

Urticaires physiques

A. BARBAUD

Résumé

Les urticaires physiques représentent environ 10 p. 100 des urticaires chroniques. Leur diagnostic repose sur l'interrogatoire trouvant une topographie initiale des lésions et des facteurs déclenchants évocateurs. Leur physiopathologie est mal connue. Un allergène inconnu (lié au froid, à la chaleur, antigène du *stratum corneum* soluble dans l'eau, photoallergène) induirait un afflux de mastocytes qui libèrent de l'histamine et des agents chimiotactiques des polynucléaires éosinophiles puis neutrophiles. Les cellules T semblent peu impliquées. Le dermatographisme, la plus fréquente des urticaires chroniques, est traité par les anti-histaminiques 1 (anti-H1) de dernière génération. L'urticaire cholinergique est diagnostiquée en faisant faire un effort au patient (course, bicyclette) et traitée par anti-H1. Les autres urticaires physiques (retardée à la pression, au froid, solaire, au chaud, à l'eau ou vibratoire) doivent être abordées de la façon suivante : 1) faire le diagnostic avec un test spécifique (respectivement test aux poids, test au glaçon, tests avec exposition aux UVA, UVB et à la lumière visible, test avec tube d'eau chaude, test avec un agitateur vortex) ; 2) éliminer les stimuli spécifiques ; 3) traiter, si elles existent, les pathologies sous-jacentes en particulier dans l'urticaire au froid ; 4) essayer d'induire une tolérance, une revue des techniques utilisées étant faite pour les urticaires au froid, solaire, au chaud et à l'eau ; 5) y associer des anti-H1, les non sédatifs de dernière génération étant les plus adaptés ; 6) en dernier recours après échec de ces traitements essayer des thérapies alternatives dont aucune n'a été vraiment évaluée.

Les urticaires physiques représentent environ 10 p. 100 des urticaires chroniques. Leur diagnostic repose sur un interrogatoire précis qui permet de distinguer des facteurs déclenchants très particuliers (froid, chaud, eau, soleil...) et une topographie évocatrice du diagnostic, puisque les lésions débutent, voire demeurent limitées, aux sites cutanés exposés au facteur déclenchant. Le diagnostic évoqué sur l'histoire et l'examen clinique est confirmé par des tests spécifiques visant à reproduire le stimulus physique en cause. Une tentative de standardisation de ces tests a été proposée par Kontou-Fili *et al.* [1] en 1997. Plusieurs urticaires physiques peuvent être associées chez un patient comme ceci a été observé dans 45 cas d'une série comptant 1 802 urticaires chroniques [2].

Summary

Ten percent of chronic urticarias are physical urticarias. Patients suffering from physical urticaria all have a suggestive history with specific eliciting stimuli (cold, heat, water, sun...) and wheals in the areas where the stimulus acts. The involved pathomechanisms are not well known. An unknown allergen (related to a cold or a heat injury, a polar molecule contained in the stratum corneum and soluble into water, a photoallergen) could induce a mast cell mediator release, followed by an infiltration by eosinophil then neutrophils polymorphonuclears. T-cells are not highly involved. Dermographism, the most frequent can be cured by anti-H1. In diagnosing cholinergic urticaria physical exercise has to be done by the patient (jogging, running, riding), anti-H1 are efficient. In other physical urticarias (delayed-pressure, cold, solar, heat, vibratory urticarias) as to be managed as follows: 1) to perform specific tests with respectively (weights; ice cube; UVA, UVB and visible light exposure; hot water contained in a tube; a vortex mixer); 2) to avoid eliciting stimuli; 3) to treat the associated diseases *e.g.* in secondary cold urticaria; 4) to try to induce a physical tolerance, a review is enclosed concerning cold, solar, heat and aquagenic urticarias; 5) to associate or not non sedative 2nd generation antihistamines. All the other alternative treatments are discussed but none of them has been evaluated.

Physical urticarias.

A. BARBAUD

Ann Dermatol Venerol 2003;130:1S16-27

La physiopathologie des urticaires physiques est mal connue. Elle sera revue pour chaque type d'urticaire, mais quelques études globales ont été faites. Dans 6 cas d'urticaire retardée à la pression et une urticaire au froid comme dans 10 urticaires chroniques idiopathiques et 9 urticaires aiguës, il est noté qu'il existe souvent une augmentation d'histamine mais aussi d'autres médiateurs inflammatoires. Une augmentation de certaines cytokines a récemment été mise en évidence dans les urticaires physiques comme l'interleukine (IL) 3 ou le tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) [3]. Il y a aussi une augmentation des taux sériques des molécules d'adhésion comme ELAM1, ICAM 1 et VCAM 1 dans 10 cas d'urticaire physique (2 dermatographismes, 4 à la pression, 2 cholinergiques, 1 solaire, 1 dermatographisme et à la pression) à des taux statistiquement significatifs, comparés à des témoins [4]. Ceci laisse supposer que les mécanismes ne dépendent pas que d'une libération mastocytaire d'histamine, mais que d'autres activations cellulaires sont en cause.

Service de Dermatologie, Hôpital Fournier, 36, quai de la Bataille, 54000 Nancy.

Tirés à part : A. BARBAUD, à l'adresse ci-dessus.

avec, par exemple, une activation des cellules endothéliales et des kératinocytes des assises basales épidermiques. Ces constatations conduisent à des propositions de thérapeutiques alternatives associant des inhibiteurs de libération d'histamine ayant aussi une action sur le chimiotactisme des polynucléaires (PN) éosinophiles, comme le kétotifène, à un anti-inflammatoire non stéroïdien, en particulier le nimésulide qui, outre ses propriétés anti-cyclooxygénase 2, a aussi une action anti-leucotriène C₄ et une action anti-histaminique. Frezzolini *et al.* [4] ont montré dans une étude ouverte que le traitement par nimésulide et kétotifène chez 10 patients ayant une urticaire physique entraînait une rémission stable durant une période de suivi de 6 mois chez 6 patients, une amélioration durable dans 1 cas d'urticaire à la pression associée à un dermatographe, une amélioration avec rechute 2 mois après l'arrêt du traitement dans un cas d'urticaire à la pression associée à un dermatographe [4]. Les dosages sériques et les biopsies cutanées de ces patients ont montré que le traitement entraînait une diminution des taux sériques des cytokines pro-inflammatoires (IL1 bêta, TNF alpha) et des molécules d'adhésion (ELAM1, ICAM1, VCAM) et de l'expression d'ICAM1 sur les kératinocytes et les cellules de l'infiltrat périvasculaire. Selon Frezzolini *et al.* [4], les urticaires physiques associeraient une histaminolibération à des mécanismes inflammatoires sans activation des cellules lymphocytaires T. Des médicaments agissant sur les cytokines pro-inflammatoires et pas seulement sur l'histamine pourraient à l'avenir être proposés et évalués dans les urticaires physiques.

En regroupant les données parcellaires histologiques des urticaires physiques, il semble exister dans un grand nombre d'entre elles un afflux très précoce et une dégranulation de mastocytes, puis dans les 2 heures qui suivent, un afflux de PN éosinophiles puis de PN neutrophiles. Les biopsies tardives à 48h ou plus, trouvent quelques lymphocytes qui ne paraissent pas jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de ces urticaires.

Il existe un nombre très limité d'études thérapeutiques portant sur des séries de patients atteints d'urticaire physique. Une intéressante approche thérapeutique synthétisée à partir d'une analyse de la littérature et d'expériences personnelles publiées ou non a été faite en 2000 par Henz [5]. Cet auteur propose quelle que soit l'urticaire physique étudiée une prise en charge selon la séquence suivante : 1) éduquer le patient pour qu'il comprenne les mécanismes de son urticaire ; 2) éliminer les stimuli inducteurs des poussées ; 3) traiter, si elles existent, les pathologies sous-jacentes comme par exemple dans l'urticaire au froid secondaire ; 4) essayer, car ceci est réalisable dans certaines urticaires physiques, d'induire une tolérance ; 5) y associer ou non ou administrer en cas d'échec d'induction d'une tolérance, des anti-histaminiques 1 (anti-H1) ; 6) en cas d'échec de toutes ces mesures envisager des traitements alternatifs, sachant qu'en dehors de la corticothérapie générale ceux-ci n'ont jamais été évalués sur des séries de patients. La corticothérapie générale n'a qu'un effet suspensif et ne doit être utilisée qu'en cas

d'échec de toutes les autres thérapeutiques et sur une courte période chez ces patients [5].

Dermatographe

Le dermatographe est caractérisé par le développement d'un érythème prurigineux centré par un œdème blanc sur les sites de pression, de stimulation mécanique et de frottement appuyé ou de grattage de la peau [1]. La chronologie des événements est l'apparition d'un prurit entraînant un grattage à la suite duquel surviennent les lésions érythémateuses prurigineuses centrées par un œdème blanc, palpable. Sa prévalence est mal connue, il pourrait toucher 2 à 5 p. 100 de la population générale. La physiopathologie est encore mal comprise mais une sensibilisation IgE-dépendante serait en cause comme l'ont montré des études anciennes de transfert passif sérique (in [5]).

Certains auteurs [1] distinguent trois types de dermatographe selon leurs délais d'apparition et de disparition après la stimulation cutanée. Le dermatographe immédiat est le plus courant, il apparaît 2 à 5 minutes après la stimulation cutanée et disparaît en 30 minutes ; le dermatographe intermédiaire apparaît 30 minutes à 2 heures après la stimulation et disparaît en 3 à 9 heures et le dermatographe retardé survient en 4 à 6 heures et dure 24 à 48 heures. Le dermatographe le plus courant et dont la définition n'est pas discutée dans la littérature est le dermatographe immédiat. Kontou-Fili *et al.* [1] distinguent également le dermatographe primaire du dermatographe secondaire pouvant être lié à une prise médicamenteuse (pénicilline, aspirine, codéine, lidocaïne, famotidine), une gale, des morsures de puces ou d'autres insectes ou une mastocytose.

En pratique clinique, le diagnostic de dermatographe est confirmé par la reproduction des lésions par une stimulation appuyée de la peau en traçant une ou plusieurs lignes d'environ dix centimètres de long sur la face antérieure de l'avant bras ou du dos avec une pointe mousse.

Lors d'études d'efficacité des médicaments sur le dermatographe, une méthode standardisée peut être employée avec un dermatographomètre. La stimulation sera effectuée sur le dos ou l'avant bras, en effectuant un frottement d'une longueur d'environ 10 cm en exerçant une pression de 3 000 g/cm² à 5 000 g/cm². Le seuil de pression induisant un dermatographe simple est de 4 900 g/cm², il est de 3 200 g/cm² pour un dermatographe symptomatique [1].

La durée de la période réfractaire durant laquelle le dermatographe ne peut pas être induit de nouveau sur le même site cutané doit être mesurée. Le suivi est de 10 minutes pour juger de l'apparition d'un dermatographe immédiat commun. Il peut être plus prolongé pour diagnostiquer un dermatographe intermédiaire ou retardé.

TRAITEMENT

Les médicaments susceptibles de pérenniser un dermatographe doivent être interrompus.

Les patients doivent être informés qu'il faut porter des vêtements amples, des chaussures larges, que le séchage de la

peau doit être doux en évitant des frottements trop forts, qu'il faut éviter les promenades trop longues ou le travail manuel trop énergique. Si des sacs sont portés sur l'épaule il faut les choisir avec une large bandoulière pour réduire la pression par cm^2 .

Les anti-H1 de première génération, sédatifs, seraient efficaces dans 45 à 75 p. 100 des cas, les plus récents seraient plus efficaces, donnant une amélioration dans plus de 95 p. 100 des cas selon Henz [5]. Les anti-H1 récents (cétirizine, fexofénadine, loratadine) peuvent donc être proposés en première intention.

Il n'y a pas d'étude prouvant l'intérêt de régimes sans colorants, conservateurs et arômes chez les patients ayant un dermatographisme [5].

Urticaire cholinergique

Elle serait due à une réaction cholinergique consécutive à une augmentation de la température sanguine secondaire à l'effort [1] qui agit sur les centres nerveux, ce qui induit une libération d'acétylcholine par les fibres nerveuses. L'acétylcholine entraînerait alors une dégranulation des mastocytes avec libération de médiateurs dont l'histamine. Cette hypothèse physiopathologique non démontrée est confortée par la mise en évidence chez ces patients après effort, d'une augmentation des taux sériques d'histamine et de facteurs chimiotactiques pour les PN éosinophiles et neutrophiles. D'autres facteurs pourraient être en cause comme la sécrétion sudorale eccrine.

Les lésions sont évocatrices car il s'agit d'éléments papuleux, prurigineux, de petit diamètre (1 à 5 mm), entourés d'un halo érythémateux parfois lui-même entouré d'un halo de vasoconstriction. Dans les formes disséminées et sévères, il peut s'y associer céphalées, douleurs abdominales, dyspnée, sibilants, voire perte de connaissance.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec :

- une urticaire à l'eau mais cette dernière ne se développe pas si un effort est fait en dehors du milieu aquatique ;
- une urticaire au chaud mais celle-ci est localisée en regard du contact avec les objets chauds et n'est pas induite par l'exercice physique ;
- une anaphylaxie induite par l'effort dans les formes avec signes systémiques. Dans ce cas, les manifestations anaphylactiques surviennent si le patient est exposé à l'allergène auquel il est sensibilisé et pratique au même moment un effort physique. Il peut par exemple s'agir d'un allergène alimentaire (sport après un repas ou après absorption d'aliments permettant les sports d'endurance) ou d'un pneumallergène comme un pollen induisant des manifestations saisonnières lors de la pratique de sport en milieu extérieur.

Le diagnostic de l'urticaire cholinergique repose sur la reproduction des signes en faisant prendre un bain à 40°C-45°C durant 10 à 20 mn ou pratiquer un effort physique : course à pied durant 30 mn, course sur place ou sur tapis de course durant 5 à 15 mn, pédalage sur bicyclette durant 5 à 15 mn. Les réactions surviennent dans les 30 mn d'exercice physique.

Des injections intradermiques d'agents stimulant la libération d'acétylcholine (métacholine, soluté salin hypertonique, pilocarpine) ont été proposées mais ils ne seraient positifs (papule de réaction et petites lésions urticariennes à distance) à 5 ou 15 mn que chez 30 à 50 p. 100 patients [1].

L'urticaire cholinergique peut être isolée ou associée à d'autres urticaires physiques (chaud, froid, eau, vibrations) ou au dermatographisme.

TRAITEMENT

Henz [5] souligne que les patients atteints d'urticaire cholinergique peuvent profiter de la période réfractaire suivant une poussée pour faire des efforts physiques programmés. Ils peuvent par exemple faire des exercices physiques intenses pour induire une poussée, avec ensuite une période réfractaire leur permettant d'aller passer une soirée en discothèque !

Selon Henz [5], l'efficacité est de 57 à 63 p. 100 avec l'hydroxyzine, de 70 p. 100 avec le kétotifène et de 28 p. 100 avec la bromphéniramine mais il n'existe pas de large série publiée permettant d'évaluer précisément l'efficacité des anti-H1. Dans une étude en double aveugle, cross over, contre placebo 11 patients avec une urticaire cholinergique ont reçu de la cétirizine à la dose de 20 mg/j ou un placebo [6]. La cétirizine au double des doses usuelles entraînait dans cette série une amélioration statistiquement significative de l'urticaire cholinergique, avec une bonne tolérance du traitement.

Henz [5] rapporte l'efficacité de l'association danazol (400 mg/j) et hydroxyzine (25 mg/j) chez un garçon âgé de 15 ans. Le traitement maintenu durant 1 an était bien supporté et entraînait une amélioration rapide de la symptomatologie avec une urticaire cholinergique modérée ne nécessitant aucune mesure thérapeutique après l'arrêt du traitement.

Urticaire retardée à la pression

Elle peut survenir seule ou associée à une autre urticaire [1]. Une pression prolongée perpendiculaire à la peau entraîne plusieurs heures plus tard, un érythème et un œdème dermique et sous-cutané douloureux. Les réactions apparaissent 3 à 12 heures après la soumission de la peau à une pression, s'accroissent dans les 5 à 12 heures suivantes et persistent plus de 24 heures. La topographie des lésions est évocatrice, siégeant en regard des bracelets de montre, des ceintures et des chaussures. Elles peuvent aussi être déclenchées par le port d'objets lourds sur l'épaule, les travaux prolongés à genoux, le bricolage avec des lésions des mains, la course à pied avec un œdème plantaire. Commins *et al.* [7] ont récemment discuté l'existence d'une urticaire immédiate à la pression sans dermatographisme associé.

Selon Kontou-Fili *et al.* [1], le diagnostic doit respecter une méthode stricte. Les poids doivent être appliqués sur au moins 3 sites, sur les cuisses et le dos. De petits poids calibrés de 500 g/cm² à 1 500 g/cm² maximum, sont appliqués durant 10 mn sur 3 points du corps. D'autres méthodes peuvent être utilisées avec des cylindres de 1 cm de diamètre

pesant 400 g placés sur les cuisses et le dos. Un poids de 6 kg dans un cylindre de 4 cm de diamètre peut être appliqué durant 20 mn sur la face antérieure de la cuisse. Enfin, un poids de 6 kg peut être suspendu durant 20 mn sur l'épaule, l'avant bras et/ou la cuisse.

Les lectures sont faites à 30 mn, 3 h, 6 h et dans les 24 h qui suivent en notant les heures d'apparition, de réaction maximale et la durée de l'urticaire. Les réactions précoces apparaissant dans les 3 heures qui suivent le test ne sont pas des réactions d'urticaire à la pression, mais, sont non spécifiques, liées à un dermographisme isolé ou entrant dans le cadre d'une urticaire chronique idiopathique. Quand plusieurs poids sont appliqués sur la peau, le seuil de poids induisant la réaction peut être déterminé. La durée de la période réfractaire pourra aussi être notée.

La réaction est positive lorsque apparaît un œdème ferme, érythémateux, douloureux ou avec une sensation de brûlure en regard de la zone soumise à la pression parfois avec extension à distance dans les formes les plus sévères.

TRAITEMENT

Les mesures d'éviction des stimuli avec port de vêtements amples sont identiques à celles proposées dans le dermographisme. Le port d'objets lourds, les marches prolongées doivent aussi être évités. Les stations assise ou à genoux prolongées imposées par la profession sont parfois difficiles à éviter.

Les anti-H1 sont peu efficaces dans l'urticaire retardée à la pression. Dans une étude cross over, en double aveugle contre placebo, la cétirizine à fortes doses (> 30 mg/j) a entraîné une réduction statistiquement significative de l'étendue des lésions, et par technique des chambres après bulle de succion, une diminution du recrutement des polynucléaires éosinophiles. Chez 14 patients, des biopsies réalisées sur le site des lésions provoquées par un test de pression ont montré un infiltrat dermique riche en PN neutrophiles et éosinophiles. La cétirizine à fortes doses chez les mêmes patients diminuait le nombre de PN éosinophiles recrutés sur le site des lésions induites par la pression. Ces résultats favorables rapportés par Kontou-Fili *et al.* [8] ne seraient pas confirmés par d'autres études dont le détail n'a pas été publié mais signalées par Henz [5]. D'autres traitements ont été rapportés comme parfois efficaces chez les patients atteints d'urticaire retardée à la pression comme les corticoïdes débutés à la dose de 40 mg/j puis diminués toutes les 2 semaines. Henz [5] propose un traitement par dapsone à la dose de 50 à 100 mg/j. La sulfazalazine a entraîné une amélioration chez 2 patients [9] ayant une urticaire à la pression réfractaire aux anti-H1 et corticoïdes. Elle était débutée à la dose de 500 mg/j puis augmentée toutes les semaines pour atteindre 4 g/j avec une disparition des symptômes et une très bonne tolérance du traitement. Chez un patient, le traitement avec un recul de 1 an était efficace mais nécessitait des doses d'entretien d'au moins 2 g/j. Le second patient était perdu de vue après 6 mois de suivi [9].

Une étude randomisée contrôlée a souligné l'intérêt de traitements séquentiels par nimésulide et kétotifène [10].

Selon Henz [5], le cromoglycate disodique, la ciclosporine, le danazol, la colchicine, le kétotifène seul, la cimétidine et le propranolol sont inefficaces dans le traitement de l'urticaire retardée à la pression.

Urticaire au chaud

L'urticaire au chaud est rare et se développe en regard des zones cutanées exposées à la chaleur [1]. Un interrogatoire soigneux précisant toutes les circonstances de déclenchement permet de la distinguer de l'urticaire solaire. L'urticaire, érythémateuse, œdémateuse et prurigineuse apparaît au niveau des sites d'exposition à la chaleur comme au creux des mains ayant tenu une tasse de boisson chaude, les zones corporelles soumises à la chaleur d'un radiateur ou du soleil, même au travers de vêtements épais. Elle peut être d'aggravation professionnelle [11]. Dans la forme immédiate, la plus fréquente, les lésions apparaissent dans les 5 mn qui suivent l'exposition au chaud et disparaissent en 1 heure. Des réactions systémiques associées surviendraient dans 66 p. 100 des cas [12]. La consommation d'aliments chauds peut s'accompagner de prurit et d'œdème muqueux [13].

Une forme encore plus rare est l'urticaire familiale retardée à la chaleur apparaissant 6 à 18 heures après l'exposition au chaud, les lésions durant 12 à 24 heures.

Le diagnostic est fait selon Kontou-Fili *et al.* [1] en appliquant durant 5 mn un tube rempli d'un liquide chauffé à 50-55°C. Les réactions positives apparaissent en 5 à 10 mn dans la forme immédiate mais en 6 à 18 heures dans les formes retardées. La température de 50-55°C proposée par Kontou-Fili *et al.* [1] est plus élevée que celle retrouvée dans la plupart des autres publications dans lesquelles elle se situe autour de 40-45°C. Chez 1 des 2 patients de Skrebova *et al.* [14] la réaction n'était franche qu'à 44°C, dans celle d'Higgins *et al.* [13] à 42°C.

La physiopathologie de l'urticaire immédiate au chaud est méconnue. Elle pourrait être due à une libération d'histamine [13] ou de prostaglandines D2, à l'activation non spécifique du complément, à une libération de facteurs chimotactiques pour les PN. Dans une étude récente, une biopsie faite 30 mn après un test d'exposition au chaud a mis en évidence la présence de mastocytes et de PN éosinophiles faisant supposer le rôle précoce de la dégranulation mastocytaire [15].

TRAITEMENT

Le patient doit éviter le contact avec des objets chauds, l'exposition au chaud solaire, dans les hammams ou les saunas, les bains en eau chaude. La consommation d'aliments et boissons très chaudes doit être prudente ou interdite.

L'induction de tolérance se fait par des bains en eau chaude, selon Henz [5], sur un schéma comparable à celui de l'urticaire au froid. Elle nécessite une surveillance étroite médicale en raison du risque d'anaphylaxie. La température doit être de 5°C inférieure à la température la plus basse qui

déclenche les réactions. Quand celle-ci est déterminée, le patient doit prendre sous surveillance plusieurs bains par jour à cette température. La surface cutanée exposée à l'eau et la température sont augmentées très progressivement en fonction de la tolérance. L'induction de tolérance est obtenue quand le patient supporte une ou 2 douches chaudes ou un bain corps entier en eau chaude par jour. Le traitement d'entretien avec un bain chaud quotidien est indispensable pour maintenir cette tolérance [5, 13]. Baba *et al.* [12] en association avec des anti-H1, ont eu une amélioration sans guérison avec un autre protocole chez un patient. Le corps entier était exposé à l'eau à 42°C durant 2 mn, 2 fois de suite à 30 mn d'intervalle. La durée d'exposition était augmentée tous les jours pour parvenir à des bains de 5 mn. Après 4 jours, les auteurs rapportent une absence de réaction cutanée et d'augmentation de l'histaminémie. Dans le cas rapporté par ces auteurs, il n'y a pas de traitement d'entretien proposé en dehors des anti-H1. Le recul n'est pas précisé.

D'autres schémas de désensibilisation sont proposés de façon plus détaillée que ce qui est fait par Henz [5]. Higgins *et al.* [13] signalent une amélioration durable grâce à une désensibilisation associée à un anti-H1, la terféndine, qui n'est plus commercialisée. La jambe droite est immergée en eau à 45°C durant 1 mn toutes les heures jusqu'à disparition des lésions urticariennes. Au début, seule une partie de la jambe est immergée, la surface exposée est peu à peu augmentée, comme la durée du bain pour aboutir à une tolérance de l'immersion totale du membre durant 5 mn. Ensuite les expositions sont espacées pour aboutir à une tolérance de 2 immersions par jour durant 5 mn à 45°C. Dans les jours suivants, un par un, les 4 membres vont être ainsi « désensibilisés », puis le tronc le sera pour aboutir à une immersion corps entier, 2 fois par jour durant 5 mn et enfin 1 fois par jour selon les mêmes modalités. Le traitement d'entretien est un bain quotidien durant 5 mn. Les auteurs soulignent que la suppression d'un bain quotidien se solde par une réapparition de l'urticaire.

Un autre protocole est proposé par Chung *et al.* [16]. Ces auteurs préconisent aussi une exposition progressive du revêtement cutané en débutant par les pieds et mollets. Les bains de 4 mn sont débutés à 39°C, réalisés d'heure en heure en augmentant à chaque fois de 0,5°C. Dix expositions sont effectuées le premier jour. Avec la même progression horaire et en débutant à 39°C, le 2^e jour les jambes entières sont exposées et le 3^e jour les jambes et le tronc. A partir du 4^e jour, le corps entier est exposé en débutant à 39°C le 4^e jour, à 40°C le 5^e jour, en espaçant les bains de 2 heures. Les 6^e et 7^e jours, les bains sont espacés de 3 heures, la température de début est de 40,5°C, 4 séances sont effectuées. Du 8^e au 10^e jours la température initiale est de 41°C, les séances espacées de 6 heures, la chaleur augmentée de 1°C entre chaque bain, au nombre de 4 par jour. Du 11^e au 20^e jour, le schéma est identique mais en débutant avec une température de 41,5°C ; ensuite, à partir du 21^e jour le traitement d'entretien repose sur un ou 2 bains à 42°C.

Comme on le voit, il n'y a pas de consensus sur la méthode à adopter. Les cas dans lesquels il y a une description précise

et les résultats obtenus tendent à proposer une immersion d'un membre au début puis une augmentation de la surface cutanée exposée, en augmentant parallèlement la température jusqu'à 42°C ou 45°C. L'entretien par un ou 2 bains quotidiens de 4 à 5 mn à 42°C ou 45°C paraît indispensable pour maintenir la tolérance.

Les antihistaminiques sont efficaces dans 50 p. 100 des cas [5, 17]. Les anti-H1 de 2^e génération sont préconisés par Henz [5] avec ou sans association aux anti-H2.

Il n'est pas possible d'évaluer l'intérêt d'autres thérapeutiques qui ont parfois été proposées comme la chloroquine ou la dapsons dans cette forme rare d'urticaire physique.

Urticaire au froid

Selon Kontou-Fili *et al.* [1], les urticaires au froid peuvent être divisées en :

- typique (subdivisée en primaire idiopathique ou secondaire) ;
- atypique elle-même subdivisée en familiale qui peut être immédiate ou retardée ou acquise qui peut être systémique ou localisée.

Dans la série de Koeppel *et al.* [2], une urticaire au froid était diagnostiquée chez 5,7 p. 100 des 1 802 patients atteints d'urticaire chronique. Parmi les urticaires physiques, le froid était en cause dans 104 observations, soit 20,8 p. 100 des urticaires physiques. L'urticaire au froid représente dans différentes séries 2,1 p. 100 à 5,7 p. 100 des urticaires chroniques. Elle se développe surtout chez les sujets jeunes avec une prépondérance féminine qui n'est pas trouvée dans toutes les études. Dans la série de Neittaanmaki [18], l'urticaire était primaire idiopathique chez 96 p. 100 des 220 patients. L'association à d'autres urticaires physiques était fréquente avec un dermographisme dans 21 p. 100 des cas, une urticaire cholinergique chez 8 p. 100 des sujets et une urticaire au chaud chez 2 patients.

URTICAIRE TYPIQUE AU FROID

Elle se développe dans les 5 mn qui suivent l'exposition au froid qu'elle se fasse par de l'air froid, de l'eau froide, l'absorption de boissons et aliments froids, la manipulation d'objets froids ou de glace. Certaines formes sévères peuvent s'accompagner d'œdème de la langue, pharyngo-laryngé ou de douleurs abdominales. Une exposition généralisée au froid comme lors d'un bain en eau froide peut entraîner des réactions anaphylactiques avec douleurs abdominales, troubles digestifs, tachycardie et hypotension.

L'urticaire idiopathique typique au froid est la plus fréquente et représente environ 95 p. 100 des urticaires au froid [2]. La physiopathologie en est mal connue. Elle s'accompagne d'une libération d'histamine [19], de facteurs chimiotactiques, de prostaglandines D2, de facteur activateur des plaquettes, de tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) dans les formes sévères [19] qui ont été détectés dans le sang, par microdialyse cutanée [20] ou dans les biopsies cutanées des patients. Des immunoglobulines (Ig) G, M ou E ont parfois

été soupçonnées comme étant responsables du déclenchement de l'urticaire au froid primaire idiopathique. Chez 7 patients, une diminution des taux d'alpha 1-antitrypsine a été observée, ce déficit en anti-protéase perturberait le contrôle de la cathepsine G neutrophilique et de la chymase des mastocytes, ce qui prédisposerait à l'urticaire au froid [21].

L'urticaire au froid typique peut être secondaire à une cryoglobulinémie (4 p. 100 des cryoglobulinémies s'accompagnent d'urticaire au froid [2]), une cryofibrinogénémie, à une maladie des agglutinines froides ou à une hémoglobiurie paroxystique nocturne. Elles peuvent être isolées ou associées à une dysglobulinémie (myélome multiple, maladie de Waldenström), à un lymphome [22], à une maladie auto-immune, à un déficit en fractions C2 ou C4 du complément ou à une néoplasie.

Des formes transitoires d'urticaire au froid peuvent accompagner une infection comme la mononucléose infectieuse avec plusieurs cas rapportés, la syphilis, une infection par les virus de l'hépatite B (VHB), de la rougeole [23], de l'immuno-déficience humaine (VIH) [2, 24], ou encore une sérothérapie anti-venin, une piqûre de méduse [25], une maladie sérique ou des prises médicamenteuses (griséofulvine, contraception oestro-progestative [1], inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II [26]).

Faut-il faire des sérologies dans les urticaires au froid ? L'interrogatoire avec la notion d'éventuel contag, l'examen clinique doivent être réalisés à la recherche d'une infection bactérienne ou virale associée.

Dans la série de Koepfel *et al.* [2], 36 sérologies syphilitiques étaient négatives, 40 sérologies pour le VHB étaient négatives ou témoins d'une séroprotection, un cas associé au VIH était retrouvé.

Doeglas *et al.* [23] ont effectué des sérologies anti-Epstein Barr virus (EBV), rougeole, cytomegalovirus, virus varicelle-zoster (VZV), herpes simplex virus (HSV), Chlamydia Psittaci, Mycoplasme chez 39 patients ayant une urticaire au froid. Il n'y avait pas de résurgence de l'EBV, d'HSV, de VZV. L'incidence d'anticorps anti-VHB était comparable à celle d'une population témoin. Les taux d'anticorps anti-mycoplasme, anti-rougeole étaient plus élevés que chez les témoins (peut-être par déficit d'immuno-régulation associé à l'urticaire au froid) sans aucun signe de résurgence de l'infection.

Ces études permettent de proposer l'attitude suivante : en cas d'urticaire chronique au froid, les sérologies sont inutiles, celle du VIH pourrait être discutée car non évaluée dans les études anciennes. En cas d'urticaire aiguë, l'hypothèse infectieuse doit être discutée surtout pour l'EBV, l'hépatite B, le VIH et la rougeole.

URTICAIRE ATYPIQUE AU FROID

Urticaire atypique au froid, familiale

Il s'agit d'une pathologie très rare, autosomique dominante [1, 27, 28]. Dans sa forme immédiate, les lésions sont atypiques par leur persistance durant 4 à 6 heures, leur présentation avec des papules et macules érythémateuses

parfois cyanotiques, entourées d'un halo blanc, s'accompagnant de sensation de brûlure et la présence de signes généraux comme des frissons, arthralgies, myalgies et céphalées. La biopsie cutanée après provocation, montre un infiltrat dermique riche en mastocytes puis très rapidement en PNéosinophiles et neutrophiles. La physiopathologie est méconnue : l'histamine serait peu en cause, le complément n'en paraît pas responsable et l'implication de substances chymotrypsine-like libérées par les mastocytes n'est pas confirmée par les investigations de Ormerod *et al.* [28].

Dans sa forme retardée, l'urticaire se développe 9 à 18 heures après l'exposition au froid et cède en 2 à 3 jours. Sur les biopsies cutanées, il existe un infiltrat dermique lymphohistiocytaire.

Urticaire atypique au froid, acquise

Différentes formes de cette urticaire extrêmement rare existent [1].

L'urticaire atypique acquise systémique se présente comme une urticaire généralisée en regard mais aussi à distance du site d'exposition au froid, s'accompagnant parfois de manifestations anaphylactoides pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'urticaire atypique acquise systémique persistante est composée de lésions urticariennes apparaissant quelques minutes après l'exposition au froid mais persistant une semaine ou plus. L'urticaire atypique acquise systémique cholinergique induite par le froid se traduit par des éléments urticariens de petit diamètre apparaissant uniquement s'il y a conjonction d'un effort physique et une exposition au froid. Le test au glaçon est négatif.

Le dermographisme au froid apparaît uniquement si la stimulation cutanée se produit en atmosphère froide ou sur les régions du corps exposées au froid.

L'urticaire atypique localisée au froid ne se développe que sur certains sites traumatisés, par une injection de désensibilisation aux pneumallergènes [29] ou une morsure d'insecte.

DIAGNOSTIC DE L'URTICAIRE AU FROID (tableau 1)

La glace ne doit jamais être appliquée directement sur la peau mais être contenue dans des récipients en plastique ou en métal. Des petits sacs de plastique d'environ 5 cm de longueur ou des tubes de 10 cm de long peuvent, par exemple, être utilisés.

En général, le test est réalisé sur l'avant bras avec application du récipient contenant la glace. La réaction sur le site d'application est surveillée régulièrement minute après minute, le test est interrompu si une réaction urticarienne oedémateuse apparaît. En cas de négativité, le test est interrompu après 15 minutes d'exposition au froid. La surveillance est poursuivie au moins durant les 10 minutes qui suivent. En cas de positivité du test, le délai d'apparition de l'œdème après le début d'exposition au froid doit être noté de même que le délai pour aboutir à la réaction maximale urticarienne après le début de la stimulation.

Dans des formes atypiques d'urticaire au froid ou dans des protocoles d'étude thérapeutique, d'autres investigations

Tableau I. – Résultats des investigations complémentaires selon le type d'urticaire au froid exploré, d'après Kontou-Fili *et al.* [1].

	Test au glaçon	Tests particuliers
Urticaire au froid communes :		
UF idiopathique immédiate	+ immédiat	
UF idiopathique retardée	+ retardé (12 h-24 h)	
UF immédiate secondaire	+ immédiat	
Urticaire au froid atypiques :		
UF familiale systémique immédiate	–	Exposition systémique en pièce froide
UF familiale systémique retardée	+ retardé (12 h-24 h)	
UF atypique acquise systémique	–	Exposition systémique en pièce froide
UF cholinergique	–	Exercice physique durant l'exposition systémique en pièce froide
Dermographisme au froid	–	Stimulation cutanée puis exposition au froid
UF localisée	+ localisé	

UF : urticaire au froid.

peuvent être réalisées comme le proposent Kontou-Fili *et al.* [1]. Pour étudier la production de médiateurs sériques ou si le test au glaçon est négatif, il est nécessaire de compléter par un test de provocation au froid par immersion d'une main dans de l'eau à 4°C durant 4 mn selon Kontou-Fili *et al.* [1], durant 15 mn selon Koepfel *et al.* [2]. Un test au glaçon négatif avec positivité du test d'immersion serait observé chez 4,1 à 9,6 p. 100 des patients [2].

Un test d'exposition corps entier au froid est nécessaire au diagnostic d'urticaire systémique. Le patient, portant des vêtements légers et amples est placé debout durant 10 à 20 minutes sous stricte surveillance médicale dans une pièce à 4°C. Les réactions surviennent en général en 10 à 20 mn. En cas de négativité, l'exposition peut être prolongée jusqu'à 30 mn.

Pour l'urticaire cholinergique au froid, le patient doit faire des exercices physiques durant 15 mn dans une pièce à 4°C. Pour le diagnostic de dermographisme au froid, il est nécessaire de frotter la peau pour la stimuler avant de l'exposer au froid.

TRAITEMENT

Une protection vestimentaire contre le froid est préconisée. La consommation d'aliments et boissons glacés, les bains et plonges en eau froide doivent être supprimés. En cas d'intervention chirurgicale, la température du bloc opératoire ne doit pas être trop basse, les solutés perfusés doivent être préchauffés à 37°C [5].

Dans l'urticaire au froid secondaire, la pathologie sous-jacente doit être traitée. Les prises médicamenteuses sont rarement en cause, mais une observation récente a montré une aggravation de l'urticaire au froid lors d'un traitement par inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II [26].

L'induction d'une tolérance au froid a parfois été efficace comme le souligne Henz [5]. Cependant, il n'existe pas d'études sur des séries de patients permettant de prouver son intérêt ; de plus, sa réalisation doit se faire avec une surveillance très étroite car elle peut induire des réactions anaphylactiques. L'induction de tolérance se fait par des bains en eau froide. La température doit être de 5°C supérieure à la température la plus haute qui déclenche les réactions. Quand celle-ci est déterminée, le patient doit prendre sous surveillance plusieurs bains par jour à cette température. La surface cutanée exposée à l'eau est augmentée et en même temps la température est baissée très progressivement en fonction de la tolérance. L'induction de tolérance est obtenue quand le patient supporte une ou 2 douches froides ou un bain corps entier froid par jour. Le traitement d'entretien avec une douche froide ou un bain froid quotidiens est indispensable pour maintenir cette tolérance.

La réponse aux antihistaminiques est inconstante. Dans la série de 102 patients de Koepfel *et al.* [2], ils étaient efficaces dans 50 p. 100 des cas sur une évaluation à 1 mois. L'urticaire était résistante aux anti-H1 dans 19 p. 100 des cas. Certains auteurs ont rapporté l'efficacité de la cyproheptadine, antihistaminique et anticholinergique. Ceci n'a pas été confirmé par des études ultérieures dans lesquelles une amélioration n'était observée que chez 20 p. 100 des patients. Nous rappelons, de plus, que la cyproheptadine augmente l'appétit et peut entraîner une prise de poids. Villas Martinez *et al.* [30] ont mené une étude contrôlée randomisée « cross over », en simple aveugle durant laquelle 7 patients atteints d'urticaire au froid recevaient successivement, par cures de 14 jours, séparées les unes des autres de 7 jours, de la loratadine (10 mg/j), de la cétirizine (10 mg/j), de la cyproheptadine

(4 mg $\times$ 3/j) et du kétotifène (10 mg $\times$ 2/j). Ils ont montré une efficacité statistiquement significative pour la loratadine et la cétirizine, comme avec les 2 autres médicaments, mais avec une meilleure tolérance. Les auteurs soulignent un nombre élevé d'effets secondaires avec la cyproheptadine (somnolence dans 3 cas, prise de poids dans 2 cas). Juhlin *et al.* [31] ont observé une diminution (7 cas) et une disparition (5 cas) de la réactivité au test au glaçon chez 12 patients, 4 heures après la prise de 10 mg de cétirizine.

Les anti-H1 de 2^e génération, dont la loratadine et la cétirizine, semblent devoir être préférés aux plus anciens et en particulier à la cyproheptadine. Selon Henz [5], l'association des anti-H1 aux anti-H2 ne serait pas plus efficace que les anti-H1 seuls. Cet auteur recommande malgré tout la co-prescription d'anti-H1 et anti-H2 avant une intervention chirurgicale chez les patients atteints d'urticaire au froid.

D'autres traitements ont été proposés. Dans une étude ouverte et rétrospective, Husz *et al.* [32] rapportent que 37 patients atteints d'urticaire au froid sur 42 ont eu une efficacité du traitement associant la terbutaline (3 $\times$ 5 mg/j durant une semaine, puis diminué à 3 $\times$ 2,5 mg/j) à l'aminophylline (3 $\times$ 150 mg, semble-t-il par jour). Les auteurs signalent avoir observé une amélioration chez 37 sujets avec des délais de disparition des signes d'environ 6 à 8 semaines chez la plupart des patients. Dans 30 cas, la disparition des symptômes était durable dans les 2 ans qui suivaient l'arrêt du traitement. Une tachycardie, des palpitations et tremblements sont survenus chez 22 patients imposant l'arrêt du traitement chez 3 d'entre eux, diminuant, voire disparaissant lors de la poursuite de la thérapeutique chez les autres.

Un cas d'efficacité d'un inhibiteur des leucotriènes, le montelukast (commercialisé en France sous le nom de Singulair® sans AMM pour l'urticaire) à raison de 10 mg/j a été rapporté [33].

L'efficacité du stanazolol [28], du danazol, de la dapsonne, de la salazopyrine, des bêta 2-sympathomimétiques, de l'aminophylline a été rapportée de façon anecdotique [5].

Henz [5] propose un traitement antibiotique de première intention dans les urticaires au froid. Dans une série de 28 patients traités par antibiotiques, cet auteur rapporte une efficacité chez 44,4 p. 100 des sujets traités par pénicilline à la dose de 1 à 2 millions d'unités par jour durant 2 à 4 semaines et de 50 p. 100 chez ceux traités par doxycycline à raison de 200 mg/j durant 2 semaines. Une étude allemande signalée par cet auteur retrouve une efficacité de ce traitement respectivement chez 33 p. 100 et 20 p. 100 des patients.

Urticaire solaire

Cette urticaire physique représente environ 0,4 p. 100 des urticaires chroniques. Elle peut survenir à tout âge mais atteint préférentiellement l'adulte durant les 3^e et 4^e décades de vie. L'urticaire se développe sur les régions cutanées exposées aux ultraviolets (UV) et/ou à la lumière visible. Les lésions peuvent apparaître même lors d'exposition au travers de vêtements légers ou de vitres. En cas d'exposition du corps entier aux UV, des manifestations systémiques sévères peu-

vent survenir avec bronchospasme, chute tensionnelle et perte de connaissance. Il existe une forme typique immédiate et une forme atypique retardée. Habituellement, dans les secondes qui suivent l'exposition solaire, un prurit apparaît suivi dans les 3 minutes du développement de lésions urticariennes érythémateuses, oedémateuses avec un érythème à bords irréguliers en périphérie de la zone d'exposition aux UV. Les lésions disparaissent en moins de 4 heures. Chez certains patients, l'urticaire solaire ne se développe que lorsque le patient retourne à l'ombre après une exposition aux UV [34, 35]. Ceci est dû au phénomène d'extinction de la réactivité due à l'action inhibitrice de rayonnements de longueurs d'onde supérieures à celles induisant la réaction. Cette notion de spectre inhibiteur explique que certains patients ont des phototests négatifs lorsqu'on les expose à un rayonnement à large spectre comprenant les longueurs d'onde inductrices de l'urticaire solaire mais aussi des longueurs d'onde inhibitrices [34]. Pour chaque patient, il semble en effet exister une longueur d'onde de rayonnement qui induit le maximum de réaction urticarienne et des longueurs d'onde qui inhibent cette réaction (spectre inhibiteur). Des urticaires solaires fixes ont été rapportées. Elles ne se développent que dans des zones limitées du revêtement cutané [36, 37].

Une forme encore plus rare d'urticaire solaire retardée a été décrite avec des lésions se développant 18 à 72 heures après l'exposition. Deux des 40 patients de Uetsu *et al.* [38] ont développé lors des tests des réactions immédiates suivies 48 heures après, sur les sites stimulés, d'une réaction papuleuse dans un cas et d'un eczéma dans le second.

L'évolution spontanée peut être prolongée durant plus de 10 ans. Dans une série de 40 patients, les auteurs signalent n'avoir jamais observé de guérison totale mais que l'amélioration progressive est fréquente [38]. Dans une série de 57 patients, la guérison survenait dans la moitié des cas en 5 ans [39].

Le spectre en cause est variable selon les patients. Dans l'étude de Uetsu *et al.* [38] comptant 40 cas d'urticaire solaire, la lumière visible était en cause dans 24 cas (60 p. 100), la lumière visible, les UVA et les UVB dans 5 cas (12,5 p. 100), les UVA seuls dans 4 cas, les UVB seuls dans 4 cas et les UVA plus UVB dans 3 cas.

L'association à un terrain atopique n'est pas trouvée dans la plupart des études.

L'injection intradermique de sérum autologue péalablement irradié *in vitro* par les UV peut entraîner une réaction locale urticarienne comme observée chez 24/31 (77 p. 100) patients, ce qui fait évoquer l'existence d'un photosensibilisant sérique [38]. Des tests de transfert passif par injection de sérum de patients ont été rapportés positifs. L'urticaire solaire pourrait être due à un chromophore sérique se transformant sous l'action des UV en chromogène, induisant une réaction photoallergique immédiate médiée par les IgE dirigées contre ce facteur endogène sérique photosensibilisant. Le photallergène se lierait aux IgE à la surface des mastocytes, ce qui entraînerait une dégranulation avec libération de médiateurs dont l'histamine. Le photoallergène pourrait aussi se localiser dans l'épiderme [40].

Sur les biopsies cutanées, les mastocytes dermiques sont nombreux. Un afflux de PN éosinophiles est observé dans les minutes qui suivent puis secondairement un infiltrat périvasculaire riche en PN neutrophiles se constitue [40].

Le diagnostic différentiel inclut les photoallergies médicamenteuses, l'urticaire au chaud et les lucites avec des lésions apparaissant plusieurs heures ou jours après les premières expositions solaires et qui disparaissent lentement en 2 à 6 jours. La confusion la plus fréquente est faite avec la porphyrie hépato-érythropoïétique. Dans cette dernière, certains patients présentent peu de bulles mais plutôt des lésions érythémateuses et surtout oedémateuses profondes, douloureuses plus que prurigineuses qui apparaissent dans la petite enfance sur les régions exposées au soleil. Ces formes sont souvent confondues avec une urticaire solaire superficielle et profonde. Il peut s'y associer des urines foncées, une anémie hémolytique et une hépatomégalie. Pour éliminer le diagnostic de porphyrie hépato-érythropoïétique devant toute urticaire solaire, il est nécessaire de pratiquer une étude des porphyrines (érythroporphyrines, uroporphyrines, coproporphyrines) sériques et urinaires. Dans la porphyrie hépato-érythropoïétique, il existe un déficit transmis de façon autosomique récessive portant sur l'activité de l'uro-décarboxylase se traduisant par une augmentation des protoporphyrines érythrocytaires, des uroporphyrines et 7-carboxylate porphyrines urinaires et des isocopro- et coproporphyrines dans les selles.

Le diagnostic nécessite un appareillage permettant une irradiation électromagnétique émettant un spectre large continu. Celui-ci associe des tubes fluorescents, des lampes à vapeur métallique d'haloïde ou à vapeur de quartz de mercure chaud. L'exposition au spectre lumineux large déclenche la poussée urticarienne. L'utilisation de filtres qui bloquent certaines longueurs d'onde permet de déterminer quelle partie du spectre est en cause dans le déclenchement des poussées. Il paraît nécessaire de compléter les données trop générales du guide de bonne pratique des investigations proposé par Kontou-Fili *et al.* [1]. La sensibilité aux UVA (longueur d'onde de 320 à 400 nm) peut être étudiée grâce à des tubes fluorescents émetteurs de lumière noire avec pic maximal à 352 nm, à une dose maximale de 30 J/cm². La réaction peut être déclenchée pour des doses allant selon les patients de 0,1 à 15 J/cm² [38]. La réaction aux UVB (longueur d'onde 280 à 320 nm) est analysée grâce à des lampes fluorescentes avec pic de spectre à 305 nm avec une dose d'environ 3 fois la dose érythémale minimale (DEM) environ 300 mJ/cm². La réaction survient selon les sujets pour des doses de 2,5 à 150 mJ/cm². La sensibilité à la lumière visible est étudiée grâce à un projecteur pour diapositives avec une lampe de 150 à 300 watts, placé à 10 cm de la peau durant 30 mn. La réaction peut survenir en quelques secondes à 20 mn [38]. En cas de négativité de ces tests, l'utilisation d'un simulateur solaire, voire d'une exposition solaire peut être nécessaire [41]. Certains auteurs utilisent des lasers pour explorer des rayonnements monochromatiques [42].

L'étude de la bande de spectre en cause peut être affinée en utilisant des monochromateurs émettant des radiations électromagnétiques de spectres de longueurs d'onde très étroits.

Kontou-Fili *et al.* [1] proposent aussi l'utilisation de spectro-dermographie.

Les patients soumis à ces tests doivent être surveillés. Sur 40 cas, Uetsu *et al.* [38] ont observé un malaise avec sueurs et/ou dyspnée chez 5 patients avec chez l'un d'eux un choc anaphylactique avec dyspnée après quelques minutes d'exposition aux UV. Rappelons qu'il faut faire une lecture immédiate à 6 heures [41], mais aussi à 48 h [38], pour détecter des réactions tardives. La dose urticante minimale (DUM) doit être déterminée.

TRAITEMENT

Il repose sur la protection vestimentaire, avec port d'un chapeau à larges bords, chemises et chemisiers à manches longues et pantalon ou jupe longue. Les patients doivent aussi appliquer des écrans solaires à fort indice protecteur vis-à-vis des UV de longueurs d'onde auxquelles ils sont sensibilisés. Les écrans solaires sont inefficaces chez les patients sensibilisés à la lumière visible. La recherche d'un médicament inducteur doit être faite, quelques cas ayant été exceptionnellement rapportés avec les cyclines [43], avec le répirinast (anti-H1 commercialisé au Japon) [44].

L'induction d'une tolérance a pu être obtenue chez plusieurs patients. Ce traitement sera débuté sous surveillance hospitalière. Différents types de traitements par UV ont été proposés sans grandes séries de patients : UVB à spectre étroit, UVB à large spectre, UVA seuls, UVB et UVA avec ou sans lumière visible [40]. Les rayonnements les plus utilisés sont les UVA. Ils pourraient être efficaces même chez des patients chez lesquels la longueur d'onde incriminée se situe dans les UVB ou le visible. La PUVA thérapie d'emblée peut être proposée mais elle impose une très lente progression dans les doses d'UVA (0,1 à 0,25 J/cm²) toutes les 15 mn en commençant 1h après l'ingestion de psoralènes [45]. Il serait préférable selon Henz [5] de : 1) déterminer la dose minimale d'UV entraînant une réaction urticarienne, dose urticante minimale (DUM) en Joules, induisant les poussées ; 2) de débiter le traitement par une exposition à des UVA à une dose inférieure à celle qui déclenche les poussées et d'augmenter d'heure en heure la dose d'exposition aux UVA jusqu'à induction d'une tolérance puis de prendre le relais par la PUVAthérapie. L'induction de la tolérance est en général obtenue en quelques semaines [5]. Les modalités de la PUVAthérapie sont détaillées par Ryckaert et Roentlands [41]. Elle est débutée à une dose inférieure à la DUM. Chez les patients ayant une DUM très basse un traitement par UVA seuls est fait afin d'augmenter la DUM et pouvoir secondairement débiter la PUVA thérapie. Les UVA sont alors administrés d'heure en heure, 6 fois par jour, 3 jours de suite [41]. Dès que la DUM est d'au moins 1,5 J/cm², la PUVAthérapie est débutée. Elle repose sur la prise de 0,6 mg/kg de 8-méthoxypsoralène 2 heures avant la séance d'exposition aux UVA. Trois séances par semaine sont programmées. Au début, la dose d'UVA est inférieure à la DUM, puis elle est

augmentée de 20 p. 100, deux fois par semaine. Après 10 séances, les phototests sont contrôlés et la DUM réévaluée. Selon Ryckaert et Roentlands [41], même en cas de forte augmentation de la DUM, celle-ci chute en trois mois en l'absence de traitement d'entretien permettant de maintenir la tolérance. Ces auteurs préconisent donc de maintenir un traitement par UVA seuls 1 à 2 fois par semaine après induction de la tolérance. Selon Pont *et al.* [46], les UVA seuls induisent une période réfractaire brève de 24 à 48 h, ce qui impose des traitements d'entretien pluri-hebdomadaires, la PUVAthérapie serait préférable car ne nécessitant en entretien qu'une séance par semaine.

Beissert *et al.* [47] proposent l'induction accélérée de tolérance avec un traitement par UVA seuls et une évaluation portant sur 3 patients. La dose initiale est à 50 p. 100 de la DUM et seul un quart de la surface cutanée est exposé. Les autres quarts sont exposés à une heure d'intervalle. Le traitement est poursuivi par des expositions d'un demi-corps (face antérieure, face postérieure) en augmentant la dose initiale de 30 p. 100 d'heure en heure. Si les expositions d'un demi-corps sont bien tolérées, l'exposition corps entier peut être débutée. La progression des doses toutes les heures doit tenir compte des réactions. Quand il y a seulement érythème et prurit très discrets, les doses sont augmentées de 30 p. 100. S'il y a seulement érythème et prurit modérés, la dose est inchangée. Lorsqu'apparaît une réaction urticarienne, la dose est diminuée de 30 p. 100. Le premier jour, le plus grand nombre de séances est effectué. Le 2^e jour, les séances sont reprises en débutant à la dernière dose de la veille réduite de 30 p. 100. La progression heure après heure est reprise en essayant de faire le plus d'expositions possibles pour parvenir à la dose de 10 J/cm². Une réponse est provoquée avec 50 J/cm². Un traitement d'entretien avec des expositions de 10 J/cm² est effectué 1 à 2 fois par semaine.

D'autres traitements sont proposés. L'efficacité des anti-H1 est inconstante. Les seules séries évaluant leur intérêt ont été faites avec de fortes doses de terféndine, anti-H1 qui n'est plus commercialisé. Des cas isolés d'efficacité d'autres anti-H1 ont été publiés avec la fexofénadine à 180 mg/j [37], l'azélastine [48], la cétirizine (10 mg/j) [40, 49], la doxépine (75 mg/j au début puis 30 mg/j ensuite) [40], l'astémizole (10 mg/j) [40], la loratadine (10 mg/j) [40].

La chloroquine entraîne exceptionnellement une amélioration. Elle est débutée à la dose de 250 mg/j durant 3 semaines puis le traitement d'entretien repose sur la prise de 250 mg tous les 5 jours [5]. Le bêta-carotène, les corticoïdes sont peu efficaces [41].

Les plasmaphérèses associées ou non à la PUVAthérapie ont parfois été rapportées comme efficaces [41, 50, 51]. Une efficacité des plasmaphérèses avec multiplication par 100 de la DUM chez 3 patients sur 4 a été exposée par Creamer D (présentation orale non publiée). La rémission paraissait prolongée de 6 à 24 mois. Malheureusement, ce traitement coûteux était sans efficacité dans les 2 cas rapportés par Collins *et al.* [50]. Dans un cas très invalidant ayant résisté ou mal toléré les anti-H1, le bêta-carotène, les UVB, la PUVAthérapie, la corticothérapie et les antipaludéens de synthèse,

des immunoglobulines intraveineuses ont été administrées [52]. Les cures à la dose de 0,4 g/kg/j administrés 5 jours de suite étaient faites tous les 2 mois. Une tolérance complète de la lumière visible était obtenue 15 jours après la 3^e cure avec des résultats durables un an après la dernière cure en poursuivant la fexofénadine à 180 mg/j. Dans un cas d'urticaire solaire sévère ayant résisté à la chloroquine et aux UVA, la ciclosporine à la dose de 4,5 mg/kg/j a été efficace. Malheureusement il y a avait une rechute dans les 2 semaines qui suivaient l'arrêt du traitement [53].

Urticaire aquagénique

Cette urticaire rare, invalidante, peut mettre en jeu le pronostic vital si le patient qui en est atteint pratique des baignades prolongées. Dans la revue des cas publiés faite par Luong et Nguyen [54], l'âge moyen de survenue est de 23 ans (3 ans-55 ans). Les lésions peuvent apparaître en quelques minutes après l'exposition à l'eau, mais parfois de façon un peu plus tardive. Leur apparition dépend de la température et parfois du degré de salinité de l'eau. Un cas d'urticaire aquagénique à l'eau douce a été signalé avec absence de manifestations lorsque le patient se baignait en eau de mer [54]. Un test à la compresse humidifiée avec du sérum physiologique, avec des solvants (alcool éthylique à 95°) peut être négatif mais positif avec de l'eau douce. Il s'agit de petits éléments œdémateux, peu prurigineux, avec un érythème périphérique entouré parfois par un halo de vasoconstriction ressemblant aux lésions d'urticaire cholinergique. Des formes localisées ont été signalées [55].

Des formes familiales sont décrites [56, 57]. Mouterde *et al.* [56] ont rapporté 8 observations de malaises survenant chez des nourrissons lors du bain, accompagnés de vomissements dans 2 cas et d'une histaminolibération. La sortie du bain et une stimulation de l'enfant permettaient une résolution de la symptomatologie. Ces syncopes sont survenues chez de jeunes enfants ayant des antécédents familiaux (parents, oncles et tantes, grands parents) de dermatographisme ou d'éruption cutanée après exposition à l'eau ou au soleil. Ceci fait suspecter l'existence de formes d'anaphylaxie à l'eau sans urticaire. D'autre part, ces cas conduisent à proposer d'informer les familles ayant un membre atteint d'urticaire ou de dermatographisme à l'eau du risque de survenue de syncopes lors des bains de leurs jeunes enfants.

Sur le plan physiopathologique, il existe une dégranulation mastocytaire, une libération d'histamine sérique qui peut être dosée après test d'exposition à l'eau. La réaction provoquée par l'exposition à une compresse humide pourrait être bloquée par l'application de scopolamine, ce qui a fait suspecter l'existence d'une composante cholinergique mais les traitements par scopolamine sont malgré tout inefficaces. Le mécanisme d'histaminolibération n'est pas élucidé [54]. Pour certains, un antigène hydrosoluble contenu dans le *stratum corneum* des patients diffuserait au travers de l'épiderme jusqu'au derme où il induirait une histaminolibération. Ceci a été proposé par Czarnetzki *et al.* [58] qui ont montré chez 2 patientes que l'injection intradermique d'ex-

traits de couche cornée épidermique induisait une réaction inflammatoire non observée chez des témoins. Les tests de dégranulation des basophiles humains avec l'extrait épidermique étaient positifs chez les patientes et négatifs chez les témoins. L'augmentation des réactions par un badigeon cutané préalable par de l'acétone, des tests épicutanés négatifs avec la sueur mais positifs si réalisés avec la sueur et le sébum font suspecter que dans certains cas l'antigène est une substance polaire de la couche cornée, située autour des follicules pileux [54, 59].

Le diagnostic est fait en appliquant une compresse humidifiée par de l'eau douce à 37°C durant 30 mn [1]. Dans quelques cas ce test est négatif avec l'eau distillée mais positif avec une solution saline à 5 p. 100 [59]. Certains auteurs ont noté que le pré-traitement de la peau par une application d'acétone augmentait la réaction à la compresse humide [59].

Dans l'urticaire aquagénique localisée, le test est positif uniquement sur les sites qui réagissent habituellement. Dans notre expérience et dans quelques cas de la littérature le test à la compresse humide est parfois négatif. Il faut le poursuivre par une immersion d'une main dans l'eau à 37°C et en cas de négativité par une immersion d'un segment de membre ou des jambes dans une baignoire avec de l'eau à 37°C chez un patient sous surveillance médicale étroite car l'histaminolibération induite peut s'accompagner de manifestations anaphylactiques généralisées.

Le patient doit prendre des douches brèves en se séchant rapidement et supprimer les bains.

Aucun traitement n'est codifié. Il est recommandé au patient de prendre un anti-H1 avant sa douche, avec un bénéfice inconstant. La scopolamine n'a pas fait preuve de son efficacité. Des cas isolés d'efficacité importante ou partielle de la PUVAthérapie ou des UVB associés à des anti-H1 ont été rapportés [54].

Urticaire vibratoire

Cette urticaire physique très rare peut être familiale (autosomique dominante) ou acquise. Les lésions apparaissent lorsque qu'une partie du corps est soumise à des vibrations répétées comme en montant à moto, à vélo ou à cheval, en utilisant une tondeuse, un marteau-piqueur ou lors de massage. Le stimulus vibratoire est suivi d'un prurit auquel succède une urticaire d'intensité croissante dans les 6 heures suivantes et qui s'estompe lentement en 24 heures. En cas de stimulus vibratoire intense et prolongé, l'urticaire peut être généralisée et des signes généraux avec céphalées peuvent survenir.

Le diagnostic peut être fait en utilisant un mixeur ou agitateur vortex [1]. Ces appareils sont utilisés couramment dans les laboratoires biologiques. Sur le vibreur de l'agitateur électrique est posée une plaque qui peut être agitée dans un plan horizontal ou osciller. Pour explorer une urticaire vibratoire la plaque de l'agitateur vortex doit se déplacer dans un plan horizontal. L'appareil réglé de la sorte, la plaque est ôtée, la peau mise en contact avec l'agitateur ayant une surface plane en forme de cercle, durant 5 mn. Le site

d'exposition est examiné durant les 6 heures qui suivent pour noter le délai d'apparition et d'extension des lésions. La réaction est caractéristique d'une urticaire vibratoire s'il s'agit d'un œdème prurigineux circonferenciel.

Références

1. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevie LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52:504-13.
2. Koeppl MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. Urticaire au froid, 104 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1996;123:627-32.
3. Hermes B, Prochazka A-K, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz B. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:307-14.
4. Frezzolini A, De Pita O, Cassano N, D'Argento V, Ferranti G, Filotico R et al. Evaluation of inflammatory parameters in physical urticarias and effects of an anti-inflammatory/antiallergic treatment. *Int J Dermatol* 2002;41:431-8.
5. Henz BM. Antihistamines and alternatives in physical urticaria. *Dermatologic Therapy* 2000;13:392-402.
6. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324-7.
7. Commins SP, Kaplan AP. Immediate pressure urticaria. *Allergy* 2002; 57:56-7.
8. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaiologos G, Aroni K. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1090-3.
9. Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:155-9.
10. Vena GA, D'Argento V, Cassano N, Mastrodonardo M. Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed pressure urticaria. *Acta Derm Venerol* 1998;78:304-5.
11. Miranda-Romero A, Navarro L, Perez-Oliva N, Gonzalez-Lopez A, Garcia-Munoz M. Occupational heat contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1998;38:358-9.
12. Baba T, Nomura K, Hanada K, Hashimoto I. Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine release. *Br J Dermatol* 1998;138:326-8.
13. Higgins EM, Friedmann PS. Clinical report and investigation of a patient with localized heat urticaria. *Acta Derm Venerol* 1991;71:434-6.
14. Skrebova N, Takiwaki H, Miyaoka Y, Arase S. Localized heat urticaria: a clinical study using laser Doppler flowmetry. *J Dermatol Sci* 2001;26: 112-8.
15. Koh YI, Choi IS, Lee SH, Lee JB, Park CH, Hong SN. Localized heat urticaria associated with mast cell and eosinophil degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:714-5.
16. Chung HS, Lee KH, Ro JY. Heat contact urticaria. A case report. *Yonsei Med J* 1996;37:230-5.
17. Chang A, Zic JA. Localized heat urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:354-6.
18. Neittaanmaki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:636-44.
19. Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, Dalenne R, Joseph M, Wallaert B et al. Tumor necrosis factor-alpha release during systemic reaction in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:501-9.

20. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human *in vivo* cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995;75:343-7.
21. Lindmark B, Wallengren J. Heterozygous alpha 1-antichymotrypsin deficiency may be associated with cold urticaria. *Allergy* 1992;47:456-8.
22. Polliack A, Lugassy G. Autoimmunity and auto-immune syndromes associated with and preceding the development of lymphoproliferative disorders. *Leukemia* 1992;6: s152-4.
23. Doeglas HM, Rijntjes WJ, Schroder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol* 1986;114:311-8.
24. Lin RY, Schwartz RA. Cold urticaria and HIV infection. *Br J Dermatol* 1993;129:465-7.
25. Mathelier-Fusade P, Leynadier F. Acquired cold urticaria after jellyfish sting. *Contact Dermatitis* 1993;29:273.
26. Kränke B, Mayr-Kanhäuser S. Cold urticaria and angiotensin converting enzyme inhibitor. *Acta Derm Venereol* 2002;82:149-50.
27. Zip CM, Ross JB, Greaves MW, Scliver CR, Mitchell JJ, Zoar S. Familial cold urticaria. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:338-41.
28. Ormerod AD, Smart L, Reid TM, Milford-Ward A. Familial cold urticaria. Investigation of a family and response to stanazolol. *Arch Dermatol* 1993;129:343-6.
29. Garcia F, Blanco J, Perez R, Alonso L et al. Localized cold urticaria associated with immunotherapy. *Allergy* 1998;53:110-1.
30. Villas-Martinez F, Contreras FJ, Lopez Cazana JM, Lopez Serrano MC, Martinez Alzamora F. A comparison of new nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992;2:258-62.
31. Juhlin L, de Vos C, Rihoux JP. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80-induced wheals and flares, experimental dermatographism, and cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:599-602.
32. Husz S, Toth-Kasa I, Kiss M, Dobozy A. Treatment of cold urticaria. *Int J Dermatol* 1994;33:210-3.
33. Hani N, Hartmann K, Casper C, Peters T, Schneider LA, Hunzelmann N et al. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000;80:229.
34. Watanabe M, Matsunaga Y, Katayama I. Solar urticaria: A consideration of the mechanism of inhibition spectra. *Dermatology* 1999;198:252-5.
35. Miyauchi H, Horio T. Detection of action, inhibition and augmentation spectra in solar urticaria. *Dermatology* 1995;191:286-91.
36. Reinauer S, Leenutaphong V, Holzle E. Fixed solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:161-5.
37. Schwarze HP, Marguery MC, Journe F, Loche E, Bazex J. Fixed solar urticaria to visible light successfully treated with fexofenadine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:39-41.
38. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol* 2000;142:32-8.
39. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, Balato F, Ayala F, Di Costanzo MP. Solar urticaria: a report on 57 cases. *Am J Contact Dermat* 2000;11:89-94.
40. Roelandts R, Ryckaert S. Solar urticaria: the annoying photodermatosis. *Int J Dermatol* 1999;38:411-8.
41. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria. A report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol* 1998;134:71-4.
42. Alora MBT, Taylor CR. Solar urticaria: case report and phototesting with lasers. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:341-3.
43. Yap LM, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. Drug-induced solar urticaria due to tetracycline. *Australas J Dermatol* 2000;41:181-4.
44. Kurumaji Y, Shono M. Drug-induced solar urticaria due to repirinast. *Dermatology* 1994;188:117-21.
45. Farr PM. Solar urticaria. *Br J Dermatol* 2000;142:4-5.
46. Pont M, Delaporte E, Bonnevalle A, Thomas P. Urticaire solaire : désensibilisation UVA avant PUVAthérapie. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:296-9.
47. Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1030-2.
48. Danno K, Mori N. Solar urticaria: report of two cases with augmentation spectrum. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:30-3.
49. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, Del Sorbo A. Cetirizine for solar urticaria in the visible spectrum. *Dermatology* 2000;200:334-5.
50. Alins P, Ahamat R, Green C, Ferguson J. Plasma exchange therapy for solar urticaria. *Br J Dermatol* 1996;134:1093-7.
51. Bissonnette R, Buskard N, McLean DI, Lui H. Treatment of refractory solar urticaria with plasma exchange. *J Cutan Med Surg* 1999;3:236-8.
52. Puech-Plottova I, Michel JL, Rouchouse B, Perrot JL, Dzvinga C, Cambazard F. Urticaire solaire : un cas traité par immunoglobulines polyvalentes. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:831-5.
53. Edstrom DW, Ros AM. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:61-3.
54. Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:483-5.
55. Blanco J, Ramirez M, Garcia F, Herrero D, Fuentes M, Perez R. Localized aquagenic urticaria. *Contact Dermatitis* 2000;42:303-4.
56. Mouterde O, Mallet E, Spriet J. Malaises au bain chez le nourrisson, une forme pédiatrique de l'urticaire aquagénique ? *Arch Pediatr* 1997;4: 1111-5.
57. Bonnetblanc JM, Andrieu-Pfahl F, Meraud JP, Roux J. Familial aquagenic urticaria. *Dermatologica* 1979;158:468-70.
58. Czarnetzki BM, Bretholt KH, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:623-7.
59. Hide M, Yamamura Y, Sanada S, Yamamoto S. Aquagenic urticaria: a case report. *Acta Derm Venereol* 2000;80:148-9.