été obtenus en général après un délai de 4 semaines de traitement.

Heymann *et al.* (107) recommandent un traitement par lévothyroxine chez des patients avec thyroïdite de Hashimoto en hypo- ou euthyroïdie et son arrêt après 8 semaines de traitement en cas d'efficacité, avec reprise de la lévothyroxine en cas de rechute de l'urticaire.

Les posologies de lévothyroxine ayant permis une amélioration de l'urticaire étaient variables dans l'étude de Délevaux *et al.*(104), entre 25 et 125 µg/j.

Dans deux études la dose de lévothyroxine était adaptée pour obtenir un freinage de la TSH <0,3 mUI/l (85) et respectivement <0,5 mUI/l (105).

## **2.3 Mécanismes physiopathologiques potentiels impliqués dans l'efficacité d'un traitement par lévothyroxine**

L'effet immuno-modulateur de la lévothyroxine administrée à doses frénatrices a déjà été décrit, en particulier au niveau de l'immunité humorale (108) (109).

Rumbyrt *et al.*(99) proposent comme mécanisme d'action de la lévothyroxine une freination de la TSH responsable d'une diminution de la stimulation chronique de la thyroïde et donc, de l'inflammation thyroïdienne, avec moindre libération d'antigènes thyroïdiens dans la circulation et tarissement du processus auto-immun.

D'autres études, en revanche, mettent en évidence le rôle pro-inflammatoire de la lévothyroxine. Dans l'étude de Botella-Carretero *et al.* (110) on décrit une augmentation de l'interleukine 18 (IL-18) et de la proportion des cellules NK après traitement freinateur par lévothyroxine. Une autre équipe grecque (111) retrouve une corrélation directe entre doses de lévothyroxine et taux de TNF $\alpha$ . Kyici *et al.*(105) constatent une augmentation des taux de TNF $\alpha$  et d'IFN $\gamma$  après traitement supprimeur par lévothyroxine. Puisque le TNF $\alpha$  stimule la réponse immunologique à médiation cellulaire et interagit avec l'IFN $\gamma$  de façon synergique (112), ils concluent, dans l'optique des résultats présentés précédemment, que ceci serait la conséquence de l'effet stimulant du traitement par lévothyroxine sur la réponse immune à médiation cellulaire.

# Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d'une série nancéienne de 109 cas

# I. Objectifs

---

Les objectifs de notre étude sont les suivants :

- Déterminer la prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne dans une population de patients atteints d'urticaire chronique ou récidivante
- Décrire les caractéristiques clinico-biologiques d'une population de patients atteints d'urticaire chronique ou récidivante et évaluer une éventuelle différence du profil clinico-biologique et de la réponse thérapeutique en fonction de la présence ou de l'absence d'une auto-immunité thyroïdienne afin de proposer une stratégie diagnostique et/ou thérapeutique particulière chez ces patients

## II. Patients et méthodes

---

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective qui a porté sur 109 patients adultes suivis dans le Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy entre 2005 et 2010 pour une urticaire chronique ou récidivante.

Les critères d'inclusion étaient :

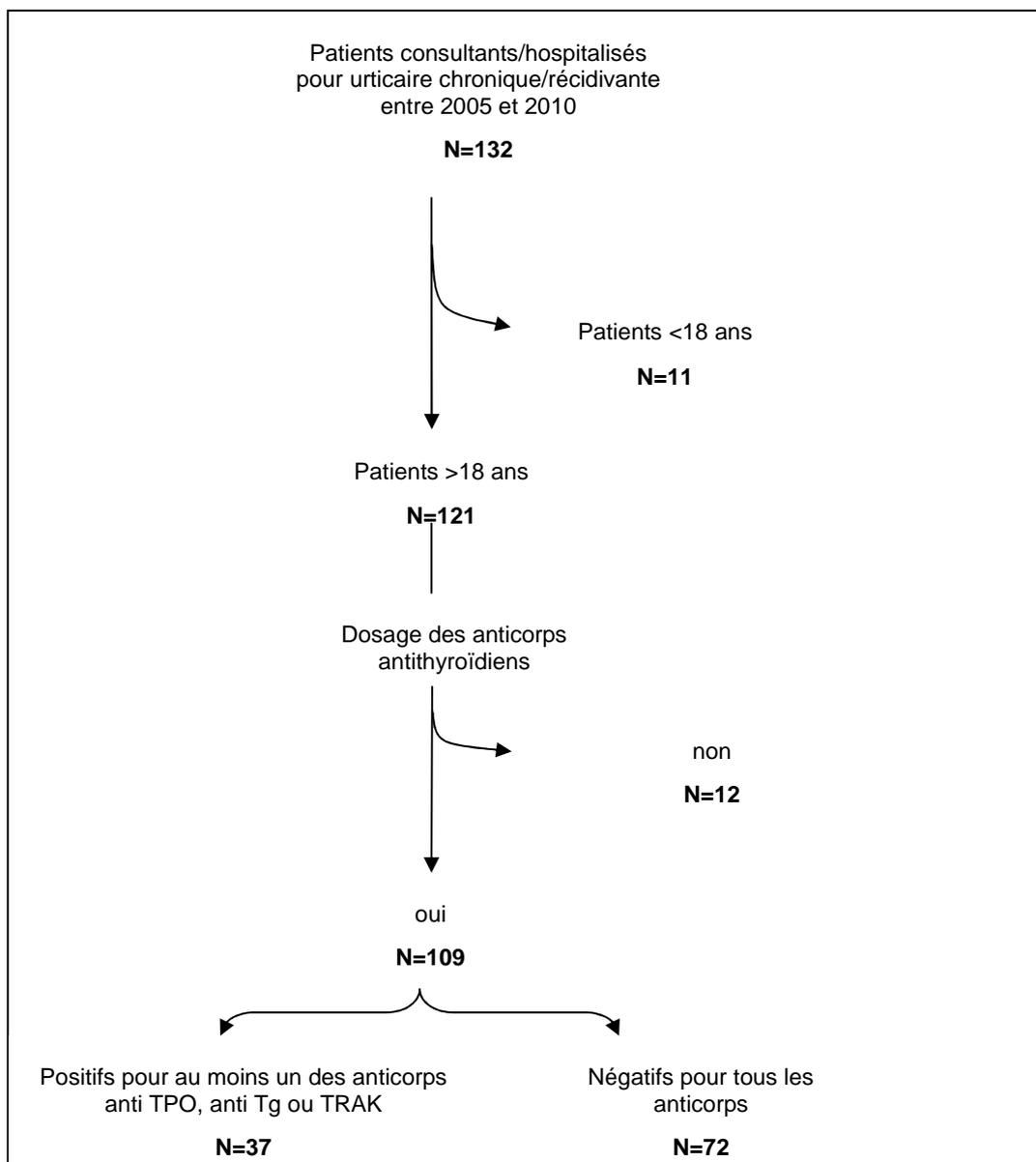
- Patients âgés de minimum 18 ans au moment de la première consultation ou hospitalisation dans le service
- Motif de consultation ou d'hospitalisation : urticaire et/ou angio-œdème chronique. L'urticaire est considérée comme chronique si elle évolue sous forme de poussées quotidiennes ou quasi-quotidiennes depuis plus de 6 semaines. Les urticaires récidivantes, définies comme la survenue d'éruptions urticariennes avec un intervalle libre entre les poussées supérieur à 6 semaines ont été également retenues, puisque les patients ont bénéficié d'un bilan étiologique similaire aux patients présentant une urticaire chronique au sens strict du terme. Par ailleurs, le consensus britannique sur la prise en charge de l'urticaire traite ensemble ces deux entités pathologiques (113).

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients âgés de moins de 18 ans au moment de la première consultation/hospitalisation pour urticaire chronique ou récidivante et les femmes enceintes
- Patients porteurs d'autres pathologies dermatologiques documentées, dont la présentation clinique peut faire suspecter une urticaire (pemphigoïde bulleuse, mastocytose, dermatite herpétiforme, érythème polymorphe, lichen plan....)
- sujets présentant une urticaire aiguë (une seule crise d'urticaire ou d'angio-œdème, dont la sévérité a motivé une consultation hospitalière spécialisée) ou sujets présentant un œdème angioneurotique héréditaire.

# 1. Population étudiée

L'algorithme de sélection de la population de l'étude est présenté dans la figure 8. L'analyse des résultats portera sur la population de patients qui ont bénéficié, dans le cadre du bilan étiologique de leur urticaire, d'un dosage des anticorps antithyroïdiens. Des comparaisons ont été réalisées entre les patients avec anticorps antithyroïdiens positifs (présence d'au moins un des auto-anticorps suivants : Ac anti-TPO, Ac anti-Tg, TRAK, Ac anti cytoplasme thyroïdien, anticorps anti-colloïde thyroïdienne) comparativement aux patients avec anticorps antithyroïdiens négatifs.



**Figure 8.** Sélection de la population de l'étude

## 2. Paramètres étudiés

Les données ont été recueillies de façon rétrospective dans les dossiers des patients selon une fiche standardisée présentée en détail en annexe (annexe 3).

Les informations recueillies portaient sur :

- les paramètres démographiques (sexe, âge)
- les caractéristiques de l'urticaire
  - durée de l'urticaire
  - caractère récidivant/ chronique
  - présentation clinique (isolée ou associée à un angio-œdème)
  - signes d'accompagnement
  - facteur déclenchant éventuel suspecté à l'interrogatoire
  - localisation des lésions d'urticaire ou d'angio-œdème
  - existence d'un dermatographe
- les tests cutanés allergologiques
- le test au sérum autologue, le test au plasma autologue
- la biopsie cutanée
- le bilan biologique
  - NFS
  - vitesse de sédimentation
  - CRP
  - IgE totales
  - CH50, fractions du complément C3, C4
  - présence d'anticorps antinucléaires
  - présence d'anticorps antithyroïdiens (anticorps anti-TPO, anti-Tg, anti récepteur de la TSH, anti cytoplasme thyroïdien, anti-colloïde thyroïdienne)
  - le statut thyroïdien (TSH, T3libre, T4libre)
- les traitements utilisés et leur efficacité.

### 3. Méthodes

Le protocole de réalisation du test au sérum autologue appliqué dans le Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie du CHU de Nancy est présenté en détail dans l'annexe 3. Le résultat est interprété comme positif si le diamètre de l'IDR au sérum autologue est supérieur d'au moins 1,5 mm par rapport au diamètre de l'IDR au NaCl 0,9%, le témoin négatif, à la lecture 30 minutes après injection de 0,05 ml de sérum autologue.

Les techniques des dosages biologiques et les valeurs normales des différents paramètres sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

Paramètre	Technique	Valeur normale	Observation
<b>CRP</b>	Immunoturbidimétrique/ <i>Olympus</i> ®	<5 mg/l	
	Immunoturbidimétrique	<1 mg/l	
<b>Anticorps anti-nucléaires</b>	Immunofluorescence indirecte	Positif si titre $\geq 1/256$	
<b>CH50</b>	Dosage néphélobimétrique par précipitation des fractions des antisérums spécifiques	35-50 U CH50	
<b>C3</b>	Immunonéphélobimétrie	825-1140 mg/l	Laboratoire d'Immunologie CHU Grenoble
	Dosage néphélobimétrique par précipitation des fractions des antisérums spécifiques	0,75-1,4 g/l	Laboratoire d'Immunologie CHU Nancy
<b>C4</b>	Immunonéphélobimétrie	157-257 mg/l	Laboratoire d'Immunologie CHU Grenoble
	Dosage néphélobimétrique par précipitation des fractions des antisérums spécifiques	0,1-0,34 g/l	Laboratoire d'Immunologie CHU Nancy
<b>IgE totales</b>	ELISA	<150 kUI/l	

**Tableau 5.** Méthodes des dosages biologiques (CRP, fractions du complément, anticorps antinucléaires, IgE)

<b>Paramètre</b>	<b>Technique</b>	<b>Valeur normale</b>	<b>Observation</b>
<b>Ac anti TPO</b>	ELISA	< 50 UI/ml	Laboratoire d'Immunologie
	RIA	< 60 UI/ml	Laboratoire Médecine Nucléaire
<b>Ac anti Tg</b>	ELISA	< 100 UI/ml	Laboratoire Immunologie
	Immunochemiluminescence	< 40 UI/ml	Laboratoire Médecine Nucléaire
	Immunochemiluminescence	< 20 UI/ml	
	Immunochemiluminescence	< 10 UI/ml	
<b>TRAK</b>	RIA	< 1 UI/l	Laboratoire Médecine Nucléaire
<b>TSH</b>	Immunochemiluminescence (réactif <i>Beckman-Coulter</i> ®)	0,17-4,05 mUI/l	Laboratoire Médecine Nucléaire
<b>T4libre</b>	RIA	10-21 pmol/l	Laboratoire Médecine Nucléaire
<b>T3 libre</b>	RIA	2,5-5,8 pmol/l	Laboratoire Médecine Nucléaire
<b>Ac anti cytoplasme thyroïdien</b>	Immunofluorescence	positif/négatif	Laboratoire d'Immunologie
<b>Ac anti-colloïde thyroïdienne</b>	Immunofluorescence	positif/négatif	Laboratoire d'Immunologie

**Tableau 6.** Bilan thyroïdien-méthodes de dosage

Les techniques utilisées pour le dosage des anticorps anti-Tg ont des seuils de positivité variés, ce qui rend difficile une analyse quantitative du taux de ces anticorps, compte tenu des effectifs réduits pour chaque technique en particulier.

En ce qui concerne le dosage des anticorps anti thyropéroxydase, deux techniques différentes ont été utilisées, mais ayant des seuils de positivité proches, ce qui nous a

permis l'analyse des résultats de façon globale, qualitative et quantitative, quelle que soit la technique utilisée.

## 4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel StatView version 5.0.

Les variables quantitatives sont exprimées comme moyenne  $\pm$ déviatation standard ou médiane et valeurs extrêmes pour des séries avec des effectifs réduits et valeurs présentant une grande variabilité.

Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues et pourcentages.

Les moyennes sont comparées par le test non paramétrique de Mann-Whitney (distribution non gaussienne de la plupart des paramètres étudiés), les pourcentages par le test chi-2 ( $\chi^2$ ) ou le test exact de Fisher pour des effectifs inférieurs à 10 personnes.

Le seuil de significativité est retenu pour un  $p < 0,05$ .

### III. Résultats

---

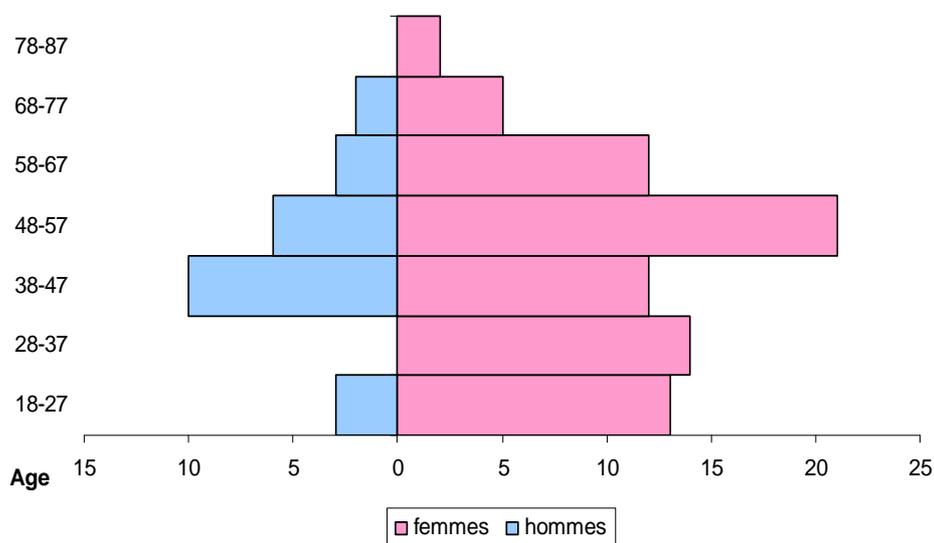
#### 1. Paramètres démographiques

Un total de 109 patients (77 femmes et 32 hommes, sex ratio femmes/ hommes 2,4) avec une moyenne d'âge de  $45,2 \pm 14,9$  ans (18 ans-82 ans) ont bénéficié d'un dosage des anticorps antithyroïdiens dans le cadre du bilan étiologique de leur urticaire.

Les paramètres démographiques de l'ensemble de la population et par sous groupes en fonction du sexe, de la présence ou de l'absence d'une auto-immunité thyroïdienne et en fonction du mode d'évolution sont présentés dans le tableau 7.

Les femmes, majoritaires dans les deux groupes, avec et sans anticorps antithyroïdiens (33 femmes/37 patients, soit 89,1% des patients du groupe  $Ac^+$  et 44 femmes/72 patients, soit 61,1% des patients du groupe  $Ac^-$ ), sont significativement plus nombreuses dans le groupe avec présence d'anticorps antithyroïdiens ( $p=0,0034$ ).

Les données démographiques par sexe et par âge sont présentées dans la figure 9.



**Figure 9.** Pyramide des âges

<b>N(%)</b>	<b>Tous N=109</b>	<b>F 77(70,6)</b>	<b>M 32(29,35)</b>	<b><i>p</i></b>	<b><i>Ac</i><sup>+</sup> 37(33,9)</b>	<b><i>Ac</i><sup>-</sup> 72(66,1)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>UR 12(11,1)</b>	<b>UC 97(88,9)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Age</b>										
<b>m±DS</b>	45,2±14,9	45±15,5	45,5±13,4		46±15,3	44,7±14,7		49,4±12,3	44,6±15,1	
<b>min-max</b>	18-82	18-82	26-74	0,9	19-82	18-78	0,56	29-67	18-82	0,2
<b>médiane</b>	45,5	46	43		48	42		52,5	44,5	
<b>Durée d'évolution</b>										
<b>m±DS</b>	39,3±55,9	36,2±49,8	46,8±68,7		36,5±54,9	40,7±56,7		21,8±29,5	41,5±58	
<b>min-max</b>	0-237	0-235	0-237	0,8	0-235	0-237	0,33	0-96	0-237	0,1
<b>médiane</b>	16	17	13,5		14	17		10	17	

**Tableau 7.** Paramètres démographiques initiaux et durée d'évolution de l'urticaire avant le premier bilan hospitalier  
(F-femmes; M-hommes ; UC-urticaire chronique ; UR-urticaire récidivante)

## 2. Répartition des patients en fonction du profil des anticorps antithyroïdiens

La prévalence des anticorps antithyroïdiens dans la population de patients suivis pour urticaire chronique ou récidivante entre 2005 et 2010 est de 30,6% avec un intervalle de confiance entre 22,4% et 38,8%.

Les patients qui ont au moins un des anticorps anti-TPO, anti-Tg, anti récepteur de la TSH, anti colloïde thyroïdienne ou anti cytoplasme thyroïdien positifs parmi les patients qui ont bénéficié d'un dosage des anticorps antithyroïdiens lors du bilan étiologique de l'urticaire sont définis comme le groupe  $Ac^+$  (37 patients, soit 33,9% de la population) et les patients qui ne présentent aucun de ces anticorps (72 patients, 66,05%) sont définis comme le groupe  $Ac^-$ .

	N	Positifs N (%)	Négatifs N (%)
<b>Ac anti TPO</b>	106	29 (27,3)	77 (72,6)
<b>Ac anti Tg</b>	79	14 (17,7)	65 (82,2)
<b>TRAK</b>	25	3 (12)	22 (88)
<b>Ac anti cytoplasme thyroïdien</b>	7	6 (85,7)	1 (14,2)
<b>Ac anti colloïde thyroïdienne</b>	7	3 (42,8)	4 (57,1)

**Tableau 8.** Répartition des anticorps antithyroïdiens

Si les anticorps anti-TPO sont le plus souvent recherchés, suivis par les anticorps anti-Tg et dans une moindre mesure par les anticorps anti récepteur de la TSH, les anticorps anti colloïde thyroïdienne (qui correspondent aux anticorps anti-Tg) et les anticorps anti cytoplasme thyroïdien (qui correspondent aux anticorps anti-TPO) ont été recherchés chez seulement 7 patients. Les résultats sont discordants : en cas de positivité des anticorps anti cytoplasme thyroïdien (6/7 patients), les anticorps anti-TPO sont présents chez seulement 2 de ces 7 patients ; en cas de positivité des anticorps anti colloïde thyroïdienne (3/7 patients), les anticorps anti-Tg sont présents chez seulement un des 7 patients.

Les trois patients présentant des anticorps anti récepteur de la TSH, à des taux légèrement élevés (moyenne 1,5 UI/ml pour une normale <1 UI/ml), étaient euthyroïdiens et n’avaient pas d’antécédent de maladie de Basedow.

Le profil des anticorps les plus fréquemment recherchés est détaillé dans le tableau 9.

<b>Ac antiTPO (N=106)</b>	<b>Ac antiTg (N=79)</b>	<b>N (%)</b>
+	+	<b>10 (9,17)</b>
+	-	<b>11 (10)</b>
+/-	+	<b>14 (12,7)</b>
+	+/-	<b>29 (26,4)</b>
-	+	<b>3 (2,75)</b>
-	-	<b>52 (47,7)</b>

**Tableau 9.** Profil des anticorps antithyroïdiens anti-TPO et anti-Tg

(+ : présents ; -: absents)

En fonction du taux d’anticorps anti-TPO, disponible pour 28 patients avec anticorps anti-TPO positifs, nous avons individualisé deux sous-groupes : les patients avec des anticorps anti-TPO faiblement positifs, pour des taux d’anticorps anti-TPO compris entre 60 et 1000 UI/ml et les patients avec des anticorps anti-TPO fortement positifs, pour des taux d’anticorps anti-TPO supérieurs à 1000 UI/ml. Chaque sous groupe comprend 14 patients.

Compte tenu de nombreuses techniques de dosages utilisées pour la quantification des anticorps anti-Tg, nous n’avons pas analysé le taux de ces anticorps.

### 3. Antécédents

Six des 37 patients dans le groupe avec anticorps antithyroïdiens positifs (16,6%) et 11 des 72 patients dans le groupe des patients sans auto-immunité thyroïdienne (15,2%) ont des antécédents familiaux d’atopie ( $p=1$ ). En ce qui concerne les antécédents personnels d’atopie, 9 patients (24,3 %) dans le groupe avec anticorps antithyroïdiens positifs, respectivement 14 patients (19,4%) dans le groupe sans anticorps antithyroïdiens

présentent ce type de pathologie, dans la majorité des cas à type d'asthme allergique ( $p=0,62$ ).

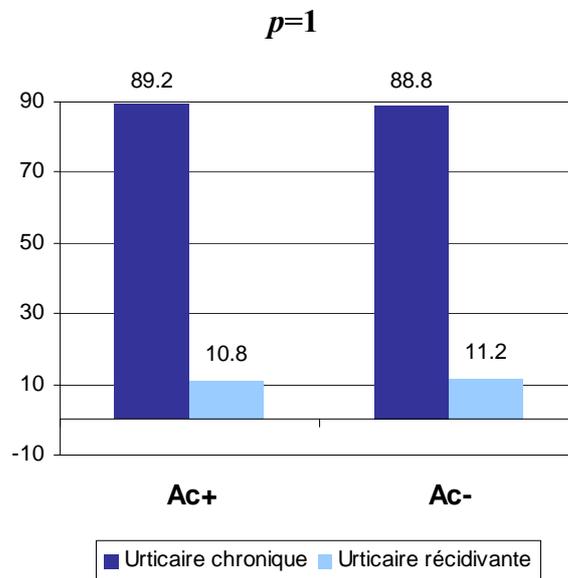
Des antécédents familiaux de pathologie auto-immune sont enregistrés chez 4 patients (10,8 %) dans le groupe avec anticorps antithyroïdiens et chez 2 patients (2,7 %) dans le groupe sans auto anticorps antithyroïdiens ( $p=0,17$ ), tandis que 5 (13,5%) des patients avec anticorps antithyroïdiens contre seulement 1 (1,4 %) des patients sans anticorps antithyroïdiens présentent des antécédents personnels de pathologie auto-immune ( $p=0,01$ ).

## 4. Présentation clinique

### 4.1 Modalités d'évolution

Chez 97 des 110 patients avec recherche des anticorps antithyroïdiens (88,9%), l'urticaire a évolué sur le mode chronique, tandis que chez 12 patients (11%) il s'agissait d'une urticaire récidivante.

La répartition des différentes modalités d'évolution de l'urticaire est identique dans les deux groupes  $Ac^+$  et  $Ac^-$ , comme représenté dans la figure 10.



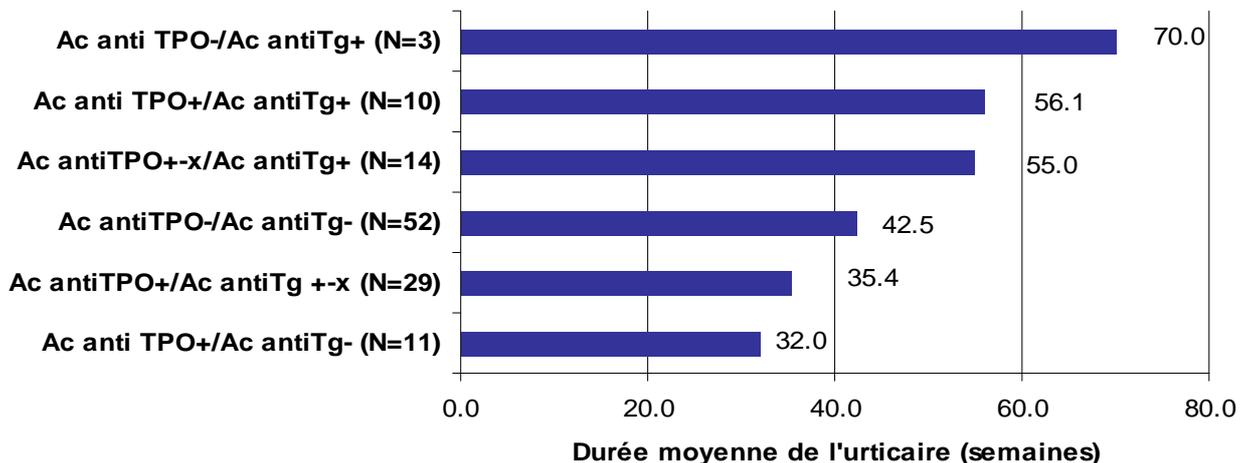
**Figure 10.** Modalités d'évolution de l'urticaire dans les deux groupes  $Ac^+$  et  $Ac^-$

## 4.2 Durée d'évolution

La durée moyenne d'évolution avant un premier bilan hospitalier pour l'ensemble de la population est de  $39,3 \pm 55,9$  mois, avec un minimum de 0 mois et un maximum de 237 mois. Dans le groupe  $Ac^+$  elle est de  $36,5 \pm 54,9$  mois, médiane 14 mois (minimum 0 mois, maximum 235 mois), et de  $40,2 \pm 56,5$  mois, médiane 17 mois (minimum 0 mois, maximum 237 mois, soit 19,7 ans) dans le groupe  $Ac^-$  ( $p=0,33$ ).

L'urticaire récidivante évolue depuis  $21,8 \pm 29,5$  mois en moyenne (médiane 10 mois) avant la prise en charge hospitalière, tandis que pour l'urticaire chronique la durée moyenne d'évolution est de  $41,5 \pm 14,7$  mois (médiane 17 mois) ( $p=0,1$ ).

La durée de l'urticaire en fonction du profil des anticorps antithyroïdiens est représentée dans la figure 11.



**Figure 11.** Durée d'évolution de l'urticaire en fonction du profil des anticorps antithyroïdiens (+ : présent ; - : absent ; x : non dosé)

En cas de présence d'anticorps anti-TPO faiblement positifs la durée moyenne d'évolution de l'urticaire est de  $46,6 \pm 76$  mois (médiane 14 mois, IQR 20,7-62,1) ; si les anticorps anti-TPO sont fortement positifs la durée moyenne est de  $22,4 \pm 29,3$  mois (médiane 11 mois, IQR 26,5-79,5) ( $p=0,3$ ).

## 4.3 Fréquence des poussées

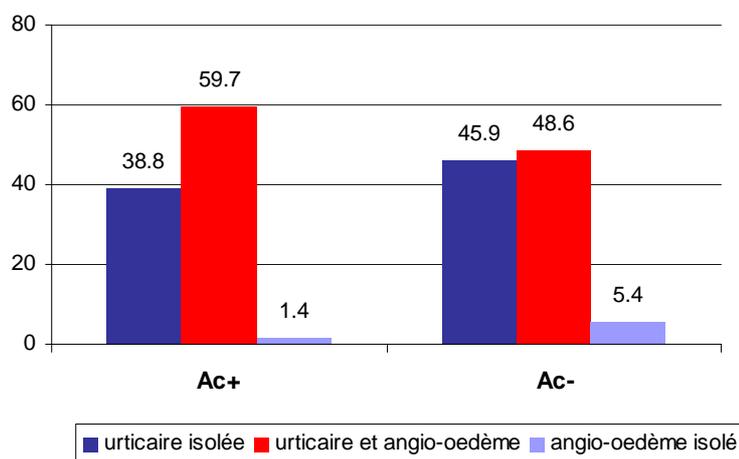
La fréquence des poussées, calculée en fonction des données disponibles pour 63 des 97 patients avec urticaire chronique, est en moyenne de  $5,5 \pm 2,2$  poussées par semaine

( $4,6 \pm 2,7$  poussées par semaine dans le groupe  $Ac^+$ ,  $N=22$  versus  $6 \pm 1,8$  poussées par semaine dans le groupe  $Ac^-$ ,  $N=41$  ;  $p=0,04$ ). Quarante-quatre patients (68,8%) ont une poussée d'urticaire quotidienne, 5 patients (7,9 %) ont 3 poussées par semaine, 5 patients (7,9 %) ont 4 poussées par semaine et 9 patients (14,2%) ont une poussée hebdomadaire.

#### 4.4 Association à un angio-œdème

La présentation clinique se fait sous forme d'urticaire chronique associée à un angio-œdème dans la majorité des cas (62 des 109 patients ; 55,9 %) ; chez 45 patients (41,2%) l'urticaire est isolée et 3 patients (2,75%) présentent un angio-œdème isolé. La présentation par sous groupe  $Ac^+$ ,  $Ac^-$  est présentée dans la figure 12.

$P=0,2$



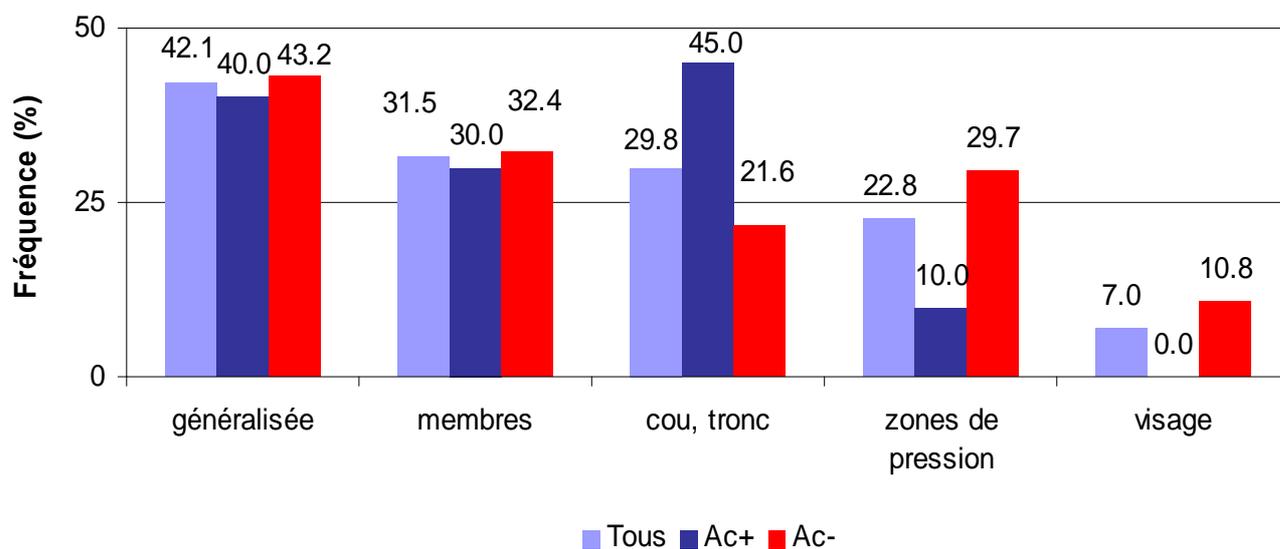
**Figure 12.** Présentation clinique-association à un angio-œdème

Un dermographisme a été recherché chez 71 patients. Il était présent chez 24 patients (33,8%) et absent chez 47 patients (66,1%). Des proportions comparables sont retrouvées à l'analyse par sous groupes  $Ac^+$  (31,8%) et  $Ac^-$  (36%) ( $p=0,8$ ).

#### 4.5 Localisation des lésions d'urticaire et d'angio-œdème et signes clinique associés

La topographie lésionnelle, tant des lésions urticariennes que des lésions d'angio-œdème ne présente pas de différence statistiquement significative entre le groupe des

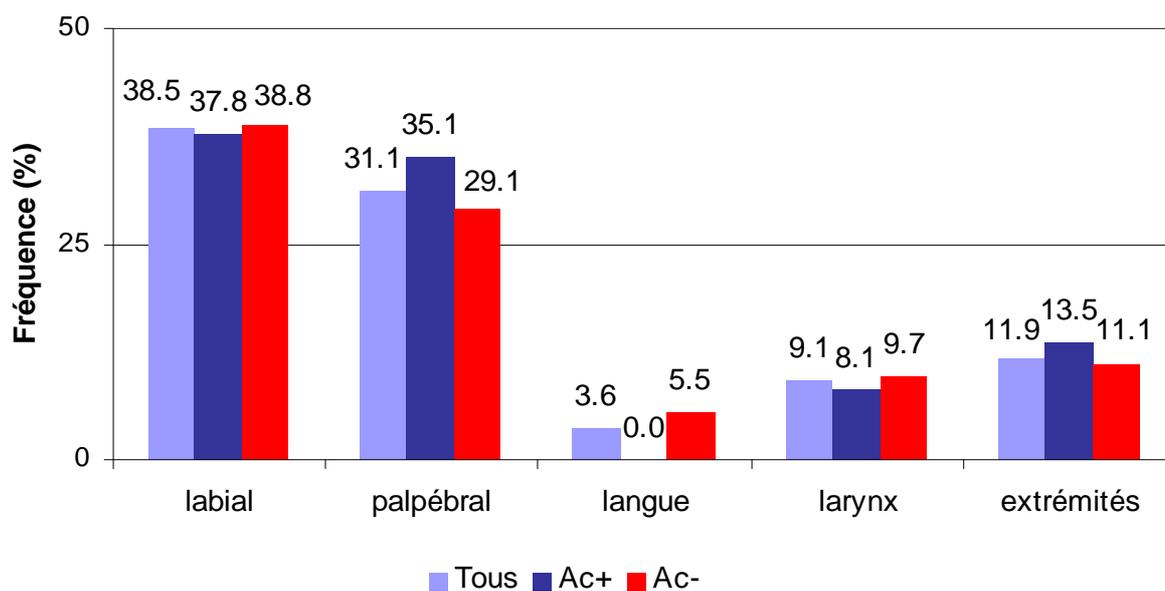
patients avec anticorps antithyroïdiens par rapport au groupe des patients sans anticorps antithyroïdiens, à l'exception d'une tendance à une fréquence accrue de l'urticaire au niveau du cou et du tronc chez les patients du groupe  $Ac^+$ .



**Figure 13** Topographie des lésions d'urticaire

Urticaire	Tous (N=109)	$Ac^+$ (N=37)	$Ac^-$ (N=72)	<i>p</i>
	N(%)	N(%)	N(%)	
<b>Généralisée</b>	24 (42,1)	8 (40)	16 (43,2)	0,7
<b>Membres</b>	18 (31,5)	6 (30)	12 (32,4)	1
<b>Cou, tronc</b>	17 (29,8)	9 (45)	8 (21,6)	0,07
<b>Zones de pression</b>	13 (22,8)	2 (10)	11 (29,7)	0,2
<b>Visage</b>	4 (7)	0	4 (10,8)	0,3

**Tableau 10.** Topographie de l'urticaire



**Figure 14.** Topographie de l'angio-œdème

Angio-œdème	Tous (N=109) N(%)	Ac <sup>+</sup> (N=37) N(%)	Ac <sup>-</sup> (N=72) N(%)	<i>p</i>
<b>Labial</b>	42 (38,5)	14 (37,8)	28 (38,8)	1
<b>Palpébral</b>	34 (31,1)	13 (35,1)	21 (29,1)	0,5
<b>Langue</b>	4 (3,6)	0	4 (5,5)	0,3
<b>Larynx</b>	10 (9,1)	3 (8,1)	7 (9,7)	1
<b>Extrémités</b>	13 (11,9)	5 (13,5)	8 (11,1)	0,7

**Tableau 11.** Topographie de l'angio-œdème

Quinze patients, soit 14,7% de la population avec dosage des anticorps antithyroïdiens (N=102) ont présenté des signes cliniques associés aux poussées urticariennes, à type d'arthralgies ou d'œdème articulaire chez 7 patients ou symptômes moins spécifiques (asthénie, frissons, malaise sans perte de connaissance, toux sèche,

douleur thoracique, symptômes digestifs à type de diarrhées ou nausées) pour des cas isolés. La proportion des patients avec signes cliniques associés est comparable dans les deux groupes (4 patients, soit 11,7% des patients du groupe  $Ac^+$  et 11 patients, soit 16,1% des patients du groupe  $Ac^-$ ) ( $p=0,7$ ).

## 5. Facteur déclenchant éventuel

Un facteur déclenchant éventuel a pu être suspecté à l'interrogatoire chez 54 patients, soit 51,4% de la population (50% -17 patients dans le groupe  $Ac^+$  et 52,1% -37 patients dans le groupe  $Ac^-$ ; données disponibles pour 105 patients;  $p=0,83$ ). Un ou plusieurs facteurs étiologiques potentiels ont été suspectés pour un patient, leur répartition par catégories pour l'ensemble de la population et pour chaque sous groupe  $Ac^+$ , respectivement  $Ac^-$  est présenté dans le tableau 12.

	<b>Tous (N=105)</b>	<b><math>Ac^+</math> (N=34)</b>	<b><math>Ac^-</math> (N=71)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Aliments</b>	12 (11,4%)	2 (5,8%)	10 (14%)	0,3
<b>Médicaments</b>	15 (14,2%)	5 (14,7%)	10 (14%)	1
<b>Causes physiques</b>	21 (20%)	4 (11,7%)	17 (23,9%)	0,2
<b>Infection</b>	7 (6,6%)	5 (14,7%)	2 (2,8%)	0,03
<b>Autre facteur</b>	16 (15,2%)	5 (14,7%)	11 (15,4%)	1

**Tableau 12.** Répartition des facteurs déclenchants éventuels

Les facteurs physiques sont représentés par la chaleur, le froid, l'eau, le port de vêtements serrés et la pression prolongée au niveau de certaines zones du corps.

Dans la catégorie « autres facteurs », le stress est le plus souvent cité, ainsi que l'effort physique et la transpiration.

## 6. Explorations biologiques

### 6.1 NFS

La NFS a été réalisée chez 105 patients. Seize des 105 patients (16%) présentent des anomalies de la NFS : légère hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles chez 6 patients, hyperlymphocytose chez un patient, minime leucopénie (GB 3800/mm<sup>3</sup>) chez un patient, anémie microcytaire chez 5 patients et légère hyperéosinophilie chez 3 patients (530/mm<sup>3</sup>, 560/mm<sup>3</sup> chez deux patients du groupe  $Ac^-$  et respectivement 760/mm<sup>3</sup> chez un patients du groupe  $Ac^+$ ). Au total, les anomalies de la NFS se répartissent de façon identique dans les deux groupes : 5/35 patients (14,2%) dans le groupe  $Ac^+$  et 11/70 (15,7%) dans le groupe  $Ac^-$  ( $p=1$ ).

### 6.2 Vitesse de sédimentation, CRP

La vitesse de sédimentation a été mesurée chez 56 patients ; les valeurs étaient élevées à une heure chez 13 patients (23,2%) : 5/37 patients (13,5%) dans le groupe  $Ac^-$  et 8/19 patients (42,1%) dans le groupe  $Ac^+$  ( $p=0,02$ ).

La moyenne de la VS à une heure chez les patients avec VS élevée était de 29,4 ±12 mm (minimum 17 mm, maximum 61 mm) : 24,8 ±7,5 mm (18mm-34mm) dans le groupe  $Ac^-$  et 32,2 mm±13,8 (17mm-61mm) dans le groupe  $Ac^+$  ( $p=0,3$ ).

Quatre-vingt onze patients ont bénéficié d'un dosage de la CRP dans le cadre du bilan, afin de documenter un éventuel syndrome inflammatoire. La CRP était élevée chez 21/91 patients (23%), 17/62 (27,4%) dans le groupe  $Ac^-$  et chez 4/29 patients (13,7%) dans le groupe  $Ac^+$  ( $p=0,2$ ). Les valeurs absolues de la CRP étant difficilement interprétables, puisque deux méthodes de dosage différentes, avec un seuil 5 fois supérieur pour l'une des méthodes par rapport à l'autre ont été utilisées (cf. description dans Patients et méthodes), l'élévation de la CRP sera présentée en valeurs relatives. Ainsi, la CRP est augmentée en moyenne à 4,1 ±4,2 fois la normale. L'analyse par sous groupe retrouve une valeur plus élevée dans le groupe  $Ac^-$  (augmentation de la CRP en moyenne de 4,38 fois la normale par rapport à 3 fois la normale dans le groupe  $Ac^+$ ), différence non statistiquement significative ( $p=0,9$ ).

## 6.3 Explorations immunologiques

### 6.3.1 Dosage du CH50 et des fractions du complément C3 et C4

Le détail des résultats concernant les patients qui ont bénéficié d'un dosage des fractions du complément est présenté dans le tableau 13. Comme pour la CRP, compte tenu de l'utilisation de méthodes de dosage différentes pour le même paramètre, les valeurs relatives ont été préférées aux valeurs absolues.

Aucun patient ne présentait une diminution du C3 ou du CH50.

	Tous	<i>Ac</i> <sup>+</sup>	<i>Ac</i> <sup>-</sup>	<i>p</i>
<b>C3 élevé</b>	6/61 (9,8%)	2/17 (11,7%)	4/44 (9%)	1
<b>Ratio C3/C3 normal</b>				
<b>m±DS</b>	1,15±0,06	1,14±0,1	1,15±0,04	1
<b>min-max</b>	1,05-1,2	1,05-1,2	1,11-1,2	
<b>C4 anormal</b>	5/61 (8,1%)	2/17(11,7%)	3/44 (6,8%)	0,6
<b>C4 bas</b>	2/5 (40%)	2/2 (100%)	0/3	
<b>C4 élevé</b>	3/5 (60%)	0/2	3/3 (100%)	
<b>CH50 élevé</b>	2/35 (5,71%)	1/10 (10%)	1/25 (4%)	0,4

**Tableau 13.** Profil des fractions du complément

### 6.3.2 Immunoglobulines E totales

Le dosage des IgE a été réalisé chez 42 patients ; une élévation était constatée chez 11 patients (26,1%), avec une valeur moyenne de 479,9 ±404,66 kUI/l. Un patient du groupe *Ac*<sup>-</sup> présentait un déficit en IgE (<2 kUI/l). Huit des 29 patients (27,5%) et 3 des 13 patients (23%) présentaient une élévation des IgE totales dans le groupe *Ac*<sup>-</sup>, respectivement *Ac*<sup>+</sup> (*p*=0,7).

### 6.3.3 Anticorps antinucléaires

Les anticorps antinucléaires ont été recherchés chez 87 patients ; ils étaient présents à des titres significatifs ( $\geq 1/256$ ) chez 24 patients (27,5%) : 10/60 patients (16,6%) dans le groupe  $Ac^-$  et 14/27 patients (51,8%) dans le groupe  $Ac^+$  ( $p=0,001$ ).

## 7. Autres explorations

### 7.1 Biopsie cutanée

Une biopsie cutanée a été réalisée chez 20 patients. Elle était sans particularités dans la majorité des cas (9 patients, 45%), en faveur de lésions d'urticaire chez 6 patients (30%), en faveur d'une vascularite leucocytoclasique, signant le diagnostic de vascularite urticarienne chez 3 patients (15%), un dans le groupe  $Ac^-$  et 2 dans le groupe  $Ac^+$ . Un seul des ces 3 patients avaient un titre significatif d'anticorps antinucléaires à 1/512. Une dermite inflammatoire à polynucléaires neutrophiles et à éosinophiles était décrite chez 2 patients (10%).

### 7.2 Tests cutanés allergologiques

Des explorations allergologiques à type de prick test ou IDR aux allergènes courants et suspectés ont été réalisés chez 95 patients. Ils étaient positifs chez 18 patients, soit 18,9% de la population : 6/30 patients du groupe  $Ac^+$  (20%) et 12/65 patients du groupe  $Ac^-$  (18,4%) ( $p=0,8$ ). Les tests étaient ininterprétables chez un patient, appartenant au groupe  $Ac^+$ . Neuf des patients avec des tests cutanés positifs présentaient un antécédent d'atopie. L'éviction de l'allergène suspecté n'a pas permis l'amélioration de l'urticaire.

### 7.3 Test au sérum autologue, test au plasma autologue

Le test au sérum autologue a été réalisé chez 32 patients, avec des résultats positifs en faveur d'une urticaire auto-immune chez 11 patients (34,37%).

Le tableau 14 montre la répartition de patients en fonction des résultats du test au sérum autologue dans les deux groupes. Dans le groupe des patients avec TSA positif, 54,5% des patients présentent des anticorps antithyroïdiens. Dans le groupe  $Ac^+$ , 37,5% des patients ont un test au sérum autologue positif ( $p=0,7$ ).

Les résultats du test au sérum autologue, en fonction du sexe, de la présence d'anticorps anti-nucléaires à titre significatif et du mode évolutif de l'urticaire sont présentés dans le tableau 15.

Deux des patients avec un test au sérum autologue positif présentaient un dermatographisme.

Le test au plasma autologue était négatif chez tous les patients.

TSA	$Ac^+$ (N=16)	$Ac^-$ (N=16)	<i>p</i>
Positif (N=11)	6	5	0,7
Négatif (N=21)	10	11	

**Tableau 14.** Test au sérum autologue dans les groupes  $Ac^+$  et  $Ac^-$

TSA	F	M	<i>P</i>	$AAN^+$	$AAN^-$	<i>P</i>	UR	UC	<i>P</i>
N(%)	N=27	N=5		N=7	N=21		N=4	N=28	
<b>positif</b>									
<b>11</b>	10	1		4	5		0	11	
<b>(34,3)</b>	(37%)	(20%)		(57,1%)	(23,8%)			(39,2%)	
			0,4			0,1			0,1
<b>négatif</b>									
<b>21</b>	17	4		3	16		4	17	
<b>(65,6)</b>	(62,9%)	(80%)		(42,8%)	(76,2%)			(60,7%)	

**Tableau 15.** Résultats du test au sérum autologue (F- femmes ; M- hommes ; AAN-anticorps antinucléaires ; UR-urticaire récidivante ; UC-urticaire chronique)

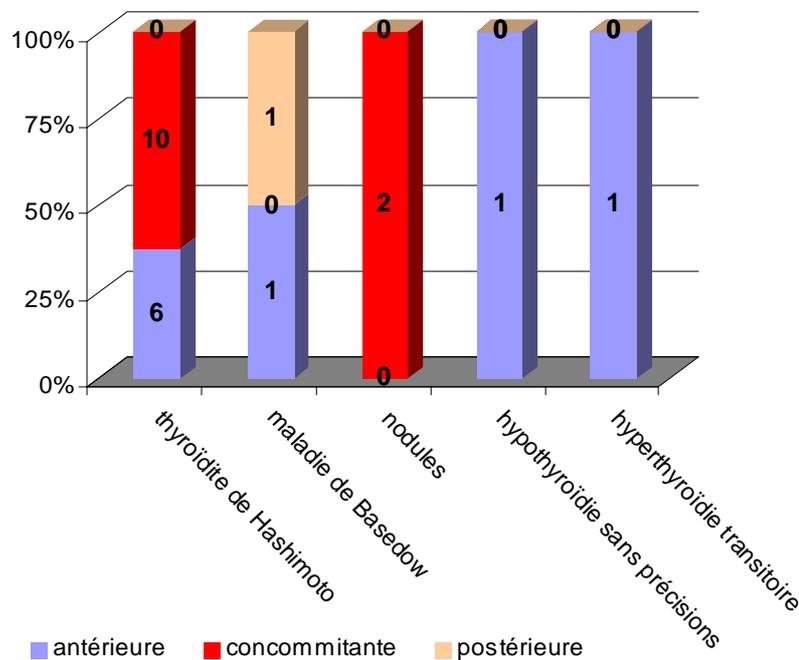
## 8. Explorations thyroïdiennes

### 8.1 Présence d'une pathologie thyroïdienne

Une pathologie thyroïdienne est présente chez 22 patients (20,1%) de notre série, dont 21 patients appartenant au groupe  $Ac^+$  ( $p < 0,0001$ ). Il s'agit d'une thyroïdite de Hashimoto chez 16 patients, d'une maladie de Basedow chez 2 patients, d'une

hypothyroïdie sans précisions chez 1 patient, de nodules thyroïdiens chez 2 patients euthyroïdiens et d'une hyperthyroïdie de résolution spontanée chez un patient. Le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto a été retenu devant l'association d'un goitre constaté à l'examen clinique aux anticorps antithyroïdiens, indifféremment du statut fonctionnel thyroïdien.

Chez 9 patients la pathologie thyroïdienne était antérieure à l'apparition de l'urticaire, chez 12 patients c'est lors du bilan de l'urticaire qu'une atteinte thyroïdienne a été décelée (10 cas de thyroïdite de Hashimoto et 2 cas de nodules thyroïdiens) ; chez un patient la pathologie thyroïdienne, en l'occurrence une maladie de Basedow, s'est déclarée après l'apparition de l'urticaire (figure 15).



**Figure 15.** Répartition et chronologie des pathologies thyroïdiennes

## 8.2 Statut hormonal thyroïdien

La majorité de patients présentent une euthyroïdie (85/91 patients, 93,4%), tant dans le groupe  $Ac^-$ , où 100% des patients (55/55) ont une TSH normale, que dans le groupe  $Ac^+$  (30/36, 83,3%).

Cinq patients présentent une hypothyroïdie, les 5 appartenant au groupe avec anticorps antithyroïdiens positifs (TSH moyenne  $7,86 \pm 3,64$  mUI/l). Un seul patient, appartenant au groupe  $Ac^+$ , a une hyperthyroïdie au moment du recueil des données (TSH

0,03 mUI/l, T4l 23,2 pmol/l). La TSH moyenne pour les patients en euthyroïdie est de  $1,34 \pm 0,8$  mUI/l ( $1,4 \pm 0,9$  mUI/l dans le groupe  $Ac^+$ , N=25,  $1,3 \pm 0,7$  mUI/l dans le groupe  $Ac^-$ , N=45).

Le tableau 16 présente les valeurs moyennes des index thyroïdiens.

	Tous	$Ac^+$	$Ac^-$	<i>p</i>
<b>TSH (mUI/l)</b>	N=76	N=31	N=45	
<b>m±DS</b>	1,7±2	2,4±2,9	1,3±0,7	0,3
<b>min-max</b>	0,03-14,3	0,03-14,3	0,34-3,4	
<b>T4l (pmol/l)</b>	N=45	N=16	N=29	
<b>m±DS</b>	16±2,7	16,1±3,38	15,9±2,35	0,8
<b>min-max</b>	11,4-23,2	11,4-23,2	12,8-21,3	
<b>T3l (pmol/l)</b>	N=22	N=10	N=12	
<b>m±DS</b>	4,04±0,92	3,99±0,7	4,08±1,06	0,8
<b>min-max</b>	2,1-5,7	2,7-5,6	2,1-5,7	

**Tableau 16.** Statut thyroïdien

### 8.3 Echographie thyroïdienne

Quatorze patients ont bénéficié de la réalisation d'une échographie thyroïdienne : 2 patients dans le groupe  $Ac^-$ , examen réalisé d'emblée, en attendant les résultats des dosages des anticorps et des index thyroïdiens qui se sont révélés normaux, tout comme l'examen échographique, et 12 patients dans le groupe  $Ac^+$ . L'échographie retrouvait dans le groupe  $Ac^+$  un goitre chez un patient, dans les 11 autres cas le volume thyroïdien étant normal ; le parenchyme était hypoéchogène dans 6 cas, argument en faveur d'une thyroïdite de Hashimoto. Des nodules thyroïdiens ont été décelés par échographie chez deux patients.

### 8.4 Scintigraphie thyroïdienne

Quatre patients ont bénéficié de la réalisation d'une scintigraphie thyroïdienne, les 4 patients appartenant au groupe  $Ac^+$ , chez 3 patients en complément à l'échographie et chez un patient en première intention.

## 9. Diagnostic étiologique de l'urticaire

Les causes d'urticaire chronique sont le plus souvent intriquées. Dans notre série, après les bilans exhaustifs réalisés, une orientation étiologique a été retenue chez 41,3% des patients (11 cas d'urticaire auto-immune, chez 21 patients- participation d'une fausse allergie alimentaire, urticaire physique dans 3 cas, un cas d'urticaire cholinergique, 3 cas d'angio-œdème isolé, 3 cas de dermatographisme et 3 cas de vascularite urticarienne). Chez 64 patients (58,7% de la série) aucune orientation étiologique n'a pu être retenue. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients avec ou sans anticorps antithyroïdiens.

## 10. Traitement

La majorité des patients a bénéficié en première intention d'un traitement par **antihistaminique**, comme cela est préconisé par les recommandations françaises et internationales. Ainsi, 100/109 patients (91,7%), 66/72 patients dans le groupe  $Ac^-$  et 34/37 patients dans le groupe  $Ac^+$  ont suivi un traitement par au moins un médicament antihistaminique ( $p=0,9$ ). Ce traitement a été efficace chez 61,2% (57/93) des patients (57% -16/28 patients dans le groupe  $Ac^+$  et 63%- 41/65 patients dans le groupe  $Ac^-$ ) ( $p=0,5$ ).

Les autres types de traitement utilisés, seuls ou, le plus souvent, en association avec un antihistaminique pas ou partiellement efficace, étaient :

- **Des corticoïdes** : 22/109 patients, soit 20,1% de la population (9/37 patients, 24,3% dans le groupe  $Ac^+$ ; 13/72 patients, 18% dans le groupe  $Ac^-$ ) ( $p=0,4$ );
- **Des immunosuppresseurs, ciclosporine**, utilisé chez un seul patient, appartenant au groupe  $Ac^+$ , à visée initialement non antiurticarienne, mais dans le cadre d'une hépatite auto-immune, sans efficacité sur les manifestations cutanées ;
- **Des anti-leucotriènes** : 27/109 patients, 24,7% de la population (18/72 patients du groupe  $Ac^-$ , 25% et 9/37 patients, 24,3% dans le groupe  $Ac^+$ ) ( $p=0,9$ );
- **De l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)** chez 4 patients (3,6%), un patients dans le groupe  $Ac^+$  et 3 patients dans le groupe  $Ac^-$  ;

- **De la lévothyroxine (Lévothyrox®)** chez 14 patients (12,8%), tous appartenant au groupe  $Ac^+$  ; chez 9 patients le traitement par lévothyroxine était motivé par une pathologie thyroïdienne déclarée antérieurement à l'apparition de l'urticaire (cf. 8.1) et chez 5 patients ce traitement a été prescrit à visée exclusivement anti-urticarienne.

Les patients utilisent en moyenne  $1,5 \pm 0,8$  classes thérapeutiques différentes (entre aucun traitement au long cours et 4 classes thérapeutiques utilisées de façon concomitante). Dans le groupe  $Ac^+$   $1,8 \pm 0,8$  classes thérapeutiques sont utilisées contre  $1,3 \pm 0,8$  classes de médicaments dans le groupe  $Ac^-$  ( $p=0,007$ ).

## 11. Profil des patients présentant un test au sérum autologue positif

Les patients avec un test au sérum autologue (TSA) positif (11/32 patients, 34,3% de la population analysée) peuvent être considérés comme présentant une urticaire d'origine auto-immune.

Un angio-œdème est associé à l'urticaire chez 8 (72,7%) des patients avec un TSA positif et chez 14 (66,6%) des patients avec un TSA négatif ( $p=0,7$ ). Une urticaire généralisée est présente chez 50% des patients avec TSA négatif et chez 57,1% des patients avec TSA positif ( $p=0,7$ ).

La médiane de la durée d'évolution de l'urticaire avant le premier bilan hospitalier est de 6 mois en cas de TSA positif contre 25 mois en cas de TSA négatif ( $p=0,2$ ).

Les antihistaminiques sont efficaces chez 57,1% des patients avec TSA positif et chez 40% des patients avec TSA négatif ( $p=0,4$ ). Il n'y a pas de différence entre le nombre de classes thérapeutiques utilisées chez les patients qui ont un test au sérum autologue positifs ( $2 \pm 1,2$  classes thérapeutiques) et ceux qui ont un test au sérum autologue négatif ( $2 \pm 0,9$  classes thérapeutiques) ( $p=0,7$ ).

## IV. Discussion

---

L'association urticaire chronique-auto-immunité thyroïdienne a été décrite pour la première fois pour une large série de patients en 1983 (50). Depuis, plusieurs études ont confirmé cette association, avec une prévalence variable des anticorps antithyroïdiens, entre 6,5%(56) et 57,4%(57).

En France, quatre études ont été publiées sur le sujet, trois études rapportant une prévalence des anticorps antithyroïdiens dans des populations de patients avec urticaire chronique de respectivement 17%(54), 21%(77) et 26,7%(71) pour des séries de 45 patients, 59 patients et 45 patients. Une quatrième étude(104) s'intéressait à l'effet du traitement par lévothyroxine dans une série de 6 patients avec urticaire chronique et anticorps antithyroïdiens positifs.

### 1. Méthode

Notre étude observationnelle, rétrospective, a porté sur 109 patients suivis pour une urticaire chronique (97 patients) ou récidivante (12 patients) dans le Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie du CHU de Nancy entre 2005 et 2010.

Le biais de recueil des données, inhérent à toute étude rétrospective, avec des données manquantes pour certains patients et certains paramètres, limitent l'interprétation des résultats. En effet, le bilan étiologique de l'urticaire était individualisé, orienté par l'interrogatoire et la présentation clinique. Si certains examens (NFS, recherche d'un syndrome inflammatoire, recherche d'anticorps antithyroïdiens, etc.) sont réalisés de façon quasi-systématique, d'autres investigations (biopsie cutanée, test au sérum autologue, etc.) sont pratiquées en seconde intention.

L'absence d'une population témoin est le frein majeur dans l'élaboration de corrélations entre présence d'anticorps antithyroïdiens et un certain profil clinico-biologique de l'urticaire.

Enfin, un possible biais de recrutement, avec recours tardif aux consultations de ce service hospitalier universitaire spécialisé, est également à considérer.

## 2. Population étudiée

Les paramètres démographiques de notre population sont comparables à ceux d'autres séries récemment rapportées dans la littérature, tant en ce qui concerne la nette prédominance féminine (70,6% des patients), que l'âge moyen à la première consultation (45,2 ±14,9 ans pour l'ensemble de la population, sans différence significative entre les hommes et les femmes). En effet, dans l'étude de Najib *et al.* (66) l'âge moyen dans une cohorte de 236 patients, dont 77% étaient des femmes, était de 40 ans. Le même sex ratio (75,7% de femmes dans le groupe de 95 patients avec urticaire chronique) est retrouvé dans l'étude italienne de Gangemi *et al.* (75), avec un âge moyen de 46±12,7 ans. Des études publiées dans les années 2000 (68)(59)(53) retrouvent la prédominance féminine, mais des âges moyens plus jeunes, autour de 35 ans. Ceci pourrait s'expliquer par l'inclusion dans ces premières séries des patients de moins de 18 ans. Une implication de facteurs hormonaux féminins est fortement suggérée, mais le rôle exact des œstrogènes dans l'apparition de l'urticaire n'a pas pu être formellement démontré, comme cela a été fait dans le cas de l'angio-œdème de type III sensible aux estrogènes(114).

Comme attendu, l'âge est plus avancé dans le groupe avec présence d'anticorps antithyroïdiens par rapport au groupe sans anticorps antithyroïdiens, même si la différence n'est pas significative, en concordance avec la notion que la prévalence des auto-anticorps augmente avec l'âge, surtout dans la population féminine, qui est majoritaire dans notre série(34). Les patients présentant une urticaire récidivante sont plus âgés par rapport aux patients présentant une urticaire chronique, de 5 ans en moyenne, résultat d'interprétation délicate compte tenu des effectifs inégaux dans les deux groupes.

Dans notre cohorte la majorité des hommes a entre 38 et 47 ans, tandis que la majorité des femmes a entre 48 et 57 ans, ce qui suggère une installation de l'urticaire plus précoce chez l'homme. Ce pic d'incidence affecte une population active, dont la qualité de vie est significativement altérée, avec souvent des répercussions négatives dans la vie professionnelle et privé(8).

## 3. Profil des anticorps antithyroïdiens et statut thyroïdien

La prévalence des anticorps antithyroïdiens dans notre série, définie comme la présence d'au moins un des anticorps anti-TPO (ou leur équivalent, les anticorps anti cytoplasme de thyrocyte), anti-Tg (ou leur équivalent, les anticorps anti colloïde thyroïdienne) ou anti récepteur de la TSH est de 30,6%, avec une positivité des anticorps

chez 33,9% des patients ayant bénéficié d'un dosage des anticorps antithyroïdiens (37/109 patients). Cette valeur est comparable aux résultats de plusieurs études(66)(75)(52)(64)(73) et plus élevée par rapport à la prévalence des anticorps anti thyroïdiens notée dans d'autres séries(57)(74)(61). En effet, la prévalence des anticorps antithyroïdiens rapportée dans la littérature est variable ; néanmoins, deux valeurs sont fréquemment retrouvées : un chiffre entre 15 et 20 %, et un deuxième chiffre autour de 30%. Comme ceci a été démontré par une récente revue de la littérature(55), ce doublement de la prévalence est retrouvé surtout dans les études les plus récentes, avec un coefficient de corrélation positif, statistiquement significatif, entre l'année de publication de l'étude et la prévalence des anticorps antithyroïdiens (cf. première partie, chapitre III.1). Les valeurs extrêmes, 6,5%(56) et 57,4%(57) sont retrouvées, chacune, dans une seule série.

Dans notre étude les patients n'ont pas bénéficié d'un dosage systématique de tous les anticorps antithyroïdiens, ce qui limite l'interprétation des résultats. Ainsi, les anticorps dont la prévalence est la plus importante dans notre série sont les anticorps anti-TPO, mais ce sont également ces anticorps qui ont été recherchés le plus souvent.

Certaines données sont relativement anciennes, ce qui explique pour les observations les plus anciennes quelques résultats encore exprimés en anticorps anti colloïde ou anticorps anti cytoplasme thyroïdien. Nous avons constaté des discordances entre les résultats concernant les anticorps anti colloïde thyroïdienne et les anticorps anti-Tg, et respectivement entre la présence des anticorps anti cytoplasme thyroïdien et les anticorps anti-TPO, avec présence de faux positifs pour les anticorps anti organe (anti colloïde et anti cytoplasme thyroïdien) en l'absence d'anticorps spécifiques (anti-Tg et anti-TPO). Ces résultats vont à l'encontre de l'utilisation, en première intention, d'un dépistage d'anticorps anti organe, puisque source de nombreux faux positifs, en raison d'une réaction moins spécifique. Seule la recherche d'anticorps anti-TPO et anti-Tg nous semble intéressante. Néanmoins, cette recommandation ne peut pas être généralisée, compte tenu du faible effectif (7 patients seulement) qui a bénéficié d'un dépistage des anticorps anti cytoplasme thyroïdien et anti colloïde thyroïdienne. Quant au choix entre les deux types d'anticorps, notre étude ne permet pas de donner une réponse univoque en raison du manque d'exhaustivité dans les dosages. Néanmoins, la majorité des patients présentent au moins des anticorps anti-TPO (26,4% de la population testée). L'étude de Gangemi *et al.* (75) est en faveur d'une supériorité des anticorps anti-TPO dans le dépistage d'une auto-immunité thyroïdienne, puisque ceux-ci sont retrouvés deux fois plus souvent par rapport aux anticorps anti-Tg (26% vs. 14% ;  $p=0,0029$ ). Les TRAK ne sont qu'exceptionnellement positifs.

L'absence de groupe témoin dans notre étude ne nous permet pas de valider une association statistiquement significative de la prévalence accrue des anticorps antithyroïdiens dans la population des patients avec urticaire ; néanmoins, elle est

nettement supérieure à la prévalence des anticorps antithyroïdiens de 5 à 10 % attendue dans la population générale(33)(34).

Les seuls patients présentant une dysthyroïdie dans notre série appartiennent au groupe  $Ac^+$ . Ceci confirme l'intérêt du dosage de la TSH, comme recommandé en France(4), en cas de présence d'anticorps antithyroïdiens, même si le rendement du dépistage d'une dysthyroïdie paraît faible (seulement 6 des 91 patients avec anticorps positifs avaient une TSH anormale) et non pas de façon systématique avec le dosage des anticorps antithyroïdiens, comme cela a été suggéré par le consensus européen(13). La fréquence d'une TSH anormale en cas de positivité des anticorps antithyroïdiens retrouvée dans notre étude (6,6%) est inférieure à celle rapportée par Cebeci *et al.* (19,5%)(52). La normalité des taux d'hormones libres, T3 et T4, chez l'ensemble des patients explorés (à l'exception d'un patient présentant une hyperthyroïdie franche), confirme l'indication de doser en première intention, dans le cadre du dépistage d'une dysfonction thyroïdienne, exclusivement la TSH(44).

La valeur moyenne de la TSH chez les patients euthyroïdiens appartenant au groupe  $Ac^+$  est supérieure de 0,1 mUI/l à celle des patients du groupe  $Ac^-$  ; l'analyse d'une population plus large pourrait faire accroître cette différence négligeable dans notre série.

Même si l'évaluation de la signification clinique de la positivité des anticorps antithyroïdiens, en dehors de l'association à l'urticaire, ne fait pas partie des objectifs principaux de notre étude, puisque difficile à interpréter en raison du caractère observationnel rétrospectif, en pratique ceci est une question qui se pose fréquemment en situation clinique. Une étude récente s'est intéressée à la relation entre l'évolution des anticorps antithyroïdiens et le délai de survenue d'une dysthyroïdie auto-immune (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto avec hypothyroïdie) dans une population de femmes suivies pendant 7 ans, en concluant que les anticorps anti-TPO et anti-Tg sont présents à des titres stables, mais plus élevés par rapport à la population générale au moins 7 ans avant l'installation d'une hypothyroïdie, tandis que les anticorps anti récepteur de la TSH précédaient d'un intervalle moindre l'hyperthyroïdie et leur taux augmentaient progressivement avant le diagnostic de maladie de Basedow(58).

La découverte d'une auto-immunité thyroïdienne ne doit, donc, pas être négligée. Le médecin qui réalise le bilan étiologique de l'urticaire doit décider des modalités et conditions de réalisation de la suite du bilan : mesure des index thyroïdiens, échographie, information du patient quant au risque d'évolutivité vers une dysthyroïdie, modalités et rythme de surveillance. Si le recours à l'endocrinologue n'est pas systématique, il nous paraît indispensable en cas de dysthyroïdie avérée.

Nous avons constaté une discordance entre le diagnostic clinique de thyroïdite de Hashimoto, enregistré dans les dossiers et basé sur la palpation d'un goitre chez des

patients avec anticorps antithyroïdiens positifs et les constatations échographiques. Dix cas de thyroïdite de Hashimoto ont été diagnostiqués cliniquement, l'échographie ayant mis en évidence une hypoéchogénicité chez six patients et un goitre chez un patient seulement. Le diagnostic clinique de thyroïdite de Hashimoto a peut-être été porté par excès dans un certain nombre de cas dans notre série. L'utilisation de ce diagnostic dans la littérature est d'ailleurs variable, basé en général sur la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens exclusive(104) ou associée à une hypothyroïdie, sans que la notion d'un goitre clinique ou échographique soit constante pour le diagnostic.

L'indication actuelle de la scintigraphie thyroïdienne est l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde, documenté par une TSH basse. Dans ce contexte, la scintigraphie est complémentaire à l'échographie et peut être réalisée en même temps que celle-ci. L'examen scintigraphique ne figure plus parmi les explorations complémentaires de première intention des nodules thyroïdiens ou des goitres, sauf cas très particuliers.(115). Il en résulte, donc, que les quatre scintigraphies réalisées chez les patients de notre série n'étaient pas nécessaires, aucun d'entre eux n'ayant une TSH basse. Ceci souligne davantage l'importance d'un avis spécialisé endocrinologique dans l'organisation de la prise en charge des patients présentant des anticorps antithyroïdiens.

## 4. Présentation clinique

Les antécédents familiaux et personnels d'atopie sont plus souvent rapportés dans le groupe avec anticorps antithyroïdiens, ceci malgré la constatation d'un taux d'IgE plus souvent élevé chez les patients du groupe sans anticorps antithyroïdiens. En revanche, la positivité des tests cutanés allergologiques est plus fréquente dans le groupe avec anticorps antithyroïdiens, confirmant un terrain atopique, mais pas l'étiologie de l'urticaire, puisque pas ou peu d'amélioration de la symptomatologie dermatologique était constatée après éviction de l'allergène potentiellement incriminé. La prévalence de l'atopie dans notre série est comparable à la prévalence de l'atopie dans la population générale et à celle rapportée par Buss *et al.*(116).

Comme attendu, la présence d'anticorps antithyroïdiens est bien corrélée avec la notion d'antécédent de pathologie auto-immune, familial ou personnel. Rappelons que les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont les pathologies auto-immunes spécifiques d'organe les plus fréquentes (33,34) et que l'association à d'autres manifestations dysimmunitaires n'est pas exceptionnelle.

L'association de l'angio-œdème dans 55,9% des cas dans notre série est proche de certains résultats de la littérature(117) et supérieure aux 35% rapportés dans une série

récente (66), aux 36% dans une série allemande (116) et aux 42,8% dans une série plus ancienne (52). Un dermographisme était associé dans 33,8% des cas, association plus fréquente que dans l'étude de Najib *et al.* (66) (25%).

Les patients du groupe  $Ac^+$  ont une présentation clinique similaire à celle des patients du groupe  $Ac^-$ , à l'exception d'une association moins fréquente de l'urticaire à l'angio-œdème et d'une fréquence accrue des éruptions urticariennes au niveau du cou et du tronc en cas de positivité des anticorps antithyroïdiens. Nous nous sommes interrogés si l'association de cette topographie avec les anticorps antithyroïdiens est fortuite ou pas ; même si nous ne disposons pas d'arguments formels, nous remarquons la proximité de la glande thyroïde, donc du site antigénique, et du site d'éruption privilégié cervical et thoracique, ce qui pourrait faire suspecter une concentration localement accrue d'anticorps antithyroïdiens, dont la réactivité croisée avec le mastocyte n'a pas été complètement prouvée. Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne la localisation de l'angio-œdème dans les deux groupes.

La durée moyenne d'évolution de l'urticaire avant le premier bilan hospitalier est de  $39,3 \pm 55,9$  mois dans notre étude, avec une médiane de 16 mois et une durée moyenne d'évolution de 10 mois plus longue chez les hommes. Néanmoins, la majorité des patients (61,4%) consultent entre 1 mois et 2 ans après l'installation des symptômes, pour les deux sexes. Une durée d'évolution comparable (34,5 mois) est rapportée par Najib *et al.* (66). Dans l'étude de Gangemi *et al.* (75), le profil des anticorps antithyroïdiens semblait influencer la durée de l'urticaire. Nous avons réalisé la même analyse dans notre cohorte, dont la limite d'interprétation est surtout liée au manque d'exhaustivité dans la recherche des anticorps. Si dans la série italienne la durée d'évolution de l'urticaire est influencée surtout par la présence d'anticorps anti-TPO, dans notre série c'est la présence d'anticorps anti-Tg qui est associée à une durée plus longue de l'urticaire. Une corrélation entre taux d'anticorps antithyroïdiens et durée d'urticaire, comme cela a été proposée dans cette même étude, nous paraît forcée, puisque le taux d'anticorps antithyroïdiens a une variabilité non négligeable dans le temps, une mesure instantanée ne reflétant pas de façon fidèle le taux moyen. Nous avons préféré une analyse par niveaux de positivité des anticorps anti-TPO (faiblement positifs, fortement positifs), répartition qui nous a semblée plus proche de la réalité biologique. Cependant, nos résultats ne confirment pas la relation entre titre d'anticorps anti-TPO et durée d'évolution de l'urticaire, puisque une durée d'évolution plus longue est enregistrée chez les patients présentant de faibles taux d'anticorps anti-TPO. Cela peut aussi suggérer un rôle moindre de l'auto-immunité thyroïdienne dans la genèse de l'urticaire, qui sera peut-être moins sensible également à l'administration de lévothyroxine.

La prédominance dans notre cohorte des patients présentant une urticaire chronique par rapport à ceux avec une forme récidivante s'explique, au moins en partie, par le biais

de recrutement. Peu de patients présentant une urticaire récidivante, qui s'apparente à une urticaire aiguë, dans la majorité des cas de mécanisme allergique, vont consulter dans un service spécialisé universitaire et encore moins de patients vont bénéficier d'un bilan étiologique exhaustif, incluant la recherche d'anticorps antithyroïdiens. En revanche, l'urticaire chronique, dont l'évolution altère considérablement la qualité de vie des patients, est d'étiologie souvent inapparente, ce qui explique les bilans plus approfondis dans ce cas-là.

## 5. Profil biologique

Le consensus français sur la prise en charge de l'urticaire chronique (4) recommande la réalisation d'un bilan biologique minimal après échec d'un traitement symptomatique par antihistaminiques bien conduit pendant 4 à 8 semaines.

Une étude récente (118) a tenté d'évaluer l'utilité des examens complémentaires prescrits habituellement lors du bilan étiologique d'une urticaire chronique, dans la prise en charge ultérieure de la pathologie. Les résultats sont plutôt décevants, car seulement 30 des 356 patients ont subi des explorations supplémentaires après un premier examen anormal et un seul patient a bénéficié d'un changement radical de prise en charge, avec amélioration du pronostic. Dix-sept pourcents seulement des examens réalisés étaient anormaux.

Dans notre étude peu de résultats anormaux ont été enregistrés pour le bilan standard recommandé, sans influence particulière de la présence d'anticorps antithyroïdiens, 16% concernant la NFS, 23,2% pour la VS et la CRP.

Nous n'avons pas constaté, comme cela a été rapporté précédemment par d'autres études(116)(67), une prévalence accrue d'une élévation des IgE, qui est présente chez seulement 26,1% des 42 patients qui ont bénéficié de ce dosage, valeur similaire à celle rapportée par Najib *et al.* (25% de 105 patients évalués)(66). Kessel *et al.* rapportent une durée plus longue et une maladie urticarienne plus sévère en cas d'élévation des IgE(67).

L'élévation du complément, mineure, n'a pas de signification clinique particulière ; elle peut être témoin d'un syndrome inflammatoire biologique.

Nous avons constaté un lien entre la présence d'une auto-immunité thyroïdienne et la présence des titres significatifs d'anticorps antinucléaires. Les seuls anticorps spécifiques mis en évidence chez ces patients ont été des anticorps anti GAD et anti insuline chez un patient aux antécédents de diabète de type 1 et des anticorps pANCA chez une patiente avec un aspect histologique de vascularite urticarienne à la biopsie cutanée.

Même si la présence de signes cliniques associés à type d'arthralgies ou d'œdème articulaire pouvait faire suspecter une atteinte auto-immune systémique, aucune preuve immunologique n'étayait ce diagnostic. Les deux autres biopsies cutanées avec un aspect de vascularite leucocytoclasique n'avaient pas d'autre traduction clinique ou biologique (absence d'anomalie du complément, en particulier). Plusieurs auteurs évoquent un spectre variable des manifestations en cas de vascularite urticarienne, allant d'une atteinte cutanée isolée à une forme systémique grave, associée souvent à une hypocomplémentémie (119) (120).

Un bilan immunologique exhaustif, en dehors d'une orientation clinique spécifique, ne nous semble pas indiqué, en cas de positivité des anticorps antinucléaires.

## 6. Urticaire auto-immune

Dans notre série 34,3% des 32 patients testés avaient un test au sérum autologue positif, ce qui rejoint les résultats de la littérature qui évaluent la positivité du test au sérum autologue dans des populations de patients avec urticaire chronique entre 30 et 60%(121)(7). Nous n'avons pas pu recueillir des données concernant le test d'activation des basophiles, l'examen in vitro de référence pour la mise en évidence d'anticorps antimastocyte (anti récepteur de l'IgE ou anti IgE), qui n'est pas réalisé en pratique clinique courante, mais qui reste le gold standard pour le diagnostic d'urticaire auto-immune. Les patients présentant un test au sérum autologue positif dans notre série sont considérés comme présentant une urticaire auto-immune, même si la corrélation entre les résultats du test au sérum autologue et le test d'activation des basophiles n'est pas parfaite. Le test au sérum autologue a surtout une très bonne valeur prédictive négative (21).

La notion d'une forme plus sévère d'urticaire en cas d'urticaire auto-immune est retrouvée dans la littérature(61)(122)(123). Nos résultats semblent confirmer cette constatation, puisque dans notre série plus de patients présentent une urticaire généralisée dans le groupe urticaire auto-immune par rapport aux autres patients et l'association d'un angio-œdème à l'urticaire est plus fréquente en cas de TSA positif, même si les différences sont minimes. En revanche, l'absence de différence entre le nombre de classes thérapeutiques utilisées pour contrôler l'urticaire et même une meilleure réponse aux antihistaminiques chez les patients avec TSA positif viennent contredire cette affirmation. La durée d'évolution de l'urticaire avant le premier bilan hospitalier est moindre en cas d'urticaire auto-immune. Ce résultat peut être interprété dans deux sens : soit le délai court par rapport à la première consultation dans un CHU s'explique par une urticaire plus agressive et plus difficile à contrôler, faisant le recours à un avis spécialisé indispensable

plus précocement, soit le délais avant la première consultation est une extrapolation, nous l'admettons, forcée, de la durée effective de l'urticaire, cas dans lequel l'urticaire auto-immune paraît moins sévère.

Les résultats discordants du test au sérum autologue et au plasma autologue chez les 11 patients avec test au sérum autologue positif peuvent paraître surprenants à une première lecture. Dans la littérature la majorité des études ont été réalisées avec du sérum autologue ; seulement quelques articles font référence aux résultats comparatifs obtenus avec sérum versus plasma autologue, concordants pour la majorité des patients, avec même une prévalence d'auto réactivité plus importante en cas de test intradérmique réalisé avec du plasma autologue (25) (28). Dans une étude multicentrique(28), la proportion de patients avec un test sérum autologue positif et un test au plasma autologue négatif variait de 0 à 14,3%, comparé aux 100% dans notre série. La seule différence de méthodologie que nous avons constatée, mais qui est fondamentale, est l'utilisation d'un anticoagulant différent (héparine dans notre étude, citrate dans les autres séries). On savait déjà depuis 1999 que le test au sérum autologue pouvait devenir négatif en ajoutant de l'héparine au sérum du patient (124).

Des études récentes(25,23) ont montré le rôle des facteurs de la coagulation, en particulier la thrombine, dans l'activation des mastocytes, soit directement par l'intermédiaire des récepteurs PAR (*proteinase activated receptors*), soit indirectement, par l'activation du système du complément et génération d'anaphylatoxines C5a et C3a. (125) Dans ce sens, nous rapportons le cas d'une patiente de notre cohorte qui a observée une amélioration de son urticaire après introduction d'un traitement par anticoagulants. En effet, l'héparine agit en stimulant l'activité inhibitrice de l'antithrombine III sur la thrombine ; une explication potentielle de la négativité des tests au plasma autologue dans notre série est la consommation rapide de thrombine, qui a été proposée comme facteur histamino-libérateur. Ceci n'explique pas, en revanche, l'absence d'action des anticorps anti mastocytaires, dont la présence a été prouvée, en principe, par le test au sérum autologue positif.

La réalisation et la lecture du TSA par différents médecins apportent un biais dans l'interprétation des résultats, compte tenu de la variabilité interindividuelle dans la technique d'injection et le seuil réduit de positivité de seulement 1,5 mm. En effet, la technique de réalisation du test est importante, Asero et Tedeschi ayant rapporté des résultats très discordants selon que le test était réalisé par injection intradérmique (résultats positifs) ou seulement par ponction superficielle à type de prick test (résultats négatifs) (126). De plus, la présence d'un dermographisme associé chez deux des patients avec TSA positif peut être un facteur confondant dans l'interprétation des résultats, déjà rapporté par d'autres auteurs comme tel, mais d'importance mineure dans notre série, puisque dans le groupe avec TSA négatif, cinq des patients présentaient un dermographisme.

La positivité des anticorps antithyroïdiens est plus souvent associée à un test au sérum autologue positif dans notre population, même si pas de façon statistiquement significative. Ceci va dans le sens des résultats des études antérieures(60)(76)(127)(128). D'autres études, en revanche, ne retrouvent pas de différence de prévalence des anticorps antithyroïdiens entre les patients avec un TSA positif et ceux avec un TSA négatif (61)(63)(53).

Nos résultats sont en faveur d'une corrélation entre TSA positif et présence d'anticorps anti-nucléaires, contrairement à ce qui a été constaté par Najib (66).

## 7. Traitement

Les antihistaminiques ont été la première ligne thérapeutique utilisée dans notre cohorte, comme recommandé, plus souvent efficaces en l'absence d'anticorps antithyroïdiens. Les patients du groupe  $Ac^+$  ont plus souvent un traitement par corticoïdes par rapport aux patients du groupe  $Ac^-$ .

La moyenne du nombre de classes différentes utilisées pour le contrôle de l'urticaire est moindre chez nos patients ( $1,5 \pm 0,8$  classes thérapeutiques) par rapport à d'autres études (2,6 classes différentes dans l'étude de Najib) (66). L'urticaire associée à une auto-immunité thyroïdienne semble plus difficile à contrôler, nécessitant le recours à plusieurs classes de médicaments, résultats non retrouvés dans le groupe avec TSA positif. Cette discordance apparente peut être due à nos effectifs réduits de patients qui ont bénéficié d'un test au sérum autologue.

Le recours aux immunosuppresseurs est suggéré en quatrième ligne dans le consensus européen sur la prise en charge de l'urticaire, après échec des anti-leucotriènes. Les substances proposées sont soit la ciclosporine, soit la dapsonne, ou, en dernier recours, l'omalizumab, anticorps monoclonal anti IgE, qui trouverait toute sa place en cas d'urticaire d'étiologie auto-immune. Il n'y a pas de recommandation par rapport au traitement immunosuppresseur dans le consensus français. Dans notre série aucun patient n'était traité par immunosuppresseurs à visée anti-urticarienne.

# Effets du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique-à propos de 13 cas

# I. Objectifs

---

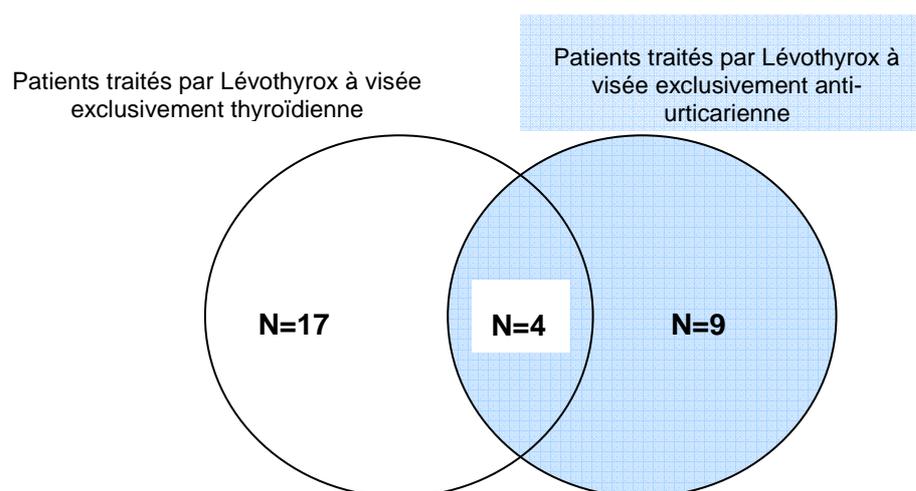
L'objectif de cette seconde étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par lévothyroxine chez des patients présentant une urticaire chronique associée à des anticorps antithyroïdiens, partiellement ou pas contrôlés par antihistaminique seul ou en association à un médicament de deuxième intention.

## II. Patients et méthodes

---

Il s'agit d'une étude rétrospective qui porte sur 13 patients atteints d'urticaire chronique suivis dans le Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie du CHU de Nancy, présentant des anticorps antithyroïdiens. Ces patients ont été traités par lévothyroxine à visée anti-urticarienne en deuxième, voire troisième intention, indépendamment du statut fonctionnel thyroïdien.

Les dossiers analysés ont été identifiés par recherche des mots-clés « lévothyroxine », « Lévothyrox » « urticaire », « angio-œdème » dans les courriers, archivés en format électronique, concernant des patients ayant consulté entre 2000 et 2011 dans le service. Un total de 30 dossiers ont été retenus ; chez 17 patients le traitement par Lévothyroxine était indiqué exclusivement pour une pathologie thyroïdienne, soit antérieure, soit concomitante, soit postérieure au bilan hospitalier de l'urticaire ; chez 13 patients l'indication du traitement par lévothyroxine était une urticaire réfractaire au traitement de première intention, chez des patients avec des stigmates d'auto-immunité thyroïdienne, eu- ou hypothyroïdiens (figure 16).



**Figure 16.** Répartition des patients traités par lévothyroxine à visée anti-urticarienne

Le recueil des paramètres a été réalisé de façon rétrospective, selon la fiche présentée dans le chapitre précédent, section II.2 et détaillée en annexe (annexe 3). Les techniques de dosage de différents paramètres biologiques sont celles présentées dans la première étude, chapitre II.3.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel StatView version 5.0. Les variables quantitatives, continues, ont été décrites par la moyenne  $\pm$ déviatiion standard et par la médiane et les valeurs extrêmes en cas de variable de distribution asymétrique. Pour les variables qualitatives, les résultats sont exprimés en valeurs absolues et pourcentages. Compte tenu du faible effectif de patients étudié, aucun test statistique n'a été appliqué pour comparer les résultats.

### III. Résultats

---

#### 1. Paramètres démographiques

Le tableau 17 présente les caractéristiques démographiques, au moment de la prise en charge hospitalière de l'urticaire, du groupe traité par lévothyroxine à visée anti-urticarienne. A noter le cas particulier d'une patiente qui présentait une urticaire chronique évoluant depuis l'âge de 21 ans, prise en charge dans le service à l'âge de 72 ans.

	<b>Femmes</b>	<b>Hommes</b>	<b>Total</b>
<b>Patients N (%)</b>	11 (84,6)	2 (15,3)	13
<b>Age (ans)</b>			
<b>m± SD</b>	41,4±25,8	40,5±10,6	41,3 ±23,7
<b>min-max</b>	15-82	33-48	15-82
<b>médiane</b>	26	40,5	33
<b>Durée de l'urticaire avant bilan hospitalier (mois)</b>			
<b>m± SD</b>	92,18,±184,8	21,5±26,1	81,3±170,9
<b>min-max</b>	2-613	3-40	2-613
<b>médiane</b>	6	21,5	6

**Tableau 17.** Caractéristiques démographiques initiales des patients traités par lévothyroxine à visée anti-urticarienne

Les 9 patients traités par Lévothyroxine dans une indication exclusivement anti-urticarienne sont 8 femmes et un homme (sex ratio hommes/femmes 0,12), âgés en moyenne de 44,2±24,6 ans, médiane 33 ans (16ans-82ans), présentant une urticaire qui évoluait en moyenne depuis 91,55±197 mois (médiane 24 mois).

## 2. Présentation clinique

Sept des 13 patients traités par Lévothyroxine à visée anti-urticarienne (53,8%) présentaient exclusivement une urticaire, chez 5 patients (38,4%) s'y associait un angio-œdème et un des patients (7,7%) était suivi pour un angio-œdème isolé.

Chez les 13 patients il s'agissait d'une urticaire chronique, avec des poussées quotidiennes chez 4 patients, 4 fois par semaine chez un patient, une fois par semaine chez un autre patient ; pour les autres 7 patients la fréquence des poussées n'était pas renseignée dans les dossiers.

Trois patients présentaient un dermographisme associé.

Trois des 13 patients (23%) avaient un test au sérum autologue positif, en faveur d'une urticaire chronique auto-immune, un patient avec hypothyroïdie sur thyroïdite de Hashimoto et deux patients avec une fonction thyroïdienne normale, mais avec des anticorps anti thyroïdiens positifs. Aucun de ces patients n'avait d'antécédents personnels auto-immuns par ailleurs, mais un des sujets présentait des antécédents familiaux de lupus et de pathologie thyroïdienne auto-immune.

Chez les dix autres patients (76,9%) aucune cause n'a pu être identifiée pour expliquer l'urticaire.

## 3. Profil biologique et autres explorations

Le bilan biologique standard recommandé dans le bilan initial d'une urticaire sans cause évidente, en dehors des anticorps antithyroïdiens (NFS, VS, CRP) était sans particularités chez tous les patients, en dehors d'un minime syndrome inflammatoire chez deux patients.

Les dosages des fractions du complément (C3, C4, activité CH50), réalisées chez 6 patients, étaient normaux, comme le dosage des IgE, réalisé chez 4 patients.

En revanche, 4 des 9 patients qui ont bénéficié d'un dosage des anticorps antinucléaires, présentaient des titres élevés, 1/256 chez 3 patients et 1/512 chez un patient.

Les biopsies cutanées, réalisées chez trois patients, étaient normales.

Un des 8 patients avait des tests cutanés positifs, dans un contexte d'antécédents personnels de rhinite et conjonctivite saisonnière. Néanmoins, aucune cause allergologique n'a pu être identifiée pour l'urticaire.

## 4. Statut thyroïdien

Quatre des 13 patients traités par Lévothyroxine à visée anti-urticarienne présentent initialement une hypothyroïdie, les 9 autres sont euthyroïdiens.

Le profil des anticorps antithyroïdiens est présenté dans le tableau 18. Chez 9 patients les deux types d'anticorps, anti-TPO et anti-Tg, ont été dosés, tandis que chez 4 patients seuls les anticorps anti-TPO ont été recherchés. A noter que le patient avec anticorps anti-TPO négatifs, sans recherche d'anticorps anti-Tg réalisée, présentait des anticorps anti colloïde et anti cytoplasme de thyrocyte. Chez un autre patient, ne présentant aucun anticorps antithyroïdien, la lévothyroxine a été débutée en raison d'une urticaire réfractaire à tout traitement, après plusieurs contrôles de TSH supérieures à 2,5 mUI/l, après avis endocrinologique. Les anticorps anti récepteur de la TSH, dosés chez 2 patients, étaient négatifs.

Ac anti TPO	Ac anti Tg	N (%)
+	+	6 (46,15)
+	-	2 (15,38)
+	x	3 (23)
-	-	1 (7,7)
-	x	1 (7,7)

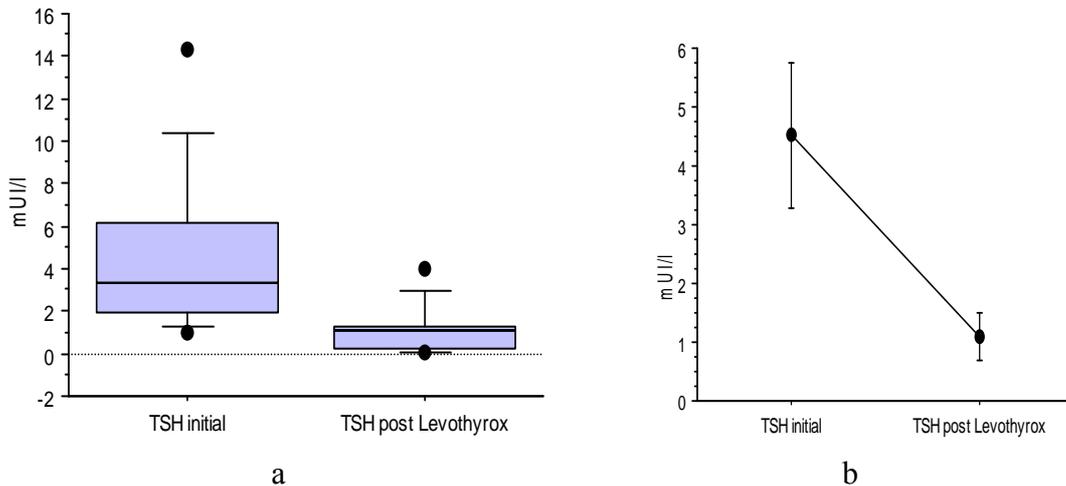
**Tableau 18.** Profil initial des anticorps antithyroïdiens dans la population des patients traités par Lévothyroxine à visée anti-urticarienne

(+ : anticorps présents ; - : anticorps absents ; x : anticorps non dosés)

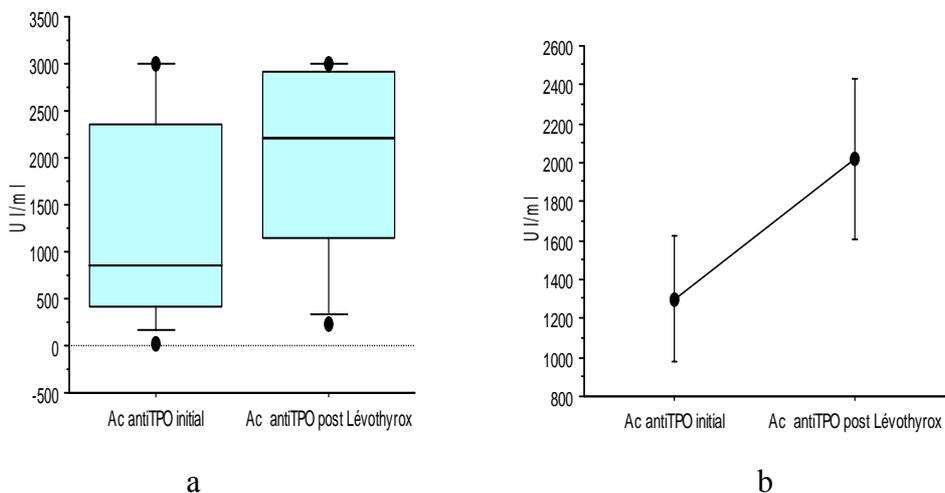
Les index thyroïdiens de base (TSH, T4libre, T3 libre), les taux d'anticorps antithyroïdiens de base, la dose de lévothyroxine et l'évolution de la TSH et du taux d'anticorps anti-TPO après traitement par lévothyroxine sont présentés dans le tableau 19 pour l'ensemble de la population et par sous groupes de patients initialement hypo-, respectivement euthyroïdiens.

Les figures 17 et 18 représentent l'évolution du taux de TSH, respectivement du taux d'anticorps anti-TPO après traitement par lévothyroxine, par centiles (a) et en moyenne  $\pm$  DS (b) dans l'ensemble de la population.

A noter qu'une hyperthyroïdie biologique, avec une TSH en dessous de la valeur basse de la normale, qui correspond à 0,17 mUI/l pour la trousse de dosage utilisée, a été induite chez seulement deux des 13 patients.



**Figure 17.** Evolution du taux de TSH après traitement par lévothyroxine (a-exprimé en percentiles ; b- exprimé en moyenne  $\pm$ déviatiion standard)



**Figure 18.** Evolution du taux d'anticorps anti-TPO après traitement par lévothyroxine (a-exprimé en percentiles ; b- exprimé en moyenne  $\pm$ déviatiion standard)

Une échographie thyroïdienne a été réalisée chez 9 des 13 patients, avec des caractéristiques en faveur d'une thyroïdite de Hashimoto chez 6 des patients (parenchyme hétérogène, hypoéchogène), tous présentant des anticorps antithyroïdiens, mais seulement deux ayant une hypothyroïdie associée. Un goitre était constaté chez deux patients, le volume thyroïdien étant normal chez les 4 autres patients ; aucune atrophie thyroïdienne n'était décrite.

<b>Paramètre m±sd (min-max)</b>	<b>Patients hypothyroïdiens N=4</b>	<b>Patients euthyroïdiens N=9</b>	<b>Tous N=13</b>
<b>TSH initiale (mUI/l)</b>	7,9±4,3 (4,8-14,3) N=4	2,3±1 (0,9-3,8) N=6	4,5±3,9 (0,9-14,3) N=10
<b>T4libre initiale (pmol/l)</b>	10,4 N=1	17,1±3,4 (12,7-21,2) N=4	15,8±4,2 (10,4-21,2) N=5
<b>T3libre initiale (pmol/l)</b>	nd	nd	nd
<b>Ac antiTPO initial (UI/ml)</b>	1662,5±1546,5 (225-3000) N=4	1118±911,4 (18-2380) N=8	1299±1119 (18-3000) N=12
<b>Ac anti Tg initial (UI/ml)</b>	134,9±125,9 (45,9-224) N=2	1014±927 (160-2175) N=4	720,9±851,4 (45,9-2175) N=6
<b>TRAK (UI/l)</b>	nd	<0,1 N=2	<0,1 N=2
<b>Dose lévothyroxine (µg/j)</b>	62,5±32,2 (25-100) N=4	59,7±23,2 (25-87,5) N=9	60,5±25 (25-100) N=13
<b>TSH post lévothyroxine (mUI/l)</b>	2,04±2,8 (0,05-4,04) N=2	0,8±0,5 (0,15-1,38) N=7	1,1±1,2 (0,05-4,04) N=9
<b>Ac anti TPO post lévothyroxine (UI/ml)</b>	> 3000 N=1	1848±1096 (222-3000) N=6	2014±1091 (222-3000) N=7

**Tableau 19.** Paramètres thyroïdiens de base et leur évolution après traitement par lévothyroxine à visée antiurticarienne (nd : non dosé)

## 5. Indications et efficacité du traitement par lévothyroxine

Tous les patients ont été traités en première intention par un antihistaminique, dont l'efficacité a été partielle dans 6 cas et absente dans 5 cas. Chez 2 autres patients le traitement par lévothyroxine a été débuté, chez un patient, en raison d'une hypothyroïdie franche et chez le second patient en raison des taux élevés d'anticorps anti-TPO, en plus d'un antihistaminique et d'un anti-leucotriènes.

Deux des 13 patients ont suivi un traitement par anti-leucotriènes et un autre patient un traitement par corticoïdes.

Après introduction de la lévothyroxine, l'urticaire est améliorée chez 8 des 13 patients, soit dans 61,5% des cas. Dans trois cas, le Lévothyroxine a été inefficace. Deux patients ont été perdus de vue. A noter que l'évaluation de l'évolution de l'urticaire après introduction de la lévothyroxine est basée sur une appréciation subjective de la part des patients ou des médecins qui ont revu le patient à des intervalles variables par rapport à l'introduction du *Lévothyrox*®.

L'amélioration de l'urticaire est enregistrée chez des patients ayant reçu des doses quotidiennes de lévothyroxine de 76,5 µg (entre 50 et 100 µg par jour), significativement plus élevées par rapport à 25 µg par jour, dose utilisée chez les patients n'ayant pas eu de bénéfice après introduction du traitement par lévothyroxine.

La cinétique des anticorps anti-TPO a pu être suivie chez 4 (50%) des patients pour lesquels on constate une amélioration de l'urticaire : le taux d'anticorps anti-TPO augmente chez 3 d'entre eux et il diminue chez un des patients (figure 19).

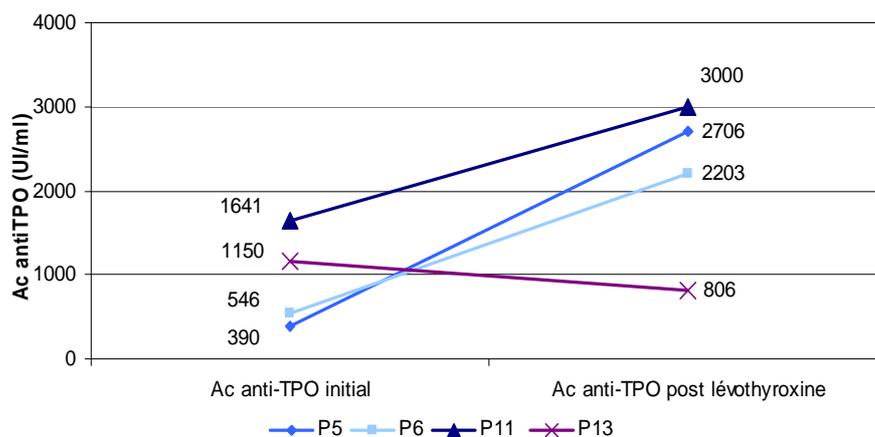
Concernant les patients chez lesquels la lévothyroxine a été inefficace, le taux d'anticorps diminue chez l'un d'entre eux et il augmente chez le second.

Nous ne disposons pas des dosages des anticorps anti-Tg après traitement par lévothyroxine

Deux des trois patients qui présentaient une urticaire chronique auto-immune ont constaté une amélioration de leur urticaire après traitement par lévothyroxine, le troisième patient a été perdu de vue. Chez les patients dont l'urticaire s'améliore après traitement par lévothyroxine, le test au sérum autologue était positif chez deux patients et négatif chez deux autres. Trois des ces patients (5 patients explorés au total) avaient des titres élevés d'anticorps antinucléaires.

Patient	Sexe	Age	Durée urticair (mois)	TSH initiale	T4I initiale	T3I initiale	Ac anti- TPO initial	Ac anti- Tg initial	TRAK initial	Dose lévothyroxine	TSH final	Ac anti- TPO finale	Efficacité lévothyroxine
1	F	61	222	6,11	10,4	nd	425 (+)	<100 (-)	nd	25	4,04	>3000	non
2	M	48	3	6,51	nd	nd	225 (+)	45,9 (+)	nd	100	nd	nd	oui
3	F	15	3	4,87	nd	nd	>3000 (+)	nd	nd	75	0,05	nd	oui
4	F	15	5	14,33	nd	nd	>3000 (+)	224 (+)	nd	50	nd	nd	nd
5	F	60	6	3,87	nd	nd	390 (+)	384 (+)	nd	87,5	1,07	2706	oui
6	F	72	613	1,54	17,7	nd	546 (+)	<100 (-)	nd	50	1,26	2203	oui
7	F	26	84	1,93	nd	nd	2380 (+)	160 (+)	<0,1	25	1,38	2165	nd
8	F	23	48	2,81	21,2	nd	nd (-)	nd (-)	nd	50	nd	nd	nd
9	F	16	4	nd	nd	nd	488 (+)	nd	nd	25	nd	222	non
10	F	24	2	2,24	12,7	nd	2336 (+)	1337 (+)	nd	75	0,55	nd	oui
11	M	33	40	nd	nd	nd	1641 (+)	2175 (+)	nd	75	0,15	>3000	oui
12	F	62	3	0,99	17,1	nd	18 (-)	nd	<0,1	75	0,26	nd	oui
13	F	82	24	nd	nd	nd	1150 (+)	nd	nd	75	1,17	806	oui

**Tableau 20.** Patients traitées par lévothyroxine à visée anti-urticarienne-évolution des paramètres thyroïdiens et efficacité thérapeutique  
(nd : information non disponible), + :présent ; - : absent)



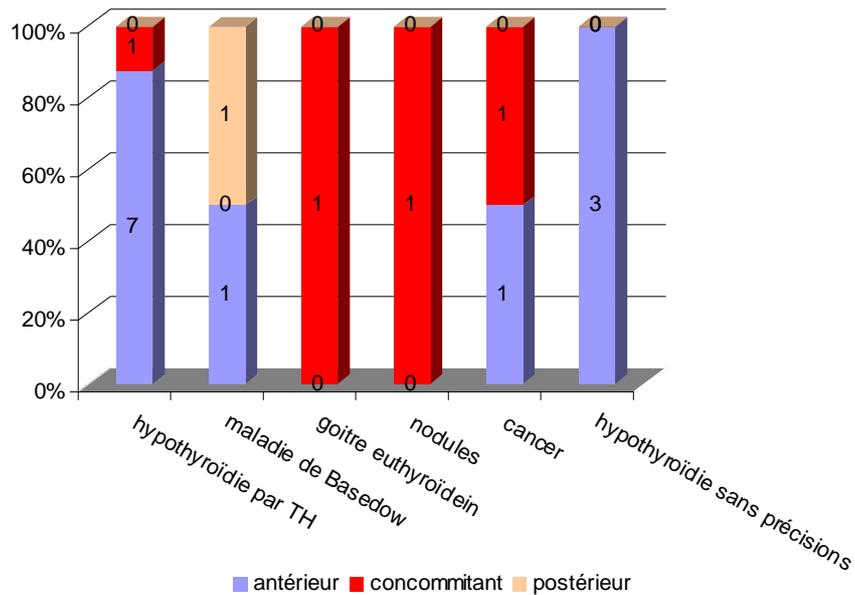
**Figure 19.** Evolution des anticorps anti-TPO chez quatre patients ayant présenté une amélioration de l'urticaire après lévothyroxine

Quatre des 13 patients traités par Lévothyroxine ont bénéficié d'une consultation unique d'endocrinologie dans le Service d'Endocrinologie du CHU de Nancy, auprès de quatre médecins différents.

## 6. Efficacité du traitement par lévothyroxine sur l'urticaire chez des patients dont l'indication de la lévothyroxine était exclusivement thyroïdienne

Dix-sept patients, toutes des femmes, (âge moyen  $49,1 \pm 15$  ans, médiane 53 ans, minimum 20 ans, maximum 70 ans, durée moyenne d'évolution de l'urticaire avant prise en charge dans le service de  $36,4 \pm 52,7$  mois, minimum moins d'un mois, maximum 185 mois, médiane 16 mois) recevaient un traitement par lévothyroxine exclusivement pour une pathologie thyroïdienne.

La chronologie de découverte de la pathologie thyroïdienne par rapport à l'installation de l'urticaire, ainsi que les différents indications du traitement par lévothyroxine chez ces 17 patients sont présentées dans la figure 20.



**Figure 20.** Répartition des pathologies thyroïdiennes et de leur chronologie par rapport au diagnostic d'urticaire dans le groupe des patients traités par lévothyroxine exclusivement pour une pathologie thyroïdienne

La pathologie thyroïdienne a été décelée en même temps que l'urticaire chez 4 patientes (un cas d'hypothyroïdie sur thyroïdite de Hashimoto, une thyroïde nodulaire, un goitre euthyroïdien et un goitre nodulaire opéré qui s'est avéré être un cancer papillaire thyroïdien) et après le diagnostic d'urticaire chez une patiente (une maladie de Basedow). Quatre de ces patientes avaient des anticorps antithyroïdiens positifs. Toutes les 5 patientes dont l'atteinte thyroïdienne a été diagnostiquée en même temps ou après l'apparition de l'urticaire ont reçu un traitement antihistaminique anti-urticarien, efficace chez 2 patientes, partiellement efficace chez une autre patiente et inefficace chez 2 autres patientes. L'introduction du traitement par lévothyroxine a amélioré l'urticaire chez la patiente avec hypothyroïdie sur thyroïdite de Hashimoto et n'a pas influencé la présentation clinique chez les 4 autres patientes.

## IV. Discussion

---

Après la validation de l'association entre urticaire et auto-immunité thyroïdienne par plusieurs publications avec des résultats significatifs, la question du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire s'est posée naturellement, dans la quête d'un potentiel traitement étiologique de l'urticaire pour les patients avec urticaire chronique présentant des anticorps antithyroïdiens et avec une efficacité faible d'un traitement symptomatique par antihistaminiques.

Le mécanisme invoqué était une freination de la TSH par la lévothyroxine, ce qui diminuerait la stimulation chronique de la glande thyroïde et par conséquent l'inflammation thyroïdienne(129). Ceci se traduit par une moindre libération d'antigènes thyroïdiens et donc un amortissement du processus auto-immun.

Dans notre série le traitement par lévothyroxine est efficace chez la majorité des patients (8/13 patients, 61,5%). La plupart des études déjà publiées sont en faveur d'une efficacité du traitement par lévothyroxine.

Gaig *et al.* (53) rapportent en 2000 une nette amélioration de l'urticaire chez 15 des 18 patients avec urticaire chronique et anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg euthyroïdiens ou hypothyroïdiens. Deux patients ont été améliorés partiellement et chez un patient le traitement par lévothyroxine a été inefficace sur les manifestations urticariennes. Ces résultats sont observés le plus souvent au cours du 2<sup>ème</sup> mois de traitement avec des doses de lévothyroxine de 50 à 200 µg/j. Le traitement par lévothyroxine n'a pas influencé le taux d'anticorps antithyroïdiens dans cette étude.

Dans l'étude de Délevaux *et al.*(104), 3 patients en euthyroïdie et 2 patients hypothyroïdiens, les 5 présentant des anticorps anti-thyroïdiens et une urticaire chronique ont suivi un traitement par lévothyroxine. Une amélioration de l'urticaire a été constatée chez les 2 patients avec hypothyroïdie et chez un seul patient avec fonction thyroïdienne normale. L'évolution des anticorps après traitement par lévothyroxine n'a pas été surveillée.

En 2005, Aversano *et al.* (85) publient une série de 20 patients, toutes des femmes, hypo- et euthyroïdiennes ; le traitement par la lévothyroxine a été efficace chez 16 patientes (8 avec hypothyroïdie initiale, 8 en euthyroïdie initialement), soit 80% de la population étudiée, après 12 semaines de traitement. Chez 14 de ces patientes l'amélioration clinique s'accompagnait d'une diminution du taux d'anticorps

antithyroïdiens, tandis que chez 2 patientes les anticorps antithyroïdiens persistaient à des taux élevés malgré l'effet favorable sur l'urticaire. Chez les 4 patientes peu améliorées par la lévothyroxine, les anticorps antithyroïdiens restaient également augmentés. On concluait, donc, dans cette étude, qu'il existait une corrélation entre l'amélioration des symptômes cutanées et l'évolution du taux d'anticorps antithyroïdiens sous traitement par lévothyroxine.

En revanche, l'étude de Kiyici *et al.* (105), la plus récente et la seule à avoir tenté une comparaison de l'efficacité de la lévothyroxine par rapport à un groupe témoin, retrouve des résultats opposés. Quinze patients avec urticaire chronique et anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg positifs et fonction thyroïdienne normale ont été randomisés entre deux groupes: 8 patients dans le groupe « suppression » ont reçu de la lévothyroxine (entre 100 et 225 µg/j) en complément d'un traitement par desloratadine et 7 patients ont reçu un traitement par desloratadine seule, dans le groupe « contrôle ». Une amélioration clinique par rapport au début du traitement était notée dans les deux groupes : après 12 semaines de traitement par desloratadine dans le groupe « contrôle » et respectivement après 12 semaine de traitement par l'association desloratadine –lévothyroxine et l'obtention d'une TSH <0,5 mUI/l dans le groupe « suppression ». Néanmoins, si l'amélioration était significative entre l'état initial et à 12 semaines, il n'y avait pas de différence notable entre les deux groupes à la fin du traitement. De plus, les taux d'anticorps n'ont pas varié entre le début et la fin du traitement par lévothyroxine d'une part et entre les deux groupes d'autre part.

Kandeel *et al.* (106) avaient rapportés des résultats dans le même sens plusieurs années auparavant, avec seulement une minorité de patients améliorés par la lévothyroxine (3 des 14 patients avec anticorps positifs et hypothyroïdie et aucun des 3 patients avec anticorps positifs et fonction thyroïdienne normale).

En raison du nombre réduit de patients dans notre série, comme dans les autres séries de la littérature, une évaluation statistique pertinente ne peut pas être réalisée, en particulier une analyse de type régression logistique à la recherche de facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement par lévothyroxine en cas d'urticaire. Néanmoins, certaines tendances peuvent être discutées.

Dans notre série il ne semble par y avoir de relation entre la cinétique des anticorps anti-TPO et l'évolution de l'urticaire, mais ces résultats sont difficilement interprétables en raison du peu de données disponibles.

Compte tenu de l'effectif réduit de notre série, l'évaluation de la relation entre le degré de freinage thyroïdienne induit par la lévothyroxine et l'évolution clinique de l'urticaire est difficilement interprétable. Néanmoins, nous avons constaté qu'une

posologie minimale de 50 µg par jour de lévothyroxine est nécessaire pour améliorer l'urticaire.

Le taux de réponse au traitement par lévothyroxine est très optimiste dans notre série. Cependant, les mêmes réserves que dans la majorité des études déjà publiées peuvent nous être reprochées : nombre limité de patients traités, l'absence de groupe contrôle. En effet, en l'absence de groupe témoin, l'effet placebo ne peut pas être quantifié (105). De plus, des améliorations spontanées de l'urticaire ont déjà été décrites (47% de rémissions spontanées dans une série de 220 adultes avec urticaire chronique suivis pendant un an) (130). L'absence de standardisation de l'évaluation de l'efficacité (intervalle variable par rapport au début du traitement par lévothyroxine) et surtout l'appréciation subjective de cette amélioration, en l'absence de l'utilisation systématique d'un score clinique semi-quantitatif, avec un éventuel biais de mémorisation constituent des limites supplémentaires dans l'interprétation de nos résultats.

Un tel score d'activité clinique existe et il a été validé (131). Le consensus européen sur la prise en charge de l'urticaire(13) a proposé son utilisation en pratique clinique courante, puisqu'il est facile à utiliser par les médecins, mais aussi par les patients (tableau 21). Une auto-évaluation par le patient, au moins quatre jours consécutifs, idéalement une semaine entière, est conseillée, afin de s'affranchir dans l'interprétation des résultats (activité de la maladie, efficacité thérapeutique) de la variabilité de la symptomatologie.

<b>Score</b>	<b>Papule œdémateuses</b>	<b>Prurit</b>
0	Aucune	aucun
1	Légère (<20 papules œdémateuses /24h)	Léger (présent, mais sans gêne)
2	Modérée (21-50 papules œdémateuses /24h)	Modéré (avec gêne, mais sans interférer avec les activités quotidiennes ou avec le sommeil)
3	Intense (> 50 papules œdémateuses /24h)	Intense (prurit sévère, interférant avec les activités quotidiennes ou avec le sommeil)

**Tableau 21.** Score de sévérité de l'urticaire chronique, d'après (13) (score entre 0 et 6)

## Conclusion

Notre étude confirme l'association urticaire-auto-immunité thyroïdienne. Les anticorps anti-TPO et anti-Tg étaient présents chez un tiers des nos patients.

Une évaluation des anticorps antithyroïdiens nous paraît donc licite lors du bilan étiologique de l'urticaire chronique ou récidivante. Pour dépister l'auto-immunité thyroïdienne, nous proposons en première intention le dosage des anticorps anti-TPO, suivi du dosage des anticorps anti-Tg. Le dosage des anticorps anti récepteurs de la TSH chez un patient euthyroïdien ne nous semble pas indiqué. Ce dépistage est d'autant plus intéressant dans le sexe féminin, en raison de la fréquence accrue de l'auto-immunité chez les femmes et des éventuelles implications de la positivité des auto-anticorps antithyroïdiens, en particulier sur la fertilité. Le dosage de la TSH devrait être proposé seulement après documentation d'une auto-immunité thyroïdienne.

Notre étude a comme avantage le recueil d'un nombre important de paramètres dans une population de patients présentant une association urticaire et auto-immunité thyroïdienne de taille moyenne, mais plus importante par rapport aux autres séries françaises.

Les patients présentant une urticaire avec anticorps antithyroïdiens positifs ont souvent d'autres manifestations dysimmunitaires cliniques (plus d'antécédents familiaux et personnels de pathologies auto-immunes) ou biologiques (présence d'anticorps anti-nucléaires).

Les seules particularités cliniques des urticaires associées à une auto-immunité thyroïdienne constatées dans notre étude sont la prédominance du sexe féminin, une fréquence moindre des poussées en cas d'urticaire chronique et une tendance à présenter plus d'éruptions au niveau du cou et du visage. Sur le plan biologique, seule la prévalence accrue d'anticorps antinucléaires et d'une dysthyroïdie ont été notées.

Le traitement par lévothyroxine semble efficace en cas d'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs et peut être proposé même en cas d'euthyroïdie.

Néanmoins, compte tenu du manque d'exhaustivité dans le recueil des données dans cette étude rétrospective, nos constatations ne peuvent pas être extrapolées. Seules des études sur des séries plus larges avec des groupes témoin permettraient de conclure de façon formelle quant au profil particulier de l'urticaire et à l'efficacité de la lévothyroxine dans des populations particulières de patients avec urticaire chronique associée à une auto-immunité thyroïdienne.

Notre travail se veut un état des lieux initial de cette association maintenant bien connue dans les milieux dermato-allergologiques à laquelle les endocrinologues seront de plus en plus confrontés. Nous proposerions volontiers qu'il constitue le point de départ d'une étude prospective, dont le design impliquera de façon systématique le recours à un endocrinologue sensibilisé à cette problématique, tant dans la gestion du bilan initial, que dans le suivi d'un traitement par lévothyroxine. Des améliorations peuvent être apportées à notre fiche de recueil des données, on y incluant des informations concernant la consommation tabagique et le statut hormonal des femmes. Une analyse complémentaire de la prévalence de l'urticaire dans une population de patients porteurs de pathologie thyroïdienne auto-immune et dans une population de patients avec maladies thyroïdiennes non auto-immunes nous semble indiquée pour une analyse plus fidèle des relations étiopathogéniques qui interviennent dans l'association auto-immunité thyroïdienne et urticaire.

Si classiquement l'urticaire était considérée comme une pathologie éminemment allergique, actuellement l'implication des auto-anticorps dans sa pathogénie l'a transformée dans un sujet frontière, au carrefour de la dermatologie, de la médecine interne et de l'endocrinologie.

# Bibliographie

1. Kanny G. Item 114-Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et chez l'adulte Urticairé, dermatites atopiques et de contact dans Blétry O, Kahn J-E, Somogyi A. Immunopathologie, réaction inflammatoire. Elsevier Masson; 2005. 414 p.
2. Morand J, Lightburn E. Urticaires. *Encycl Méd Chir*. 2000; Dermatologie (98-480-A-10):24p.
3. Collège des enseignants en dermatologie de France. Item 114-Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte: urticaire. *Ann Dermatol Vénéreol*. 2008 Nov;135(11, Supplement):F71-9.
4. French Society of Dermatology. National Agency for Health Accreditation and Evaluation. Management of chronic urticaria. Recommendations (short text). *Ann Dermatol Venereol*. 2003 May;130 Spec No 1:1S174-81.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001 Sep;56(9):813-24.
6. Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Oct;33(1-2):134-43.
7. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br. J. Dermatol*. 1997 Feb;136(2):197-201.
8. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):317-30.
9. Berard F. Physiopathologie de l'urticaire. dans: Urticaire chronique. John Libbey Eurotext; 2004.
10. Nosbaum A, Augéy F, Nicolas J-F, Bérard F. Pathophysiology of urticaria and therapeutic approaches. *Rev Med Interne*. 2010 Jun;31 Suppl 1:S18-22.
11. Bérard F, Boulinguez S. Diagnostic and physiopathological innovations related to chronic urticaria. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 May;137(5 Suppl 1):24-7.
12. Nicolas J-F. Au-delà de l'histamine, la physiopathologie de l'urticaire. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Apr;136(Supplement 1):S1-18.
13. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1417-26.
14. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy*. 2009 Jun;39(6):777-87.
15. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergol*. 1962;17:168-84.

16. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br. J. Dermatol.* 1986 May;114(5):583–90.
17. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.* 1993 Jun 3;328(22):1599–604.
18. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002 Sep;110(3):492–9.
19. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002 Jan;109(1):114–8.
20. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999 Jul;104(1):169–72.
21. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 2009 Sep;64(9):1256–68.
22. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Jan;21(1):35–9.
23. Wang F, Tang H, Xu J-H, Kang K-F. Activation of the blood coagulation cascade is involved in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 Apr;123(4):972–3; author reply 973–4.
24. Cugno M, Tedeschi A, Asero R, Meroni PL, Marzano AV. Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity.* 2010 Mar;43(2):189–94.
25. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006 May;117(5):1113–7.
26. Sajedi V, Movahedi M, Aghamohamadi A, Ghareguzlou M, Shafiei A, Soheili H, et al. Comparison between sensitivity of autologous skin serum test and autologous plasma skin test in patients with Chronic Idiopathic Urticaria for detection of antibody against IgE or IgE receptor (FcεRIα). *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011 Jun;10(2):111–7.
27. Yıldız H, Karabudak O, Doğan B, Harmanyeri Y. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *The British Journal of Dermatology* 2011 Sep 12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910697>

28. Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CEH, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 Mar;123(3):705–6.
29. Kocatürk E, Kavala M, Kural E, Sarigul S, Zındancı I. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. *Eur J Dermatol.* 2011 Jun;21(3):339–43.
30. Bossi F, Frossi B, Radillo O, Cugno M, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy* 2011 Sep 12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906078>
31. Miossec P. Pathologies auto-immunes Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Le Revue du Praticien.* 2004;54:2187–93.
32. Mayer A, Orgiazzi J. Auto-immunité et thyroïde. *Encycl Méd Chir.* 2000;Endocrinologie-Nutrition(10-002-G-10):13.
33. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol.* 1977 Dec;7(6):481–93.
34. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb 1;87(2):489–99.
35. Brix TH. A link between X chromosome inactivation pattern and subclinical autoimmune thyroid disease evidence from a twin study. Presented at 33rd Annual Meeting of the European Thyroid Association 2008, Thessaloniki, Greece.
36. Fortun-Dugré I. L'auto-immunité thyroïdienne: Actualités 2008 Les Échos de l'European Thyroid Association Thessalonique 2008 Forum Thyroïde.
37. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Feb;86(2):930–4.
38. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Feb;85(2):536–9.
39. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur. J. Endocrinol.* 2006 Jan;154(1):29–38.
40. Brix T. No link between X chromosome inactivation pattern and simple goitre in females-evidence from a twin study. Presented at 33rd Annual Meeting of the European Thyroid Association 2008, Thessaloniki, Greece.

41. Demers L, Spencer C. Laboratory Support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease 2002 ([www.nacb.org](http://www.nacb.org)).
42. Charrié A. Le point sur l'auto-immunité thyroïdienne, *Spectra Biologie* n° 143 • Janvier -Février 2005.
43. Rodien P, Madec AM, Ruf J, Rajas F, Bornet H, Carayon P, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996 Jul;81(7):2595–600.
44. d'Herbomez M. Quel bilan biologique et immunologique demander? dans *Tout ce que le généraliste doit savoir sur la thyroïde, Médecine clinique & endocrinologie, diabète*, hors -série mars 2009, 48-53.
45. Auto-anticorps antithyroïde  
[http://s353942754.onlinehome.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=616&Itemid=1461](http://s353942754.onlinehome.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=616&Itemid=1461)
46. Orgiazzi J. The spectrum of autoimmune thyroid diseases (AITD). *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Jun;150(4):294–300.
47. Klein M. Thyroïdites dans *Traité d'endocrinologie. Médecine-Sciences Flammarion*; 2007.
48. Tramalloni J MH. Dysthyroidies dans *Echographie de la thyroïde*, Masson; 2006, p.113-138.
49. Chapman EM, Maloof F. Bizarre clinical manifestations of hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1956 Jan 5;254 (1):1–5.
50. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1983 Aug;119(8):636–40.
51. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989 Jul;84(1):66–71.
52. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol.* 2006 Aug;16(4):402–5.
53. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000 Dec;10(6):342–5.
54. Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morvan C, Lambert D. Chronic urticaria and autoimmune thyroid diseases. *Ann Dermatol Venereol.* 1995;122(6-7):413–6.
55. Bagnasco M, Minciullo PL, Schiavo M, Saraceno G, Gangemi S, Benvenga S. Urticaria and Thyroid Autoimmunity. *Thyroid* 2011 Feb 16  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323598>

56. Atta AM, Rodrigues MZA, Sousa CP, Medeiros Júnior M, Sousa-Atta MLB. Autoantibody production in chronic idiopathic urticaria is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004 Jan;37(1):13–7.
57. Aamir IS, Tauheed S, Majid F, Atif A. Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010 Mar;20(3):158–61.
58. Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Sep;96(9):E1466–71.
59. Zauli D. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2001 Apr;22(2):93–5.
60. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003 Jul;112(1):218.
61. Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm. Venereol.* 2004;84(4):288–90.
62. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin. Immunol.* 2005 Mar;114(3):284–92.
63. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2005 Feb;60(2):256–8.
64. Fernandez Romero DS, Malbran A. Chronic urticaria with alterations of the thyroid function and thyroid peroxidase antibodies. *Medicina (B Aires).* 2005;65(3):231–4.
65. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J. Dermatol.* 2007 May;34(5):294–301.
66. Najib U. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009 Dec;103(6):496–501.
67. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, et al. Elevated serum total IgE--a potential marker for severe chronic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010;153(3):288–93.
68. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int. J. Dermatol.* 1997 Mar;36(3):187–90.
69. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11(1):16–20.

70. Lombardo G, Gangemi G. Associazione tra tireopatia autoimmune e ortica cronica idiopatica: considerazioni suggerite da una casistica personale. *It J Allergy Clin Immunol.* 2002(12):17–9.
71. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology (Basel).* 2004;208(2):98–103.
72. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy.* 2004 Aug;59(8):869–73.
73. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005 Apr;37(4):143–6.
74. Feibelmann TCM. Assessment of association between autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Oct;51(7):1077–83.
75. Gangemi S, Saitta S, Lombardo G, Patafi M, Benvenga S. Serum thyroid autoantibodies in patients with idiopathic either acute or chronic urticaria. *J. Endocrinol. Invest.* 2009 Feb;32(2):107–10.
76. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2005 Aug;153(2):331–5.
77. Vermeulen C, Mathelier-Fusade P, Rouquette A-M, Bayrou O, Pecquet C, Leynadier F. Chronic urticaria, thyroiditis and autologous serum test. *Ann Dermatol Venereol.* 2003 Dec;130(12 Pt 1):1115–8.
78. Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J. Dermatol.* 1999 Oct;26(10):653–7.
79. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F, Al-Muzairai I. Thyroid function, autoantibodies, and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol.* 2002 Dec;19(6):486–91.
80. Mozena JD, Tiñana A, Negri J, Steinke JW, Borish L. Lack of a role for cross-reacting anti-thyroid antibodies in chronic idiopathic urticaria. *J. Invest. Dermatol.* 2010 Jul;130(7):1860–5.
81. Tedeschi A, Lorini M, Asero R. Anti-thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001 Sep;108(3):467–8.
82. Concha LB, Chang CC, Szema AM, Dattwyler RJ, Carlson HE. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2004 Oct;25(5):293–6.
83. Altrichter S, Peter H-J, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE.* 2011;6(4):e14794.

84. Blanchin S, Estienne V, Durand-Gorde J-M, Carayon P, Ruf J. Complement activation by direct C4 binding to thyroperoxidase in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5422–9.
85. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticiello L, Laganá B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy*. 2005 Apr;60(4):489–93.
86. Luca F, Goichot B, Brue T. Les dys hormonémies des affections non thyroïdiennes. *Annales d'Endocrinologie*. 2010 Sep;71(Supplement 1):S13–24.
87. Csaba G, Kovács P, Pállinger E. Immunologically demonstrable hormones and hormone-like molecules in rat white blood cells and mast cells. *Cell Biol. Int*. 2004;28(6):487–90.
88. Csaba G, Kovács P, Pállinger E. In vitro effect of biogenic amines on the hormone content of immune cells of the peritoneal fluid and thymus. Is there a hormonal network inside the immune system? *Cell Biol. Int*. 2007 Mar;31(3):224–8.
89. Csaba G, Kovács P, Tóthfalusi L, Pállinger E. Prolonged effect of stress (water and food deprivation) at weaning or in adult age on the triiodothyronine and histamine content of immune cells. *Horm. Metab. Res*. 2005 Nov;37(11):711–5.
90. Csaba G, Kovács P, Pállinger E. Effect of the inhibition of triiodothyronine (T3) production by thiamazole on the T3 and serotonin content of immune cells. *Life Sci*. 2005 Mar 18;76(18):2043–52.
91. Csaba G, Pállinger E. Thyrotropic hormone (TSH) regulation of triiodothyronine (T(3)) concentration in immune cells. *Inflamm. Res*. 2009 Mar;58(3):151–4.
92. Siebler T, Robson H, Bromley M, Stevens DA, Shalet SM, Williams GR. Thyroid status affects number and localization of thyroid hormone receptor expressing mast cells in bone marrow. *Bone*. 2002 Jan;30(1):259–66.
93. Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AGA, Elnaidany NF. Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int. J. Dermatol*. 2009 May;48(5):464–9.
94. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, Spasiano A, Pedroni M, Milanese B, et al. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of Helicobacter pylori infection. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2004 Nov;61(5):650–2.
95. Akeno N, Blackard JT, Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J. Autoimmun*. 2008 Dec;31(4):339–44.
96. Artantaş S, Gül U, Kiliç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur. J. Intern. Med*. 2009 Mar;20(2):158–61.
97. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1427–43.

98. Sheikh J, Saini SS, Kulczycki A, Dreskin SC. A survey of allergists regarding the association of thyroid autoimmunity with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 May;123(5):1173–5.
99. Rumbly JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995 Dec;96(6 Pt 1):901–5.
100. Koh CK, Hew FL, Chiu CL. Treatment of chronic urticaria with thyroxine in an euthyroid patient with thyroglobulin and microsomal antibodies. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2000 Jul;29(4):528–30.
101. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc.* 2005 Oct;26(5):415–7.
102. Milchert M, Fliciński J, Ostanek L, Brzosko M. Chronic urticaria and mild arthritis associated with autoimmune thyroid disease: successful treatment with L-thyroxine. *Acta Derm. Venereol.* 2007;87(3):263–4.
103. Amoroso A, Garzia P, Pasquarelli C, Sportelli G, Afeltra A. Hashimoto's thyroiditis associated with urticaria and angio-oedema: disappearance of cutaneous and mucosal manifestations after thyroidectomy. *J. Clin. Pathol.* 1997 Mar;50(3):254–6.
104. Delèveaux I, André M, Tridon A, Aumaître O. Chronic urticaria and Hashimoto-Hashimoto's thyroiditis: report of 6 cases. *Rev Med Interne.* 2001 Mar;22(3):232–7.
105. Kiyici S, Gul OO, Baskan EB, Hacıoglu S, Budak F, Erturk E, et al. Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms and serum cytokine levels in euthyroid patients with chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010 Aug;35(6):603–7.
106. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J. Clin. Immunol.* 2001 Sep;21(5):335–47.
107. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999 Feb;40(2 Pt 1):229–32.
108. Dorshkind K, Horseman ND. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr. Rev.* 2000 Jun;21(3):292–312.
109. Kelley KW, Weigent DA, Kooijman R. Protein hormones and immunity. *Brain Behav. Immun.* 2007 May;21(4):384–92.
110. Botella-Carretero JJ, Prados A, Manzano L, Montero MT, Escribano L, Sancho J, et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur. J. Endocrinol.* 2005 Aug;153(2):223–30.

111. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Gioka T, Antonoglou C, Kotsiou S, et al. Post-thyroidectomy thyroxine replacement dose in patients with or without compensated heart failure: the role of cytokines. *Cytokine*. 2008 Feb;41(2):121–6.
112. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003 Feb;111(2 Suppl):S460–75.
113. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin. Exp. Allergy*. 2007 May;37(5):631–50.
114. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008 Nov;199(5):484.e1–4.
115. Marchandise X, Beron-Nghi A. Evaluation scintigraphique-Indications dans: Les maladies de la thyroïde, ouvrage coordonné par Jean-Louis Wemeau. Elsevier Masson; 2010.
116. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007 Jan;5(1):22–9.
117. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(3):214–20.
118. Tarbox JA, Gutta RC, Radojicic C, Lang DM. Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011 Sep;107(3):239–43.
119. Collet E. Systemic urticaria. *Rev Med Interne.* 2010 Jun;31 Suppl 1:S23–8.
120. Hachulla E. Systemic urticarias. *Ann Dermatol Venereol.* 2003 May;130 Spec No 1:1S53–68.
121. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004 May;24(2):163–81, v.
122. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br. J. Dermatol.* 2006 May;154(5):813–9.
123. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE h, et al. Classification of anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002 Sep;110(3):492–9.
124. Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A, Amadori A. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999 Jun;103(6):1143–7.

125. Boulinguez S. Updates on urticaria. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 May;137(5 Suppl 1):16–7.
126. Asero R, Tedeschi A. Is puncture skin test adequate to detect autoreactivity in patients with chronic urticaria? *Clin. Exp. Dermatol*. 2008 Nov;33(6):789–90.
127. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int. J. Dermatol*. 2003 Aug;42(8):613–5.
128. Bélot V, Desbois I, Martin L, Valat C, Lorette G, Machet L. Évaluation de l'utilité du test au sérum autologue dans l'urticaire chronique idiopathique: étude rétrospective chez 74 patients. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 Jun;137(6-7):444–50.
129. Rumblyrt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 May;24(2):215–23, vi.
130. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2001 Sep;45(3):387–91.
131. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008 Jun;63(6):777–80.

# Annexes

**Annexe 1. Classification des réactions d'hypersensibilités immunologiques d'après Gell et Coombs (d'après (1))**

Type	Hypersensibilité (HS)	Délai de survenue	Effecteurs	Mécanisme	Principales maladies
I	<b>HS immédiate ou anaphylaxie</b>	< 30 minutes	IgE spécifiques, mastocytes et basophiles	Liaison entre les IgE spécifiques et les allergènes  Activation des polynucléaires basophiles avec libération des médiateurs (histamine, tryptase, leucotriènes, prostaglandines...)	Choc anaphylactique Urticaire Maladies atopiques
II	<b>HS par cytotoxicité</b>		IgG, IgM, complément	Réaction antigène-anticorps (antigène cellulaire ou extracellulaire)  Activation du complément suivie d'une lyse cellulaire	Cytopénies médicamenteuses Anémies hémolytiques auto-immunes
III	<b>HS par complexes immuns</b>	8 à 16 heures	IgG, IgM, complément, polynucléaires neutrophiles	Formation de complexes immuns activant le complément et créant des lésions tissulaires	Pneumopathies d'hypersensibilité à précipitines Maladie sérique Maladies à complexes immuns circulants : vascularites, glomérulonéphrites
IV	<b>HS retardée</b>	24 à 48 heures	Lymphocytes T	Action pro-inflammatoire des cytokines libérées par les lymphocytes T sensibilisées  Formation d'un infiltrat à cellules mononuclées, puis d'un granulome	Eczémas de contact Hypersensibilité à la tuberculine ou à d'autres agents infectieux

## Annexe 2. Protocole de réalisation du test au sérum autologue et au plasma autologue

Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie  
Professeure Gisèle KANNY

Etiquette du patient

### IDR au Sérum et Plasma autologues

**Date :**

**Médecin :**

**Infirmière :**

Substance testée	Lecture à 30 mn	Décalsques éventuels
Sérum autologue		
Plasma autologue		
Histamine 1 µg/ml		
NaCl 9°/°°		

#### Méthodologie :

- Prélever deux tubes de sang
  - 1 tube sec pour obtenir **le sérum**  
Laisser le tube coaguler à température ambiante au moins 30 mn puis récupérer le surnageant après décantation ou centrifugation à 500 g pendant 15 mn.
  - 1 tube hépariné pour récupérer **le plasma**  
Récupérer le plasma sur le surnageant après centrifugation à 500 g pendant 15 mn.
- IDR à la face antérieure de l'avant-bras. Injection de 0,05 ml
- Noter le diamètre de la papule d'injection et lors de la lecture pour le sérum, le plasma, le témoin positif et négatif.
- Injecter sérum et plasma du patient dans deux sites différents, sur le même avant-bras avec un intervalle d'au moins 3 cm entre eux, en intercalant l'IDR au NaCl 9°/°° entre l'histamine et les IDT au sérum et plasma.
- IDR témoin négatif : NaCl 9°/°°
- IDR témoin positif : histamine 1 µg/ml
- Lecture à 30 mn.

**Critères de positivité :** test considéré comme positif si le diamètre de l'IDR au sérum ou au plasma autologues est supérieur d'au moins 1,5 mm par rapport au diamètre de l'IDR au NaCl 9°/°°.

**Réf. :** Greaves MW. NEJM 1995 ;332 :1767-72,  
Sabroe et al. Br J. Dermatol 1999 ;140 :446-52  
Asero R et al. Clin Exp. Dermatol. 2008 ;36(6) :789-90

**Témoin négatif :**

**Codéine :**

**Histamine :**

M Morisset, G Kanny  
Actualisé en mai 2010

### Annexe 3. Fiche de recueil des données.

#### Paramètres démographiques

1. Numéro dossier
2. Sexe
3. Date de naissance
4. Age (à la première consultation)

#### Caractéristiques de l'urticaire

5. Date début urticaire
6. Date de diagnostic (date de la première observation dans le service)
7. Durée d'évolution de l'urticaire avant la consultation dans le service (mois)
8. Fréquence des poussées (par semaine)
9. 1-Urticaire isolée / 2-Urticaire +angio œdème/3- angio œdème isolé
10. urticaire récidivante UR/ urticaire chronique UC
11. Localisation des lésions d'urticaire (1-généralisée ; 2- membres ; 3-cou, tronc ; 4- zones de pression ; 5- visage) (oui/non)
12. Localisation angio-œdème (1-labial, 2-paupières, 3-langue ; 4-larynx; 5-extrémités) (oui/non)
13. Dermographisme (oui/non)
14. Signes cliniques associés aux poussées d'UC (oui /non) (arthralgies, myalgies, fièvre)
15. Facteur déclenchant éventuel suspecté à l'interrogatoire médicaments, aliments, cause physique (le froid, la pression, la chaleur, l'eau, le soleil), autre (un effort physique, le stress) (oui/non)

#### ATCD

16. ATCS familiaux atopiques (oui/non)
17. ATCD familiaux auto-immuns (oui/non)
18. ATCD personnels atopiques (oui/non)
19. ATCD personnels auto-immuns (oui/non)

#### Explorations paracliniques

20. tests cutanés (prick tests, tests intradermiques , patch tests) normal/anormal
21. test au sérum autologue 1-négatif ; 2-positif
22. test au plasma autologue 1-négatif ; 2-positif
23. biopsie cutanée

#### Biologie

24. NFS 1-normale, 2-anormale ;(description anomalie)
25. VS 1-normale 2-élevée (valeur si anormal)
26. CRP 1-normale 2-élevée (valeur si anormal)
27. IgE totales 1-normal ; 2-anormal (valeur si anormal)
28. CH50 1-normal ; 2-anormal (valeur si anormal)
29. C3, 1-normal 2-anormal (valeur si anormal)
30. C4 1-normal 2-anormal (valeur si anormal)
31. Ac anti nucléaires 1-négatifs ; 2-positifs (positifs si titre >1/256) (titre si positifs)

#### Thyroïde

32. ATCD thyroïdiens (oui/non)
33. Type pathologie thyroïdienne 1-thyroïdite Hashimoto 2- maladie de Basedow 3-goitre euthyroïdien 4-nodules 5-cancer 6-hypothyroïdie sans précisions ; 7-hyperthyroïdie sans précisions
34. Chronologie par rapport au début de l'urticaire/ date début pathologie thyroïdienne (1-antérieure ; 2-concomitante ; 3-postérieure)
35. TSH
36. T3 libre
37. T4 libre
38. statut thyroïdien (1-hypothyroïdie 2-hypothyroïdie fruste, 3-euthyroïdie, 4-hyperthyroïdie fruste, 5-hyperthyroïdie)
39. Ac anti TPO 1-négatifs ; 2-positifs ; valeur si positifs
40. Ac anti Tg 1-négatifs ; 2-positifs ; valeur si positifs
41. Ac anti récepteur de la TSH =TRAK1 -négatifs ; 2-positifs ; valeur si positifs
42. échographie thyroïdienne oui/non
43. Description échographie thyroïdienne
  - a. volume
  - b. caractère de thyroïdite (hypoéchogène)

#### Traitement

44. Antihistaminique (oui/non)
45. efficacité antihistaminique (oui/non)

46. corticoïdes (oui/non)
47. immunosuppresseurs (oui/non)
48. antileucotrienes (oui/non)
49. *Plaquenil* (oui/non)
50. lévothyroxine (oui/non, dose)

51. TSH post lévothyroxine
52. Ac anti TPO post lévothyroxine
53. efficacité lévothyroxine (oui/non)

**Diagnostic**

54. Diagnostic urticaire 1-urticaire chronique idiopathique ; 2-fausse allergie alimentaire ; 3-urticaire physique ; 4-urticaire cholinergique ; 5-angioedème isolé ;6- dermographisme ;7- vascularite urticarienne ;8- urticaire auto-immune

VU

NANCY, le **3 octobre 2011**

Le Président de Thèse

**Professeur G. WERYHA**

NANCY, le **4 octobre 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3794

NANCY, le 06/10/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON**



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** L'association de l'urticaire chronique avec l'auto-immunité thyroïdienne est décrite depuis 1983, mais son mécanisme n'est pas entièrement compris actuellement. L'individualisation d'une étiologie auto-immune a transformé l'urticaire d'une pathologie éminemment allergologique en un domaine frontière, au carrefour de la dermatologie, de la médecine interne et de l'endocrinologie. Dans ce contexte, le traitement par lévothyroxine pourrait être la solution pour certains patients atteints de cette pathologie fréquente et invalidante.

**Objectif :** Déterminer la prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne dans une population de patients atteints d'urticaire chronique ou récidivante ; décrire les caractéristiques clinico-biologiques de cette population en fonction de la présence ou de l'absence d'une auto-immunité thyroïdienne et évaluer l'efficacité d'un traitement par lévothyroxine chez des patients présentant une urticaire chronique associée à des anticorps antithyroïdiens.

**Patients et méthodes :** Etude rétrospective portant sur 109 patients suivis pour urticaire chronique ou récidivante entre 2005 et 2010 dans le service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie du CHU de Nancy et ayant bénéficié du dosage d'au moins un des anticorps antithyroïdiens lors du bilan étiologique de l'urticaire, complétée par l'analyse rétrospective de 13 patients traités par lévothyroxine à visée anti-urticarienne entre 2000 et 2011 dans le même service.

**Résultats :** Parmi les 109 patients (âge moyen  $45,2 \pm 14,9$  ans, entre 18 et 82 ans, sex ratio femmes/hommes 2,4, 88,9% atteints d'urticaire chronique) 37 patients (33,9%) ont au moins un anticorps antithyroïdien positif (groupe **Ac<sup>+</sup>**). Les seules différences statistiquement significatives entre le groupe **Ac<sup>+</sup>** vs. le groupe **Ac<sup>-</sup>** (72 patients, 66,1%) sont : la prédominance féminine plus marquée (89,1% vs. 61,1%,  $p=0,003$ ), plus d'antécédents auto-immuns personnels (13,5% vs. 1,4 %,  $p=0,01$ ), fréquence moindre des poussées/semaine ( $4,6 \pm 2,7$  vs  $6 \pm 1,8$ ,  $p=0,04$ ), plus d'éruptions au niveau du cou et du tronc (45% vs 21,6%,  $p=0,07$ ), fréquence accrue d'anticorps antinucléaires à titres élevés (51,8% vs 16,6%,  $p=0,001$ ), plus de dysthyroïdies (16,7% vs 0%,  $p=0,002$ ) et VS plus souvent élevée (42,1% vs 13,5%,  $p=0,02$ ). Nous avons constaté une corrélation entre la positivité du test au sérum autologue et la présence d'anticorps antithyroïdiens d'un côté et entre un test au sérum autologue positif et la présence d'anticorps antinucléaires d'un autre côté. Le traitement par lévothyroxine a été efficace chez 8 des 13 patients traités (61,5%) pour des doses quotidiennes de minimum 50µg.

**Conclusion :** La fréquence des anticorps antithyroïdiens décelés chez des patients avec urticaire dans notre série est comparable avec les données de la littérature La lévothyroxine semble efficace en cas d'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs et peut être proposé même en cas d'euthyroïdie. Ces résultats devraient être validés lors d'une étude prospective d'une population plus large comparée à un groupe témoin.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Chronic urticaria and thyroid autoimmunity in a 109 patients case series; Levothyroxine treatment in chronic urticaria associated with antithyroid antibodies in 13 patients

---

## THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

---

## MOTS CLEFS :

Urticaire, auto-immunité thyroïdienne, lévothyroxine

---

## INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---