Revues générales

Mise au point sur l'urticaire cholinergique

RÉSUMÉ : L'urticaire cholinergique est une forme d'urticaire chronique inductible. Les poussées sont déclenchées par l'élévation active ou passive de la température corporelle lors d'un exercice physique, d'une émotion ou d'un bain chaud par exemple. Elle touche plus fréquemment l'homme jeune avec un âge moyen de début à 16 ans. La forme classique est caractérisée par la survenue de papules érythémateuses prurigineuses en tête d'épingle entourées d'un halo érythémateux. Le diagnostic est clinique, basé sur l'interrogatoire et la réalisation d'un test de provocation. Le diagnostic différentiel principal est l'anaphylaxie alimentaire ou médicamenteuse induite par l'exercice physique, à évoquer en cas de symptômes d'anaphylaxie au moment des poussées. L'objectif du traitement est à définir avec le patient, en fonction de la sévérité et du retentissement de la maladie.

J. CASTAGNA
Service de Dermatologie et Centre d'allergologie, CHU BESANÇON.

L'urticaire cholinergique (UChol) est une forme d'urticaire chronique inductible non physique. On la différencie de l'urticaire chronique spontanée et des autres formes d'urticaire chronique inductible avec facteur déclenchant physique externe ou non (***tableau I***). Dans l'UChol, les poussées sont déclenchées par une élévation active (exercice physique, stress émotionnel) ou passive (bains chauds, aliments ou boissons chaudes, aliments épicés, etc.) de la température corporelle [1].

Épidémiologie

Contrairement à l'urticaire chronique spontanée, l'UChol est plus fréquente chez les hommes. Elle débute généralement entre l'âge de 10 et 30 ans, avec un âge de début moyen à 16 ans. Elle toucherait 4 à 11,2 % de la population, mais est probablement sous-diagnostiquée car peu rapportée par les patients dans les formes non graves. La durée moyenne de la maladie est de 4 à 7,5 ans [1]. Concernant les comorbidités, la présence d'un terrain atopique a été décrit chez 45,5 % des patients dans une étude allemande [2], moins fréquemment dans une étude française du Groupe urticaire de la Société française de dermatologie et une étude coréenne [3, 4]. Une anhidrose ou hypohydrose a également été rapportée, pouvant expliquer la physiopathologie de la maladie [4, 5]. Des cas familiaux sont possibles [4].

Sous-types d'urticaire chronique	
Urticaire chronique spontanée	**Urticaire chronique inductible**
Apparition spontanée de papules prurigineuses, ou d'angiœdèmes, ou les deux ≥ 6 semaines	**Urticaires physiques :** – dermographisme – urticaire au froid – urticaire retardée à la pression – urticaire solaire – urticaire au chaud – angiœdème vibratoire **Autres urticaires inductibles :** – urticaire cholinergique – urticaire de contact – urticaire aquagénique

Tableau I : Classification des urticaires chroniques, d'après [1].

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Dans l'urticaire cholinergique, le facteur déclenchant les poussées est une élévation active (exercice physique, stress émotionnel) ou passive (bains chauds, aliments ou boissons chaudes, aliments épicés…) de la température corporelle.
- Le diagnostic est clinique, basé sur l'interrogatoire et la réalisation d'un test de provocation.
- Dans les formes sévères, il y a un fort retentissement sur la qualité de vie des patients.
- La physiopathologie est mal connue et pourrait mettre en jeu une allergie à la sueur ou des anomalies de la fonction sudorale.
- L'algorithme de prise en charge est calqué sur celui de l'urticaire chronique spontanée. En cas d'échec des anti-H1, aucun traitement n'a l'AMM dans l'urticaire inductible.

Clinique

Les crises peuvent survenir plusieurs fois par jour et durent entre 15 minutes à 1 heure. La forme la plus fréquente est caractérisée par la survenue de papules érythémateuses prurigineuses de petite taille, dites en "tête d'épingle", entourées d'un halo érythémateux (***fig. 1***) [1, 3]. Le tronc est la zone la plus fréquemment touchée. Les paumes, les plantes et les plis axillaires ne sont jamais atteints. En plus de la forme classique, trois autres formes cliniques ont été décrites par des auteurs coréens [3] :
– la survenue de papules folliculaires couleur chair sans modification de la couleur de la peau ;
– la survenue de nappes érythémateuses sans papules ;
– la survenue d'un prurit cholinergique isolé, sans lésions cutanées.

Fig. 1 : Urticaire cholinergique : papules érythémateuses en tête d'épingle entourées d'un halo érythémateux.

Ces différentes présentations peuvent être intriquées chez certains patients et ne sont pas exclusives. En plus du prurit, la douleur ou la sensation de brûlure peuvent être rapportées par les patients. Des angiœdèmes cholinergiques sont possibles, plus rares, et concerneraient principalement des femmes avec des formes plus sévères d'UChol [6, 7]. Les manifestations anaphylactiques au moment des poussées sont possibles, bien que rares [8]. Le diagnostic différentiel principal est l'anaphylaxie alimentaire ou médicamenteuse induite par l'exercice physique [1]. Un bilan allergologique est recommandé chez ces patients.

Physiopathologie

Elle est peu connue. Comme toutes les urticaires chroniques, une activation mastocytaire non spécifique semble mise en jeu dans l'UChol [9]. Un mécanisme d'activation mastocytaire spécifique avec allergie à la sueur de type I (IgE-médiée), a également été décrit chez un sous-groupe de patients. Par ailleurs, certaines équipes rapportent des anomalies de la fonction sudorale chez les patients atteints d'UChol, hypothèse renforcée par la présence d'une anhidrose ou hypohidrose chez certains patients. L'acétylcholine pourrait jouer un rôle central dans la physiopathologie de la maladie [5]. Les tests cutanés à la sueur autologue ou à l'acétylcholine ne sont pas pratiqués en France en routine.

Diagnostic et évaluation de la sévérité

Le diagnostic est clinique, basé sur l'interrogatoire et la réalisation d'un test de provocation [1]. Un test de provocation protocolisé a été proposé dans l'UChol, sur vélo d'appartement ou tapis roulant pendant 30 minutes, avec augmentation de la fréquence cardiaque de 3 battements/minutes toutes les minutes [1, 10]. En cas de test positif, il est recommandé d'attendre plus de 24 heures puis de réaliser un test d'immersion dans un bain chaud à 42 °C pendant 15 minutes après élévation de plus de 1 degré de la température corporelle [1]. Ces tests sont considérés positifs en cas d'apparition des lésions prurigineuses immédiatement ou dans les 10 minutes qui suivent l'arrêt du test. Dans les centres qui ne sont pas équipés et en l'absence de contre-indication cardiologique, il est possible de faire réaliser un effort physique au patient avec, par exemple, des montées/descentes d'escalier ou des pompes. L'avantage des tests protocolisés est de pouvoir mesurer l'effort entraînant le déclenchement de la poussée et donc d'évaluer la sévérité de la maladie et l'efficacité des traitements.

Le score DLQI est utilisé en routine pour évaluer le retentissement de la maladie. Une étude a montré un score élevé avec une altération de la qualité de vie chez les patients atteints de formes sévères d'UChol [11]. Cependant, il est peu adapté à l'évaluation de cette maladie. Récemment, des scores dédiés ont été

développés mais ne sont pas encore validés en français : CholU-QoL pour l'évaluation de la qualité de vie, CholUAS7 pour l'évaluation de l'activité de la maladie, CholU *severity index* pour l'évaluation de la sévérité de la maladie [12, 13].

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont peu nombreux, listés dans le ***tableau II***. Il convient d'éliminer une anaphylaxie alimentaire ou médicamenteuse induite par l'exercice physique en cas de symptômes d'anaphylaxie au moment des poussées [1, 14]. Le patient pourra être adressé chez un allergologue. D'autres formes d'urticaire inductible peuvent mimer l'UChol, notamment l'urticaire aquagénique, à la chaleur ou adrénergique [14, 15]. Par ailleurs, un patient peut présenter plusieurs formes d'urticaires inductibles associées, ou une urticaire chronique spontanée associée à l'UChol. L'interrogatoire et les tests de provocation aident à poser un diagnostic de certitude. Le syndrome BASCULE (pour *bier anaemic spots, cyanosis with urticarial-like eruption*), de description récente, est parfois confondu avec l'urticaire, notamment cholinergique. C'est une dermatose vasomotrice, touchant principalement les femmes jeunes, caractérisée par la triade tâche de Bier, cyanose et lésions urticariformes, déclenchée par l'orthostatisme [14, 16].

Prise en charge thérapeutique

Les dernières recommandations de prise en charge des urticaires inductibles ont été actualisées en 2016 [1]. Comme pour les autres dermatoses inflammatoires chroniques, l'objectif du traitement est à définir avec le patient, en fonction de la sévérité et du retentissement de la maladie. L'éviction du facteur déclenchant est particulièrement difficile dans cette forme d'urticaire inductible, et l'éviction de l'activité physique est peu recommandable sur le plan de la santé publique. Les antihistaminiques de type 1 (anti-H1) de seconde génération sont recommandés en première intention, en traitement de fond, de 1 à 4 prises par jour en cas d'inefficacité. Les anti-H1 de seconde génération ayant prouvé leur bonne tolérance à dose optimisée dans l'urticaire sont notamment la desloratadine, la fexofenadine, la lévocétirizine, la cétirizine, la rupatadine, la loratadine, la mizolastine, l'ébastine et la bilastine [17]. En cas d'échec des anti-H1, il n'y pas de traitement ayant l'AMM dans les urticaires inductibles actuellement. La conférence internationale d'experts sur l'urticaire recommande de prendre en charge les patients atteints d'urticaire inductible, dont l'UChol, comme les patients atteints d'urticaire chronique spontanée. Plusieurs séries de cas montrent l'efficacité partielle ou totale du traitement par omalizumab (40-70 % des patients dans la littérature) [4, 12, 18-21]. La dose recommandée est de 300 mg toutes les 4 semaines avec une optimisation possible en cas de mauvais contrôle (rapprochement des intervalles et/ou augmentation de la dose jusqu'à 600 mg toutes les 2 semaines). D'autres traitements sont parfois essayés, avec une efficacité variable : antihistaminique de type 2 (anti-H2), montelukast, propanolol, doxépine, oxybutynine, ciclosporine, dupilumab [4, 11, 22]. Des protocoles de désensibilisation à l'effort physique peuvent également être essayés [4, 23]. Ces patients sévères, réfractaires aux traitements de première ligne, peuvent être adressés en centre spécialisé, et potentiellement bénéficier de molécules à l'essai dans cette indication (remibrutinib, inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton [BTK], en cours de développement dans l'urticaire inductible).

Diagnostic différentiel	Caractéristiques
Anaphylaxie induite par l'effort	Anaphylaxie à un aliment ou un médicament survenant jusqu'à 6h après la prise, déclenchée par un effort physique.
Urticaire au chaud	Rare, papules urticariennes survenant rapidement sur les zones du corps exposées à la chaleur.
Urticaire aquagénique	Rare, papules urticariennes survenant rapidement sur les zones en contact avec l'eau, quelle que soit sa chaleur. Des formes ont été décrites uniquement à l'eau de mer.
Urticaire adrénergique	Exceptionnelle, peu de cas décrits, survenue de petites papules rosées ou érythémateuses entourées d'un halo de vasoconstriction suite à un traumatisme, une émotion intense, la consommation d'aliments ou boissons tels que le café, le chocolat ou le gingembre. Des formes de chevauchement avec l'urticaire cholinergique sont décrites.
Syndrome BASCULE	Symptomatologie peu prurigineuse mais plutôt à type de brûlures ou paresthésies, provoquées par l'orthostatisme, avec des macules anémiques entourées d'une zone de cyanose et érythème central des membres inférieurs.

Tableau II : Diagnostics différentiels de l'urticaire cholinergique.

Remerciements : Je remercie chaleureusement Pr Angèle Soria pour son aide et son expertise.

BIBLIOGRAPHIE

1. Magerl M, Altrichter S, Borzova E *et al.* The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 2016;71:780-802.

Revues générales

2. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S *et al.* Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol*, 1994;31:978-981.
3. Kim HJ, Lee MG. Cholinergic urticaria: More than a simple inducible urticaria. *Australas J Dermatol*, 2017;58:e193-e198.
4. Castagna J, Tetart F, Badaoui A *et al.* Severe cholinergic urticarial: patients' clinical characteristics and therapeutic approach. 6th GA2LEN Global Urticaria Forum, 2022.
5. Fukunaga A, Oda Y, Imamura S *et al.* Cholinergic Urticaria: Subtype Classification and Clinical Approach. *Am J Clin Dermatol*, 2023;24:41-54.
6. Washio K, Fukunaga A, Onodera M *et al.* Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: Report of 15 cases. *J Dermatol Sci*, 2017;85:135-7.
7. Mellerowicz EJ, Asady A, Maurer M *et al.* Angioedema frequently occurs in cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:1355-1357.e1.
8. Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016;4:284-291.
9. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE *et al. In vivo* studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1975; 55:394-402.
10. Altrichter S, Salow J, Ardelean E *et al.* Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*, 2014; 75:88-93.
11. Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K *et al.* Addition of lafutidine can improve disease activity and lead to better quality of life in refractory cholinergic urticaria unresponsive to histamine H1 antagonists. *J Dermatol Sci*, 2016;82:137-139.
12. Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM *et al.* Efficacy and safety of omalizumab (xolair) for cholinergic urticaria in patients unresponsive to a double dose of antihistamines: a randomized mixed double-blind and open-label placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:1599-1609.e1.
13. Koch K, Weller K, Werner A *et al.* Antihistamine updosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1483-1485.e9.
14. Soria A. Actualités dans l'urticaire cholinergique. Progrès en Dermato-Allergologie – GERDA 2023. France : John Libbey Eurotext ; 2023. p. 259-271.
15. Hogan SR, Mandrell J, Eilers D. Adrenergic urticaria: review of the literature and proposed mechanism. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:763-766.
16. Guillen-Climent S, Porcar Saura S, Pons Benavent M *et al.* BASCULE syndrome associated with presyncopal episodes and first-degree atrioventricular block. *Int J Dermatol*, 2021;60:e400-2.
17. Cataldi M, Maurer M, Taglialatela M *et al.* Cardiac safety of second-generation H1 -antihistamines when updosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*, 2019;49:1615-1623.
18. Metz M, Ohanyan T, Church MK *et al.* Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*, 2014;73: 57-62.
19. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*, 2016;175:404-406.
20. Altrichter S, Chuamanochan M, Knoth H *et al.* Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:788-791.e8.
21. Kim JH, Park HS, Ye YM *et al.* Omalizumab treatment in patients with cholinergic urticaria: a real-world retrospective study in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020;12:894-896.
22. Sirufo MM, Catalogna A, Raggiunti M *et al.* Cholinergic urticaria, an effective and safe "Off Label" use of dupilumab: a case report with literature review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022;15:253-260.
23. Kozaru T, Fukunaga A, Taguchi K *et al.* Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticaria. *Allergol Int*, 2011;60:277-281.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultante pour Novartis, Janssen, Leo Pharma, UCB, BMS, Sanofi. Oratrice pour Novartis, Abbvie, Amgen, Sanofi.