

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'URTICAIRE AU FROID

Réalisées par le Centre de Preuves en Dermatologie et le Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie.

L'urticaire au froid (UF) consiste cliniquement en une éruption papuleuse, érythémateuse, et prurigineuse survenant lors des expositions au froid et régressant en moins de 2 heures après réchauffement, sans laisser de cicatrice ni de pigmentation. Elle peut être superficielle (œdème dermique) ou profonde (œdème dermo-hypodermique ou angioœdème). Elle appartient au spectre des urticaires chroniques inductibles (UCInd) pour lesquelles un ou plusieurs facteurs déclenchants peuvent être déterminés, contrairement à l'urticaire chronique dite « spontanée » (UCS). Dans les UCInd, plusieurs facteurs déclenchants sont possibles : la friction, la pression, la chaleur, les vibrations, etc. Les UCS et les UCInd peuvent s'associer de façon synchrone ou non chez un même patient. Sa prévalence serait proche de 0.05% en Europe Centrale [Möller, 1996] ; en France, aucun chiffre précis n'a été publié. L'UF serait en fréquence au deuxième rang des UCInd après le dermographisme. Dans l'évaluation récente monocentrique barcelonaise menée entre 2002 et 2016, l'UF représenterait plus de 28% des UCInd.

Il n'existe pas de consensus en France parmi les praticiens s'occupant d'UF sur la définition de la maladie et les facteurs de risque de formes sévères, ni sur la place des explorations para cliniques utiles, ni sur la stratégie thérapeutique adaptée.

OBJECTIFS DE CES RECOMMANDATIONS

En l'absence de consensus sur la prise en charge de ce type d'urticaire, les objectifs de ces recommandations françaises sont de fournir aux professionnels de santé s'occupant de patients atteints d'urticaire au froid des outils pour mieux définir la maladie, le pronostic mais aussi connaître les éléments indispensables à son diagnostic et son traitement. Les professionnels concernés sont les médecins généralistes, urgentistes, dermatologues, pédiatres, allergologues, médecins du travail mais aussi personnel soignant impliqué dans l'éducation thérapeutique du malade.

Ces recommandations concernent les formes de l'enfant et de l'adulte. En revanche, les formes liées aux cryopathies ne seront pas abordées (urticaires au froid familiales, génétiquement déterminées, urticaires au froid accompagnant des maladies auto inflammatoires).

METHODOLOGIE

La méthodologie utilisée est celle proposée par la Haute Autorité de Santé ([www.has-sante](http://www.has-sante.fr)). En pratique, la recherche bibliographique a été réalisée à partir de la base de données Medline. Elle a porté sur la période 1980-2022 et n'a retenu que les articles en anglais ou en français.

Les articles identifiés à partir des mots clés du MESH (<https://centredepreuves.sfdermato.org/>) ont été sélectionnés en fonction de leur niveau

de preuve, en privilégiant les niveaux les plus élevés. Les études rétrospectives, les cas cliniques et les séries de cas ont été retenus du fait de la rareté de la littérature.

Les résumés de congrès et communications orales ont également été retenus pour ce motif.

Les articles ont été sélectionnés après identification à partir des titres et des résumés dans un premier temps, puis ils ont été analysés à l'aide d'une grille de lecture établie *a priori* par le GT. La flow chart des articles retenus est disponible sur le site du centre de preuve (<https://centredepreuves.sfdermato.org/>). Une veille bibliographique a été instituée pendant la durée de l'analyse.

Un groupe de travail constitué de praticiens des différentes disciplines concernées et dénués de liens d'intérêt s'est réuni à 4 reprises (liste disponible sur <https://centredepreuves.sfdermato.org/>). Il a rédigé les recommandations à partir de l'analyse de la littérature faite par deux de ses membres (AB et BG). Lorsque la littérature ne permettait pas d'apporter une réponse consensuelle à une question posée, 9 experts du domaine ont été sollicités (liste disponible sur <https://centredepreuves.sfdermato.org/>) pour répondre à des questions spécifiques. Le document préliminaire a ensuite été soumis à un groupe de relecteurs (liste disponible sur <https://centredepreuves.sfdermato.org/>) spécialisés dans le domaine mais venant des différentes disciplines impliquées par le thème afin d'avoir leur validation des différents points étudiés. Les remarques des experts et des relecteurs ont été analysées par le GT et intégrées ou non au document final en fonction de leur pertinence.

Les recommandations ont été classées par grade selon la grille proposée par la HAS ci-dessous :

Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4)
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires

DESCRIPTION CLINIQUE

* Analyse de la littérature :

Pour ce chapitre, seules les séries de plus de 50 cas d'UF ont été analysées afin de déterminer les principales caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives de l'affection.

En 1985, Neittaanmaki (1) publie la plus importante série de cas. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 10 ans qui réunit 220 cas d'UF en Finlande. Les malades sont répartis en deux cohortes : une cohorte A pour laquelle les patients ont été examinés par l'auteur et une cohorte B portant sur les malades analysés à partir de leurs dossiers hospitaliers. Pour cet auteur, la moyenne d'âge des patients est de 25,1 ans mais avec des extrêmes allant de 1 à 74 ans. Il existe une nette prédominance féminine (63,2%). La durée de la symptomatologie est en moyenne de 6,3 ans (3 semaines à 37 ans). La grande majorité des cas d'UF sont des formes acquises primitives.

Quatre autres séries rétrospectives rapportent des cohortes de 99 (2), 74 (3), 52 (4) et 50 malades (5). Dans ces quatre séries, on retrouve une prédominance féminine nette (respectivement 62%, 63,5%, 76,9% et 70%). La maladie touche des adultes jeunes : moyenne d'âge du début des signes 22 ans (2), 35 ans (4), 28,5 ans (5) et si on sépare en fonction des populations d'adultes et d'enfants, la moyenne d'âge chez les enfants est de 9,1 ans et chez les adultes de 40,5 ans (3).

L'association à un autre type d'urticaire inductible n'est pas rare : dans 30% des cas (dermographisme 21%, urticaire cholinergique 8% et urticaire à la chaleur 1%) pour Neittaanmaki (1), dans 56% des cas de la série de Jain et coll. (2) (parmi les 41 patients pour lesquels la donnée est recueillie : dermographisme 5, urticaire cholinergique 11, urticaire à la chaleur 4, urticaire retardée à la pression 2 et urticaire chronique spontanée 1) et dans 32% des cas (16/50, urticaire cholinergique 5 et dermographisme 11) pour Stepaniuk et coll. (5) Cette fréquence est plus faible dans la série de Paulino (15,4%) (4).

Un terrain atopique est observé entre 52% et 53,7% des malades selon les séries (2,4,5).

Les données de la série prospective de Katsarou-Katsari (6) issues de 4 157 urticaires, parmi lesquelles 352 sont inductibles dont 95 dues au froid, montrent des résultats globalement assez proches : prédominance féminine dans 51,6% des cas, âge médian de début à 32,5 ans +/- 15,6 et coexistence d'une autre urticaire inductible (29%) ; dermographisme et urticaire cholinergique essentiellement. En revanche la coexistence d'un terrain atopique serait moindre (33,9%).

La fréquence des angioedèmes est variable selon les séries : 6,7% (2/30) pour Siebenhaar (7) mais 33,4% pour Bizjak (184/551) (8).

Une étude pédiatrique d'une cohorte rétrospective de 415 enfants vus dans un centre de référence (9) ne retrouve pas de prédominance féminine chez l'enfant (49,6% de filles). L'âge médian de début est de 8,4 ans (0,3 - 18,3). L'association à d'autres types d'urticaire est de 25,8%, comparable à ce qui est observé chez l'adulte. Un terrain atopique est observé dans 78,3% des cas. Les auteurs rapportent une corrélation entre la positivité du test au froid et le risque d'anaphylaxie. La situation la plus fréquemment en cause dans

les cas d'anaphylaxie est la baignade (77,6%). Les autres causes sont l'ingestion d'aliments ou de boissons froides, l'exposition à un environnement froid. En dehors de la répartition par sexe, les caractéristiques des patients pédiatriques ne diffèrent pas vraiment de la population adulte.

Les principales situations déclenchant les crises d'urticaire au froid sont les suivantes : baignade, exposition à l'air froid, ingestion de produits froids, travail en atmosphère froide, différentiel thermique brutal, etc. mais aussi injection de produits non réchauffés, bloc opératoire et refroidissement de membres, sports extrêmes exposés au froid, cabines de cryothérapie...

De rares cas d'urticaire au froid apparaissant dans les suites de piqûres d'hyménoptères, contact avec des méduses, ou après vaccinations ont été rapportés (10,11) (12) ; la recherche bibliographique réalisée n'a pas permis de les quantifier ni de les caractériser.

*** Avis des experts :**

Concernant les UF après épisodes infectieux, l'ensemble des experts consultés s'accordent pour dire qu'il s'agit de formes de durée plus courte et qu'elles seraient plus fréquentes chez l'enfant. Pour 4 experts, cette situation n'entraîne pas de changement de la stratégie thérapeutique. Pour 4 autres, elle amène à renforcer le dosage des antihistaminiques anti H1 (anti-H1) et à limiter la fièvre par l'utilisation systématique de paracétamol. Pour un expert, ce type d'UF ne requiert jamais d'omalizumab.

L'association à une allergie aux venins d'hyménoptère est peu ou mal connue du fait de sa rareté. Pour certains experts, cette association augmenterait le risque de survenue de réaction anaphylactique.

*** Synthèse :**

L'urticaire au froid est une affection rare, d'évolution chronique, et la guérison survient spontanément après plusieurs mois ou années dans la grande majorité des cas. Elle peut survenir à tous les âges de la vie avec une prédominance féminine nette chez l'adulte. L'association à un terrain atopique est observée chez un peu plus de la moitié des malades adultes et chez deux tiers d'une série strictement pédiatrique. L'existence d'une autre forme d'urticaire, notamment inductible, est fréquente. Les formes d'urticaires inductibles associées les plus souvent rencontrées sont le dermographisme et l'urticaire cholinergique.

CLASSIFICATION

* Analyse de la littérature :

Les articles consultés proposent globalement deux types de classifications :

- Une classification basée sur le mécanisme d'action présumé ;
- Une classification selon la gravité des symptômes (1 publication).

Ces classifications sont proposées à partir d'études rétrospectives (1)(13), d'avis d'experts (14,15) ou au cours de revues générales (16).

Pour plusieurs auteurs, la présence d'un test au froid positif (glaçon ou TempTest®) caractérise une urticaire au froid typique. En cas de test négatif, on parle d'UF atypique.

Classifications proposées dans la littérature :

- Classification selon le mécanisme présumé :

Pour Neittaamaïki et coll. (1) à partir d'une étude rétrospective, il convient de distinguer :

UF idiopathique, la plus fréquente puisqu'elle représente 75,9% des cas de leur série rétrospective,

UF associant ou précédant d'autres maladies (2,4%)

UF satellite d'une infection (18%)

UF secondaire notamment à une cryoglobulinémie (1%)

UF cholinergique (0,9 %)

UF retardée (1,8%)

A partir d'une revue générale et d'avis d'experts, Kontou Fili et coll. (15) proposent la classification suivante :

UF typique acquise primitive idiopathique

UF secondaire

UF atypique

UF familiale immédiate ou retardée

UF acquise systémique

UF cholinergique

UF réflexe localisée

UF localisée (dermographisme dépendant du froid, UF localisée)

Selon l'avis d'experts, Wanderer et coll. (14) proposent en 2004 la classification suivante :

UF avec test au froid positif

Primitives

Secondaires

Cryoglobulinémie

Infections

Vasculites leucocytoclasiques

UF atypique (avec réponse atypique au test au froid)
UF systémiques
Dermographisme au froid
UF cholinergique
UF retardée
UF localisée réflexe
Formes familiales
UF retardée familiale
UF familiale au cours des syndromes auto inflammatoires.

Dans la revue générale de Maltvesa et coll. (16), la classification suivante est proposée :

UF typique avec test au froid positif,
UF atypiques qui comprennent :
UF systémique atypique
UF localisée
UF localisée réflexe
UF retardée
UF cholinergique
Dermographisme au froid

Au cours desquelles le test au froid donne un résultat atypique ou négatif.

- Classification selon la gravité des crises :

Elle est proposée en 1986 par Wanderer et coll. (13) sur la base de données rétrospectives et d'avis d'experts. Les auteurs distinguent trois niveaux de gravité de la pathologie :

Type I : urticaire et/ou angioedème localisé
Type II : urticaire et/ou angioedème généralisé sans hypotension ;
Type III : réaction systémique sévère.

La fréquence respective des différents types d'UF est là encore variable : Wanderer (13) décrit 30% de type I, 32% de type 2 et 38% de type III alors que Yee (9) trouve 67% de type I, 14% de type II et 10% de type III dont 7% avec anaphylaxie. Dans l'étude de Deza (3), la fréquence des UF de type III est estimé à 19% (14/74 patients). Dans l'étude de Bizjak (8), des symptômes d'anaphylaxie survenaient dans 37% des cas (soit 151/551 patients UF).

*** Discussion du Groupe de travail :**

Compte tenu des limites du sujet décidé par le groupe de travail se focalisant sur les UF primitives idiopathiques et éliminant *a priori* les urticaires au froid d'origine systémique (UF familiales d'origine génétique et associées à une anomalie génétique identifiée, UF associée à une cryopathie et entrant dans le cadre de syndromes auto inflammatoires), le groupe de travail estime qu'une classification selon la gravité des symptômes est plus pertinente qu'une classification descriptive selon un mécanisme physiopathologique présumé. Cela a paru plus pertinent au GT en particulier pour la prise en charge thérapeutique pratique.

Le GT a discuté de l'interprétation des angioedèmes : ils peuvent être localisés sur la zone de contact, généralisés sans ou avec signes systémiques (respiratoires, hypotension, ...).

De manière exceptionnelle, la localisation particulière d'angioedème laryngé aux ingestats froids, peut mécaniquement entraîner une symptomatologie asphyxiante.

Les classifications selon le mécanisme présumé des UF reposent sur des séries rétrospectives ou l'avis d'experts. Les propositions faites ne sont pas totalement consensuelles entre les différents articles.

En revanche, l'ensemble des auteurs s'accorde pour identifier des UF typiques, définies par un test au froid positif et des UF atypiques, définies par un test au froid négatif. Un seul auteur propose une classification, déjà ancienne, selon la gravité des signes cliniques (13).

*** Recommandation de classification du groupe de travail (GT) :**

Afin de mieux adapter la prise en charge pratique des malades, le GT retient la classification selon la gravité des signes cliniques, en précisant certains termes. En effet, cette classification est de nature à permettre une meilleure adaptation du traitement qu'une classification purement descriptive (grade de recommandation AE).

Sévérité de l'urticaire au froid (ne concerne que les urticaires au froid primaires, les urticaires au froid secondaires sont exclues)

Urticaires au froid typiques ou atypiques : 3 degrés de sévérité

Type I : urticaire et/ou angioedème localisé à la zone de contact au froid * ;

Type II : urticaire et/ou angioedème généralisé sans hypotension ;

Type III : réaction systémique sévère ou œdème pharyngo-laryngé asphyxiant.

* sans œdème laryngé localisé asphyxiant

Par ailleurs, le GT conserve la classification consensuelle de la littérature entre urticaire au froid typique définie par un test au froid positif et urticaire au froid atypique définie par un test au froid négatif ou atypique (ne remplissant pas tous les critères d'un test positif) (grade de recommandation A).

TESTS DIAGNOSTIQUES

* Analyse de la littérature :

Trois types de tests diagnostiques ont été identifiés :

- Le test au glaçon ;
- Le TempTest ® ;
- Le test d'immersion.

Par ailleurs, des examens biologiques sont proposés dans certaines séries, notamment l'intérêt de la recherche de cryoglobulines, d'agglutinines froides et le dosage de la tryptase.

Le test au glaçon est considéré comme positif si une papule érythémateuse et œdémateuse est observée au point d'application du glaçon. Le paramètre quantitatif mesurable est la durée d'application qui permet d'obtenir une réaction positive. Par contre, le seuil thermique reste identique et n'est pas modulable. Le TempTest ® permet d'apprécier le seuil de température qui déclenche la réaction cutanée.

L'évaluation de ces tests a fait l'objet d'études de comparaison prospectives entre eux, d'études de sensibilité, de spécificité et de données pratiques d'utilisation afin d'optimiser leur réalisation et leur interprétation.

Sensibilité et spécificité :

Dans une étude rétrospective portant sur 10 ans, Neittaanmaki (1) a étudié une population de 220 malades avec une histoire clinique d'urticaire au froid (63% de femmes, âge moyen de début = 25 ans) dont 132 ont été vus en consultation (Groupe A) et 88 étudiés sur dossiers (Groupe B). Tous les patients avaient eu un test au glaçon. Dans le groupe A, si le test au glaçon était négatif, les malades avaient un test d'immersion à l'eau froide ou en atmosphère froide. Le test au glaçon était positif dans 90% des cas étudiés. Parmi les cas négatifs au glaçon, l'immersion en eau froide était positive dans 4,1% des cas et l'immersion en atmosphère froide était positive dans 3,1% des cas.

La sensibilité du test au glaçon pendant une durée de 20 minutes est estimée à 100% mais seulement de 51% si le test n'est réalisé que pendant 5 minutes.

En 1992, Visitsuntorn et coll. (17) étudiaient prospectivement une population d'enfants afin de déterminer la sensibilité et la spécificité du test au glaçon. Ils ont étudié une population de 24 enfants de 3 à 10 ans parmi lesquels : 6 UF, 6 UCS, 6 enfants atopiques et 6 enfants sains. Le glaçon était appliqué sur l'avant-bras pendant 3, 5, 10 et 20 minutes. Le résultat était apprécié par un score de 1 à 4 selon l'intensité des signes cliniques du test. Les résultats montraient que le test au glaçon était positif à 3, 5, 10 et 20 minutes chez l'ensemble des patients UF, et qu'aucun test n'était positif chez les malades atopiques et chez les sujets sains. Chez les patients UCS, aucun test n'était positif à 3 et à 5 minutes mais 1 patient était positif à 10 minutes et 2 à 20 minutes.

Les auteurs ont par ailleurs testé à nouveau au froid les enfants sous antihistaminiques (anti-H1). Après 4 semaines d'anti H1, il était observé une baisse du score du test voire une négativation à 3 minutes chez 6 patients sur 6. Les auteurs concluaient que le test au

glaçon à 3 ou à 5 minutes a une sensibilité et une spécificité de 100% et qu'il convient de réaliser ce test en dehors de tout traitement anti-histaminique. Si le malade est sous anti H1, ils proposaient de prolonger la durée du test à 10 voire 20 minutes.

Dans une étude prospective, Siebenhaar et coll. (18) ont évalué la sensibilité et la spécificité comparée du TempTest ® à 4°C avec le test au glaçon pendant 5 minutes. Cette comparaison a été faite chez 30 UF, comparée à 30 UCS. Le test au glaçon était positif chez 25/30 UF et dans aucun cas d'urticaire chronique spontanée, conférant à ce test une sensibilité de 83% et une spécificité de 100%. Le TempTest ® était positif chez 28 des 30 UF et chez aucun des UCS. La spécificité est donc de 100% et la sensibilité de 93%. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux tests mais les auteurs précisait que le TempTest ® permettait une précision au degré près, reproductible. La sécurité de ces tests était parfaite, sans aucun effet secondaire détecté.

Corrélation entre tests et sévérité de la maladie :

L'étude rétrospective de Paulino et coll. (4) portant sur 52 cas d'UF ne montrait pas de corrélation entre la sévérité de la maladie et le seuil de température déclenchant la réaction cutanée.

En revanche, dans une étude prospective, Mlynek et coll. (19) évaluaient la corrélation entre les résultats du TempTest ® et l'activité / sévérité de la maladie. Le gradient de température variait de 1 à 28°C et l'activité /sévérité de la maladie était appréciée selon une échelle de Lickert (légère, modérée, sévère). L'étude portait sur 45 adultes atteints d'UF avec test au glaçon positif. Parmi les résultats, plus le seuil de température déclenchant la réaction était élevé, plus l'UF était sévère. Les auteurs avaient renouvelé le test 6 à 18 mois plus tard ; il existait également une corrélation positive entre le seuil de déclenchement d'une réaction et l'activité de la maladie.

Dans une étude prospective observationnelle, Martinez Escala et coll. (20) étudiaient la variation du seuil de température et de la durée d'exposition déclenchant la réaction cutanée avant et après un an de traitement par rupatadine. Avant traitement, le seuil de température était de 14,7 +/- 6,0°C et le temps de réaction de 2 minutes et 36 secondes. Après un an de traitement, les valeurs s'amélioraient ; la température seuil passait à 5,7 +/- 5,5°C et la durée de réaction à 4 minutes et 28 secondes.

A partir de ces données, les auteurs proposaient un algorithme de prise en charge. En cas de test au froid (test au glaçon, TempTest ® ou immersion) positif, ils proposaient de réaliser une formule sanguine, un dosage de CRP, une mesure de la VS, un dosage des cryoglobulines et des agglutinines froides ainsi qu'éventuellement des sérologies bactériennes et virales. Ils proposaient également de suivre la valeur seuil de température et de temps de réaction sous traitement.

Comparaisons de tests entre eux :

Outre l'étude sus citée (7), deux études ont comparé le TempTest ® au test au glaçon et deux types de TempTest ® (TT3 et TT4).

La comparaison faite entre test au glaçon et TT4 chez 13 patients atteints d'UF montrait les résultats suivants (21) :

- Test au glaçon positif chez 10/13 UF et TT4 positif chez 9/13 ;
- Deux tests négatifs chez 2 malades ;
- Une seule discordance entre test au glaçon négatif et TT4 positif.

Les auteurs concluaient que le TT4 est un test valide qui permettait de déterminer le temps pour obtenir une positivité et de mieux assurer la prise en charge par rapport au test au glaçon.

Magerl et coll. (22) ont comparé deux types de TempTest® (TT3 et TT4) chez 30 UF et 30 témoins. Les tests étaient positifs dans tous les cas d'UF et dans aucun cas contrôle. Il existait une bonne corrélation entre les 2 tests chez un même individu pour la détermination du seuil de température critique. Les auteurs concluaient que le TT4 était aussi performant que le TT3 mais plus maniable et moins cher.

Recherche de cryoglobulines et d'agglutinines froides :

Cette recherche a été effectuée chez 51 des 62 cas analysés dans la série prospective de Katsarou-Katsari et coll. (6). Parmi ces 51 dosages, seuls 2 sont revenus positifs et parmi ces deux malades, l'un avait également des anticorps anti-nucléaires. Dans une population strictement pédiatrique (9), un seul cas de positivité était retrouvé parmi 71 enfants testés.

En revanche, dans une cohorte prospective monocentrique portant sur 35 malades, Bizjak et coll. (8) observait 9 cas avec cryoglobulinémie sur 33 malades testés (27%) et 16 cas avec agglutinines froides sur 35 malades testés (46%).

La présence d'agglutinines froides était corrélée à un taux plus élevé de réactions au froid et à une fréquence accrue de survenue d'angioedèmes après ingestion d'aliments ou de boissons froids ; ce qui n'était pas le cas avec les cryoglobulines. La présence simultanée d'une cryoglobuline et d'agglutinine froide était associée à une durée plus longue de l'UF.

Dosage de la tryptase :

Aucun des 40 enfants testés par Yee et coll. (9) n'avait de tryptasémie élevée. Dans l'étude de Bizjak et coll. (8), le taux de tryptase était normal chez les 34 malades qui ont eu un dosage et la présence de cryoglobuline était corrélée à une tryptasémie élevée.

Dans ces deux articles, il semble que la tryptase ait été dosée en dehors des poussées de la maladie.

Recommandations de la littérature :

Dans les recommandations de l'EAACI de 2016 (23), les modalités de réalisation d'un test au froid sont décrites. En pratique, le test est réalisé sur la face antérieure de l'avant-bras. Le test au glaçon doit être réalisé avec un glaçon inséré dans un sac plastique pour éviter la confusion avec une urticaire inductible aquagénique. Le TempTest® est utilisé également sur l'avant-bras. Le gradient de température proposé est de 4 à 44°C. Le glaçon ou le TempTest® sont laissés en place 5 minutes et la lecture est réalisée 10 minutes après ablation de la source de froid. En cas de négativité, la source froide peut être appliquée jusqu'à 20 minutes.

Au cours d'une revue générale publiée en 2021, Maltseva et coll. (16) proposaient d'utiliser le TempTest® comme outil de détermination du seuil critique de température, de rechercher systématiquement la présence de cryoglobulines et d'éliminer une maladie auto inflammatoire.

Les dernières recommandations internationales sur l'urticaire publiées par Zuberbier en 2022 (24) à partir d'une analyse systématique de la littérature selon la méthodologie Cochrane sous l'égide de l'EAACI, GA²LEN, EuroGuiDerm et APAAACI proposaient de

réaliser systématiquement un test de provocation au froid et de déterminer la température seuil de déclenchement d'une réaction cutanée. Elles proposaient également de réaliser une formule sanguine, une VS ou un dosage de la CRP mais aussi d'éliminer d'autres maladies possiblement associées notamment des infections.

*** Discussion du groupe de travail :**

A partir d'une série rétrospective portant sur 220 malades (1) et de séries prospectives portant sur un nombre limité de malades (7,17), la sensibilité et la spécificité du test au glaçon sont bien démontrées. Il existe par ailleurs une bonne corrélation entre test au glaçon et TempTest® (21).

Pour les auteurs qui ont étudié le TempTest®, celui-ci serait plus précis quant à la température de déclenchement d'une réaction cutanée et du temps pour obtenir cette réaction que le test au glaçon. Il nécessite cependant l'acquisition d'un matériel spécifique qui n'est pas obligatoirement disponible dans les centres de premier recours.

Bien que la démonstration soit peu robuste, il semble exister une relation entre la température seuil et la sévérité de la maladie, celle-ci étant d'autant plus sévère que le test se positive rapidement (3 à 5 minutes). La constatation d'une amélioration des paramètres des tests sous traitement anti-histaminique est un argument qui irait dans le même sens.

Concernant l'utilité d'autres examens au cours de l'urticaire au froid, l'analyse de la littérature n'a pas démontré l'intérêt d'explorations complémentaires. Le pourcentage de positivité de cryoglobulines est très faible (4% (6), 1,4% (9)) ou faible (27% (8)) lorsqu'elle est recherchée systématiquement. Cependant, les auteurs sont globalement consensuels pour proposer le dosage des cryoglobulines, de la formule sanguine, et de la VS ou de la CRP. Une seule étude monocentrique fait état de l'intérêt du dosage des agglutinines froides ne permettant pas de conclure à son intérêt dans la prise en charge de la maladie.

Concernant la tryptase, il est probable que son dosage en dehors des crises soit d'un intérêt limité. Le taux est normal dans les deux séries qui ont étudié ce paramètre (8,9). Il serait sans doute plus pertinent de le mesurer au cours d'une crise aiguë, mais semble rarement réalisé en pratique clinique courante.

*** Avis des experts :**

Concernant le test au froid : pour 8 experts sur 9, le principal critère prédictif de sévérité au cours du test au froid est la rapidité d'obtention d'une réaction cutanée. Pour l'un d'entre eux, il s'agit de la durée d'application du glaçon qui permet d'obtenir une réaction cutanée.

Concernant les examens biologiques complémentaires : tous font une NFS, VS et CRP. La recherche d'une cryoglobuline ou d'agglutinines froides n'est demandée qu'en cas de suspicion clinique d'une maladie systémique.

Le dosage de la tryptase basale est demandé par 3 des experts et l'un deux demande une tryptase en crise mais ne l'a jamais obtenu.

***Recommandations du GT :**

Le GT recommande de réaliser systématiquement un test au glaçon (dans un sac en plastique) à visée diagnostique pendant 5 minutes au niveau de la face antérieure de l'avant-bras. Dans tous les cas, un délai de 10 minutes après ablation de la source froide, doit être respecté pour lecture du test. En cas de négativité du test de 5 minutes de pose, le glaçon peut être appliqué à nouveau jusqu'à 10, voire 20 minutes, en conservant le délai de 10 minutes après ablation de la source froide pour lecture du test. Au-delà de ce temps, le test doit être considéré comme négatif (grade de recommandation B).

Compte tenu des divergences d'interprétation du caractère pronostique du test au froid, le GT recommande de réaliser un travail prospectif sur la durée d'application du test au glaçon et le temps optimal de sa lecture, cela permettrait de définir des populations particulièrement à risque de forme sévère.

Les données complémentaires apportées par le TempTest ® ne sont pas de nature à modifier en profondeur la prise en charge des malades. De ce fait, le TempTest ® peut être utilisé dans une structure possédant cet appareil, mais le GT ne recommande pas son utilisation en pratique courante (grade recommandation AE).

Le test d'immersion diagnostique d'un avant-bras dans l'eau froide expose au risque de réactions systémiques. Son apport dans le diagnostic de la maladie est limité. S'il semblait s'avérer pertinent, il devrait être réalisé en centre spécialisé (grade recommandation AE).

Parmi les autres examens complémentaires, et malgré l'absence de démonstration de leur intérêt, le GT propose la réalisation d'une numération formule sanguine et du dosage de la CRP, compte tenu de l'association fréquente à d'autres types d'urticaire (Grade de recommandation C).

La recherche des immunoglobulines cryosensibles est proposée dans les principales recommandations mais sans démonstration de sa pertinence ou de son intérêt dans la prise en charge du malade. En l'absence de point d'appel clinique, le GT ne recommande pas sa réalisation à titre systématique.

Le GT ne recommande pas le dosage de la tryptasémie basale dans la prise en charge des patients atteints d'urticaire au froid en routine (grade de recommandation C).

En revanche, en cas de réactions généralisées de type III, le GT recommande le dosage de la tryptase en phase aigüe (entre 30 minutes et 4 heures après les premiers signes), suivi d'une tryptasémie de base plus de 24 heures après l'événement (Grade de recommandation AE).

FACTEURS DE RISQUES DE FORMES GRAVES :

***Analyse de la littérature :**

Pour discuter l'analyse des facteurs de risque de forme grave d'urticaire au froid, la plupart des études utilisent la classification telle que proposée par Wanderer (13), avec trois niveaux de gravité :

Type I : urticaire et/ou angioedème localisé ;

Type II : urticaire et/ou angioedème généralisé sans hypotension ;

Type III : réaction systémique sévère.

L'analyse des facteurs de risque de réaction anaphylactique au cours de l'urticaire au froid a fait l'objet d'une étude transversale internationale, d'une enquête de pratique et d'études rétrospectives.

En 2021, Bizjack et coll. (8) ont mené une analyse transversale internationale dans 32 centres de référence UCARE, incluant 551 patients atteints d'une urticaire au froid dont 75% (n=412) avaient une urticaire au froid typique ; parmi eux 37% (n = 151) ont présenté des symptômes en rapport avec une anaphylaxie (signes cardiovasculaires, respiratoires ou digestifs).

Les facteurs déclenchants étaient : immersion dans l'eau (27%), exposition à l'air frais (13%), passage d'un environnement chaud extérieur à un environnement froid, contact localisé avec du froid (liquide, glace, surface).

Après exposition à un facteur déclenchant, et après analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'anaphylaxie étaient la présence lors d'une exposition au froid :

- D'un angioedème,
- De symptômes oropharyngés / laryngés,
- D'un prurit du lobe des oreilles,
- D'un antécédent de réaction systémique aux piqûres d'hyménoptères,
- D'un asthme concomitant

D'autres facteurs semblaient également associés à la survenue d'une réaction anaphylactique : un gonflement des extrémités, des papules urticariennes généralisées, une durée de maladie longue, un début pédiatrique de l'urticaire au froid, la présence de pseudopodes lors du test au froid et un test au froid rapidement positif.

Bizjack et coll. (8) proposaient une prescription d'adrénaline auto injectable dans les situations suivantes :

- Antécédent d'anaphylaxie induite par le froid ;
- Antécédent d'angioedème, de symptômes oropharyngés / laryngés, de prurit du lobe des oreilles induits par une exposition au froid.

En 2019, Yee et coll. (9) ont mené une étude rétrospective sur 22 ans, incluant 415 enfants avec une urticaire au froid dont 18,6% ont présentés une réaction de type III, avec pour principaux facteurs de risque :

- Antécédents de réaction au cours d'activités aquatiques avec immersion (77,6 % des réactions type III) ; d'ingestion d'aliments / boissons froids (6,3%) ;

- d'exposition à l'air frais ou contact avec l'eau froide sans immersion (8%) ; iatrogénique (contexte chirurgical)
- Test de stimulation au froid positif (pas de différence significative entre positivité à 5 ou 10 minutes)
- Patients atopiques

Les auteurs recommandaient la prescription d'un auto-injecteur d'adrénaline à tous les patients atteints d'une urticaire au froid (anaphylaxie chez 11,7% des patients UF avec test au froid négatif).

Dans l'étude rétrospective de 2004 d'Alangari et coll. (25) analysant 30 enfants avec une urticaire au froid, 11 ont présenté une réaction anaphylactique, principalement au cours d'activités aquatiques. Cependant, aucun facteur prédictif d'anaphylaxie (notamment les caractéristiques du test au froid) n'était observé.

Inversement pour Georgountzou et coll. (26), la précocité de la réponse positive au test au froid serait prédictive du risque d'anaphylaxie dans une étude rétrospective de 21 enfants ayant une urticaire au froid acquise. Le test se positivait en 2,5 +/- 0,5 minutes en cas d'antécédent d'anaphylaxie versus 5,7 +/- 0,9 minutes dans le cas contraire.

En 2016, dans l'étude rétrospective de Deza et coll. (3) incluant 74 patients avec urticaire au froid, 19% (n=14) ont présenté une réaction type III. Une durée d'évolution importante de l'urticaire au froid, un temps de stimulation au froid court et un seuil de température élevé au cours du test au froid étaient associés à une réaction de type III.

Dans l'étude rétrospective de Fokoloros et coll. en 2019 (27), 15/65 patients UF ont eu une anaphylaxie lors de l'exposition au froid, survenant plus souvent chez la femme (11/15), toujours lors d'activités nautiques (15/15) et parfois lors d'un environnement froid (6/15). Cette étude, outre son caractère rétrospectif, portait sur un nombre limité de malades. Le test au froid était positif chez 14 des 15 patients et pour 10 d'entre eux, la positivité serait survenue en moins de 5 minutes.

Enfin, l'enquête de pratique menée par Gernez et coll. en 2018 (28), montrait que les réactions systémiques étaient moins souvent rapportées par les praticiens que dans la littérature. Cinquante pourcents des praticiens ne prescrivaient jamais ou rarement de l'adrénaline. Les deux principaux motifs de prescription étaient l'existence d'une gêne laryngée et la pratique d'activités nautiques.

***Discussion du groupe de travail :**

L'étude transversale internationale de Bizjak et coll. (8) est la plus robuste des études analysant les facteurs de risque d'anaphylaxie au cours de l'urticaire au froid typique.

Concernant les facteurs déclenchants, l'immersion dans l'eau est le principal facteur de risque d'anaphylaxie, ce qui est également mis en avant dans l'étude de Yee et coll. (9) (77.6% des réactions de type III) ou encore dans l'étude rétrospective de Fokoloros en 2019 (27).

Concernant les facteurs prédictifs d'anaphylaxie, on retiendra ceux décrits dans l'étude de Bizjak et coll. (8), néanmoins pour le groupe de travail, seul les antécédents de

symptômes pharyngés / laryngés après une exposition au froid sont considérés comme un facteur de gravité.

La corrélation entre test au froid positif et symptômes d'anaphylaxie est débattue avec des données contradictoires dans la littérature. Il est important de noter qu'un test au froid négatif n'exclut pas le risque d'anaphylaxie. Par ailleurs, bien que la démonstration soit peu robuste, il semble exister une relation entre température seuil, durée de pose du test, délai de positivité du test au froid et sévérité de la maladie.

***Avis des experts :**

Pour 8 experts sur 9, l'adrénaline auto-injectable n'est prescrite qu'en cas d'antécédents de réaction systémique.

Pour certains, elle sera également prescrite en cas d'angioœdème laryngé aux ingestats froids et dans certaines professions exposées au froid.

***Recommandations du GT :**

L'évaluation repose sur des critères cliniques au moment des crises antérieures.

Le groupe de travail retient comme définition des formes graves (Grade de recommandation C) :

- Un antécédent d'anaphylaxie au froid (hypotension ou symptômes suggestifs d'hypotension) ;
- Un antécédent de symptômes pharyngés / laryngés après une exposition au froid (y compris après l'ingestion d'aliments froids)

Ce n'est donc que dans ces situations que le groupe de travail recommande la prescription d'adrénaline selon les modalités suivantes (29):

- Injection immédiate d'adrénaline pure par voie intra-musculaire, à la posologie de 0.01 µg/kg (= 0.01 mL/kg), à renouveler éventuellement toutes les 5 à 10 minutes (maximum 0.5 mg)
- Stylos d'adrénaline auto-injectable stylo
 - De 7.5 à 25 kgs : 150 µg
 - > 25 kgs : 300 µg
 - Possibilité d'administrer 500 µg pour les plus de 55 à 60 kgs, à l'appréciation du prescripteur

TRAITEMENT

Les anti-histaminiques de première génération

***Analyse de la littérature :**

Cinq essais publiés dans la littérature ont été retenus, dont 2 essais contrôlés randomisés (ECR) comparant les anti-H1 de 1^{ère} et de 2^{ème} génération.

L'étude prospective de Neittaanmäki et coll. de 1984 (30) menait 3 essais indépendants :

- Doxépine (inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine) versus cinnarizine versus placebo chez 10 UF ;
- Doxépine versus cyproheptadine versus hydroxyzine versus placebo chez 12 UF ;
- Doxépine seule, chez 10 UF.

Les 3 anti-histaminiques sus cités permettaient une amélioration, non significative, des symptômes et / ou du test au glaçon. La doxépine était plus efficace que les anti-histaminiques, avec moins d'effet secondaire.

En 1985, Saint Pierre et coll. (31) menaient un essai contrôlé randomisé (ECR) testant l'efficacité du kétotifène versus placebo chez 11 patients atteints d'urticaire au froid. Ils rapportaient une augmentation importante du délai de positivité du test au froid grâce au kétotifène.

En 1995, Visitsunthorn et coll. (32), montraient dans un essai en cross over, en double aveugle, une efficacité sur le test au glaçon et sur les symptômes de l'urticaire au froid en cas de traitement par kétotifène ou de traitement par cyproheptadine, sans différence significative entre eux. Il y avait moins d'effets secondaires avec le kétotifène.

L'essai contrôlé randomisé en double aveugle de Neittaanmäki publié en 1988 (30), mettait en avant l'efficacité supérieure (taille de la papule après test au glaçon et prurit) et la meilleure tolérance des anti-H1 de seconde génération (acrivastine) par rapport aux anti-H1 de première génération (cyproheptadine).

L'essai contrôlé, randomisé en simple aveugle de Villas Martinez et coll. (33) en 1992 montrait une amélioration significative du délai de positivité, de la taille de la papule après test au froid et des symptômes cliniques après traitement par anti-H1 de 1^{ère} (cyproheptadine, kétotifène) et 2^{ème} génération (loratadine, cétirizine). Il n'y avait pas de différence significative quant à l'efficacité entre les différents traitements ; cependant plus d'effets secondaires étaient rapportés avec la cyproheptadine.

***Discussion du groupe de travail :**

Le groupe de travail soulève le faible nombre d'essais contrôlés randomisés (ECR) publiés, le faible nombre de patients inclus dans les études et le caractère peu pertinent cliniquement des critères de jugement principaux (efficacité évaluée sur le résultat du test au glaçon, la taille de la papule ou encore le délai de positivité d'un test au froid) responsable d'une puissance très limitée.

Un essai contrôlé randomisé montre l'efficacité supérieure des antiH1 de seconde génération et 2 ECR mettent en avant leur meilleure tolérance. De plus, de nombreux autres essais publiés dans la littérature (pour d'autres pathologies) confortent ces données, privilégiant ainsi l'utilisation des antiH1 de seconde génération.

***Recommandation du groupe de travail :**

Le groupe de travail ne recommande pas l'utilisation des anti-H1 de première génération dans la prise en charge de l'urticaire au froid (grade de recommandation A).

Les anti-histaminiques (antiH1) de seconde génération à posologie conventionnelle

***Analyse de la littérature :**

Six études ont été analysées : 5 essais contrôlés versus placebo ((34–37), en double aveugle et 1 méta analyse (38), évaluant l'efficacité des antiH1 de seconde génération à posologie conventionnelle.

Dans l'étude prospective comparative de Juhlin et coll. (39), l'efficacité de la cétirizine à posologie conventionnelle (10mg/jour) versus placebo a été évaluée chez 12 UF. La cétirizine, prise 4 heures avant test au froid, permettait une diminution de la taille de la papule et une amélioration du délai de positivité après test au glaçon.

En 2003, Dubertret et coll. (34) menaient une étude de phase II en double aveugle testant l'efficacité de la mizolastine (10mg/jour) à posologie conventionnelle versus placebo chez 28 UF. La mizolastine permettait une amélioration significative du délai de positivité, de la taille de papule et du prurit après test au glaçon.

Dans l'ECR de Siebenhaar de 2009 (35), les auteurs montraient une amélioration significative de la taille de la papule après test au froid (TempTest ®) en cas de traitement par desloratadine posologie conventionnelle (5 mg / jour) versus placebo. Il y avait également une amélioration du délai de positivité, de la température seuil du test au glaçon et des symptômes.

En 2012, Magerl et coll. (36) montraient dans un ECR, l'amélioration significative du seuil de température du test au froid en cas de traitement par desloratadine à posologie conventionnelle (5mg/jour) versus placebo, chez 28UF.

Dans l'étude de Krause et coll. (37) publiée en 2013, les auteurs montraient une supériorité de la bilastine (20mg/jour pendant 7 jours), versus placebo sur l'amélioration du seuil de température après TempTest ® (6°C versus 19°C, p<0.0001) et du prurit.

Enfin, Weinstein et coll. (38) ont publié en 2010 une méta analyse, incluant 98 patients avec UF, comparant les anti-H1 de seconde génération (posologie conventionnelle et jusqu'à 4 fois la dose) au placebo et pour une étude comparaison à un anti-H1 de première génération. Les anti-H1 permettaient, après un test au froid, une baisse

significative du nombre de papules (OR 8.88), de la taille de la papule et du prurit. Près de 50% des patients avaient un test au glaçon négatif post traitement. Les effets secondaires rapportés étaient modérés (asthénie, vertige), plus fréquent en cas de prise d'anti-H1 (n=29) que de placebo (n=11).

***Discussion du groupe de travail :**

La méta analyse publiée par Weinstein en 2010 (38), permet d'avoir des arguments relativement solides montrant l'efficacité et la sécurité des anti-H1 de seconde génération pour le traitement de l'UF.

Cependant le groupe de travail critique la plupart des critères de jugement principaux jugeant l'efficacité des antiH1 de seconde génération sur le résultat du test au glaçon / TempTest ® (taille de la papule, délai de positivité, seuil de température) et non de leur efficacité sur l'activité de l'UF, elle-même. De plus, la plupart des ECR n'incluent qu'un faible nombre de patients (<30).

Compte tenu de ces éléments et malgré leur faiblesse, les anti-H1 de seconde génération sont proposés en première intention.

***Recommandation du GT :**

L'indication à un traitement de fond est à considérer en fonction des signes de sévérité, de la fréquence des crises et de l'impact sur la qualité de vie (évalué par des scores tels que l'UCT ou le DLQI).

Dans certains cas, l'exposition est rare et prévisible et un traitement préventif ponctuel peut être mis en place.

En situation préventive ou en première intention en traitement de fond, le groupe de travail recommande les anti-H1 de seconde génération à posologie conventionnelle (simple dose, conforme à l'AMM) comme traitement de première intention de l'urticaire au froid. Ils sont efficaces et bien tolérés. Il n'y a pas d'argument pour privilégier une molécule par rapport à une autre. (Grade de recommandation A).

A noter que les anti-H1 (simple dose) étudiés dans l'UF sont : rupatadine, bilastine, desloratadine, cétirizine, mizolastine.

Les anti-histaminiques de seconde génération à posologie non conventionnelle :

***Analyse de la littérature :**

Le GT a retenu 7 ECR , permettant de renforcer le postulat selon lequel les anti-H1 de seconde génération à quadruple dose sont plus efficace qu'à posologie conventionnelle.

En 2007, Magerl et coll. (40) menaient un ECR en cross over testant l'efficacité de l'ébastine à double dose (20mg/jour) versus placebo chez 22 UF. La prise d'une double dose d'ébastine permettait de réduire significativement le prurit et la positivité du test au froid à 4°C (n=4 en cas de prise d'ébastine versus n=17 avec le placebo).

L'essai de 2009 de Gimenez et coll. (41) renforçait les données sur l'efficacité des anti-H1 à double dose versus placebo. En effet, à travers un ECR en cross over, 21 UF recevaient successivement rupatadine double dose (20mg/jour) et placebo. Il existait une amélioration significative de la température seuil du test au froid après un

traitement par rupatadine double dose (6.7°C) versus placebo (14.2°) versus baseline (15.1°C). Même s'il s'agissait d'un critère de jugement secondaire, les patients rapportaient également une baisse significative des symptômes (prurit, brûlure).

En 2009, Siebenhaar et coll. (35), à travers un ECR en cross over, testaient l'efficacité de la desloratadine simple dose (5mg/jour), versus quadruple dose (20mg/jour), versus placebo chez 30 UF. Selon le critère de jugement principal d'efficacité qui était la taille de la papule après test au froid (TempTest ®), il existait une efficacité supérieure de la desloratadine à quadruple dose, versus simple dose, versus placebo ($p < 0.001$). Il y avait également une amélioration significative du délai de positivité, de la température seuil du test au froid et des symptômes (prurit, brûlure, évaluation subjective globale de la sévérité). Les effets secondaires rapportés n'étaient pas différents entre la simple dose et la quadruple dose.

Dans l'ECR de Metz M et coll. de 2010 (42), 21 UF ont reçu en cross over rupatadine double dose (20mg/jour pendant 7 jours) et placebo. Les auteurs rapportaient une amélioration significative du délai de positivité du test au froid (critère de jugement principal) en cas de traitement par rupatadine. Il y avait également une diminution significative des symptômes rapportés (prurit, brûlures, plaintes subjectives). Les effets secondaires relatés étaient principalement asthénie et somnolence ($n=5$).

En 2012, Magerl M et coll. (36) ont conduit un ECR en cross over appuyant la supériorité d'efficacité des anti-H1 à quadruple dose versus simple dose. En effet, 28 UF ont reçu successivement : desloratadine 5, 10 puis 20 mg / jour pendant 2 semaines. Il existait une amélioration significative de la température seuil du test au froid (critère de jugement principal) en cas de prise d'anti-H1 à quadruple dose versus simple ou double dose. Il n'existait pas de différence significative quant aux effets secondaires en fonction des différentes doses d'anti-H1.

En 2013, Krause K et coll. (37) ont publié un ECR en cross over étudiant 20 UF, soutenant l'intérêt de majorer les doses d'anti-H1 jusqu'à 4 fois la posologie conventionnelle. Les patients recevaient successivement pendant 7 jours bilastine 20, 40, 80 mg par jour et placebo. Il y avait une amélioration significative de la température seuil du test au froid (critère de jugement principal) pour l'ensemble des posologies versus placebo, et une amélioration significative du prurit en cas de prise d'une quadruple dose d'anti-H1 versus double dose d'anti-H1 versus simple dose. Il n'y avait que peu d'effets secondaires rapportés.

En 2016, Abajian et coll. (44) ont piloté un ECR, en cross over, testant l'efficacité de la rupatadine à double dose (20mg/jour), quadruple dose (40mg/j) comparé au placebo chez 23 UF. La rupatadine à double et quadruple dose améliorait significativement le délai de positivité et la température seuil du test au froid comparativement au placebo. Cependant, contrairement à l'étude de Magerl (36), aucune différence significative sur l'efficacité n'était retrouvée entre la double et quadruple dose d'anti-H1.

***Discussion du groupe de travail :**

Bien qu'une méthodologie d'essais contrôlés randomisés ait été privilégiée par les différents auteurs, le groupe de travail souligne la présence de nombreux critères limitant la fiabilité et la robustesse des résultats :

- Le faible effectif de la plupart des études ;
- L'absence de pertinence clinique des critères de jugement, résumés pour la majorité des études à l'efficacité sur le délai de positivité du test au froid, la température seuil du test au froid ou la taille de la papule. Aucune étude, méthodologiquement bien fondée, ne propose comme critère de jugement principal un score sur la qualité de vie ou le nombre de poussées d'urticaire au froid.

Enfin, très peu de données sont disponibles sur les enfants UF de moins 12 ans.

***Recommandation du groupe de travail :**

Chez l'adulte :

En cas d'urticaire au froid réfractaire aux anti-H1 de seconde génération à la posologie conventionnelle, le groupe de travail recommande une augmentation de posologie jusqu'à quatre fois la dose. Les anti-H1 de seconde génération pour lesquels des études ont été menées avec une posologie allant jusqu'à 4 fois la dose conventionnelle (dans l'UF ou dans l'UCS) sont les suivants : bilastine, cétirizine, desloratadine, ébastine, féxofénadine, lévocétirizine, rupatadine. Ceux étudiés spécifiquement dans l'UF jusqu'à 4 fois la dose conventionnelle sont : rupatadine, bilastine, desloratadine.

Concernant la tolérance et par extension aux études sur l'urticaire chronique spontanée, il n'a pas été mis en évidence d'effets secondaires ni plus fréquents, ni plus graves à fortes doses par rapport à la posologie conventionnelle. Les principaux effets indésirables rapportés sont la somnolence, les vertiges, les céphalées et les nausées. (Grade de recommandation B).

Population pédiatrique :

Pour les enfants, l'algorithme de prise en charge de l'urticaire au froid est superposable à celui de l'adulte, à savoir en première intention l'utilisation d'un anti-H1 de seconde génération à posologie conventionnelle. En seconde intention, le GT recommande une majoration jusqu'à quadruple posologie d'anti-H1 de seconde génération, en privilégiant la desloratadine qui a été étudiée à double, triple et quadruple dose dans l'UCS avec démonstration d'une bonne tolérance.

Un tableau regroupant les principaux anti-histaminiques utilisés dans la population pédiatrique est disponible sur le site du centre de preuve (<https://centredepreuves.sfdermato.org/>).

Principaux anti-histaminiques dans la population pédiatrique

MOLECULE (45)	NOM COMMERCIAL	CLASSE	INDICATION	Age AMM	DEMI VIE (Heures)	GALENIQUE	POSOLOGIE
Bilastine	Bilaska / Bilastine / Inorial	Seconde génération	RCA, UCS	> 6 ans	14,5	Cp Susp buvable	6-11A: 10 mg / J >12A: 10 à 20 mg / J
Cétirizine	Cétirizine	Seconde génération	RCA, UCS, DA	> 2 ans	10	Cp Susp buvable	2-6A: 2,5 mg x 2 / J 6-12A: 5mg x 2 / J >12A: 10 mg / J
Cyproheptadine	Periactine	Première génération	RCA, UCS, Prurit	> 2 ans	15	Cp Susp buvable	2-6 A: 2 mg x 2-3 / J 7-14A: 4 mg x 3 / J
Desloratadine	Desloratadine	Seconde génération	RCA, UCS	> 1 an	27	Cp Susp buvable	1-5A: 1,25 mg / J 6-11A: 2,5 mg / J >12A: 5 mg / J
Ebastine	Ebastine	Seconde génération	RCA UCS	> 6 ans	15 - 19	Cp Susp buvable	6-11A: 5 mg / J >12A: 10-20 mg / J
Fexofénadine	Fexofénadine	Seconde génération	UCS	> 12 ans	11 - 15	Cp	180 mg / J
Hydroxyzine	Hydroxyzine / Atarax	Première génération	Anxiété, prurit	> 1 an	7-20	Cp Susp buvable	<40kgs: 2mg/kg/J >40kgs:100mg/J max
Kétotifène	Zaditen	Seconde génération	RCA	> 6 mois	20	Cp, gel oculaire Susp buvable	6M-3A: 0,05mg/kg x 2/J >3A: 2mg/J
Levocétirizine	Lévocétirizine	Seconde génération	RA, UCS, DA	> 2 ans	8	Cp Susp buvable	2-6A: 1,25mg x2/J >6A: 5mg / J
Loratadine	Loratadine	Seconde génération	RA UCS	> 2 ans	8	Cp Susp buvable	<30kgs: 5 mg/J >30kgs: 10 mg/J
Rupatadine	Rupatadine	Seconde génération	RA UCS	> 2 ans	6	Cp Susp buvable	10-25kgs: 2,5 m g / J >25kgs: 5 m g / J >12 A: 10 mg / J

RCA : Rhino conjonctivite allergique.
 UCS : Urticaire Chronique spontané.
 DA : Dermatite atopique
 cp : comprimés.
 Susp buv : Suspension buvable.
 M : mois
 A : Ans

L'omalizumab :

***Analyse de la littérature :**

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines. Il s'administre par voie sous cutané et est principalement utilisé dans le traitement de l'asthme allergique, de l'urticaire chronique spontanée et de la polypose naso-sinusienne.

C'est en 2006 que Boyce JA (46) rapportait le premier cas d'urticaire au froid sévère en rémission clinique après 5 mois de traitement par omalizumab 375 mg toutes les 2 semaines. Par la suite de nombreux *case report* ou séries de cas ont été rapportés.

Nous avons retenu 7 études démontrant l'efficacité de l'omalizumab, 1 essai contrôlé randomisé (47), 4 études rétrospectives (48–51), une étude prospective (52) et une revue systématique de la littérature (53). L'ensemble de ces études concernait des patients ayant une urticaire au froid résistante aux anti-H1 à dose variable. Il est à noter que, pour la plupart des études, le nombre d'anti-H1 pris et le moyen d'évaluation de la résistance au traitement n'est pas précisé.

La première étude prospective, ouverte est réalisée par Sussman et coll. (52), rapportant 61 UCS et 6 UF sévères (UAS7 > 30/42 et/ou administration répétée de cures de corticoïdes et/ou réponse insuffisante aux traitements recommandés) traitées par omalizumab 150 à 300 mg toutes les 4 semaines. Les auteurs rapportaient dans l'analyse en sous-groupe, une rémission complète avec un UAS7 à 0 chez les 6 patients UF.

En 2014, l'étude rétrospective de Metz et coll. (50) rapportaient 51 urticaires, dont 6 UF traitées par omalizumab 150 à 300 mg toutes les 4 semaines. La moitié des patients (n=3) a présenté une réponse complète, à savoir un TempTest® négatif et l'absence de symptôme rapporté au froid. Les 3 autres patients n'avaient pas répondu à 8 semaines d'un traitement par omalizumab.

En 2021, Exposito-Serrano et coll. (48) ont publié une étude rétrospective rapportant 80 urticaires chroniques inductibles, dont 22 UF traitées par omalizumab 300 mg par mois. Une réponse complète basée sur l'évolution du score UCT (UCT=16) était observée chez 5 patients et une réponse satisfaisante (UCT 12 à 15) chez 15 patients.

En 2018, Maurer et coll. (53) ont publié une revue systématique de la littérature sur l'omalizumab dans les urticaires chroniques inductibles, rapportant pour l'urticaire au froid une rémission complète ou partielle pour 41 patients sur 51 étudiés. Les auteurs soulignaient également l'efficacité rapide et la bonne tolérance du traitement.

Enfin, en 2017, Metz et coll. (47) rapportaient, à travers un ECR, 31 urticaires au froid résistantes aux anti-H1, traités par omalizumab 150 mg / 4 semaines (n=10) ou 300 mg / 4 semaines (n=9) ou par placebo (n=12). L'omalizumab permettait une amélioration significative sur le seuil de température du test au froid, critère de jugement principal. Il n'existait pas de différence significative d'efficacité entre les deux posologies

d'omalizumab. Il n'y avait pas de différence significative pour les effets secondaires induits par l'omalizumab versus placebo.

Population pédiatrique :

En 2021, l'étude rétrospective de Briand et coll. (49) rapportait une cohorte de 13 enfants suivis pour une urticaire au froid résistante aux anti-H1, traités par omalizumab 75 à 450 mg par mois. L'étude retrouvait, sans critère précisé d'évaluation de l'efficacité, une rémission complète pour 6 patients, une rémission partielle pour 6 patients et l'absence de réponse pour 1 patient.

Possibilité d'un re traitement par omalizumab :

Une seconde étude rétrospective de 2014 de Metz et coll. (51) rapportait l'efficacité, basée sur l'UAS7, d'un second traitement par omalizumab chez 23 UCS et 2 UF avec une rémission rapide et complète dès les premières injections.

*** Avis des experts :**

Pour les experts, il n'y a pas de justification à utiliser l'omalizumab de manière saisonnière. Le rythme doit être maintenu selon la réponse clinique et la saison n'est pas toujours le principal élément favorisant les crises.

***Discussion du groupe de travail :**

L'étude la plus robuste d'un point de vue méthodologique est l'étude de Metz et coll. de 2017 (47), qui montre une efficacité de l'omalizumab versus placebo en cas d'urticaire au froid résistante aux anti-H1 de seconde génération. Il n'y a pas de donnée précisant la prise concomitante, ou non, d'anti-H1. On notera cependant le faible effectif (31 patients) et la faible pertinence du critère de jugement principal, lié directement au résultat du test au froid (seuil de température) et non à l'activité de l'UF elle-même et / ou de son retentissement sur la qualité de vie.

A contrario, plusieurs études rétrospectives évaluent l'activité de l'UF et son retentissement sur la qualité de vie, à travers différents scores (UAS7, UCT).

D'un point de vue posologique, l'étude de Metz et coll. (47) montre qu'il n'y a pas de différence significative entre l'omalizumab 150 mg toutes les 4 semaines et 300 mg toutes les 4 semaines, préférant ainsi la posologie minimale efficace.

Aucune des études de la littérature retenue ne permet de définir la durée optimale de ce traitement de fond.

Malgré le faible niveau de preuve, l'étude de Briand et coll. (49) permet d'avoir quelques données sur l'efficacité et la sécurité de l'omalizumab dans la population pédiatrique.

Il n'y a pas de données de suivi à long terme pour l'efficacité, ni pour la tolérance. Cependant des études sur la tolérance de l'omalizumab dans l'urticaire ou dans l'asthme sont rapportés dans la littérature. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections respiratoires, les céphalées et les diarrhées.

***Recommandations du groupe de travail :**

Malgré le faible niveau de preuve, le groupe de travail recommande d'utiliser l'omalizumab en cas d'urticaire au froid résistante aux anti-H1 quadruple dose (grade de recommandation B).

Le groupe de travail recommande dans un premier temps la prescription concomitante d'anti-histaminiques antiH1 de seconde génération à quadruple dose (grade de recommandation AE).

La posologie initiale d'omalizumab recommandée est de 150 mg toutes les 4 semaines (grade de recommandation B). En cas d'échec à 12 semaines (UCT < 12/16), la posologie peut être augmentée à 300 mg toutes les 4 semaines.

Le groupe de travail rappelle que l'omalizumab n'a d'AMM que pour l'urticaire chronique spontanée à partir de 12 ans.

Les recommandations pour la population pédiatrique sont les mêmes, bien que l'omalizumab n'ait une AMM dans l'asthme qu'à partir de 6 ans et dans l'urticaire chronique spontanée qu'à partir de 12 ans.

La désensibilisation au froid :

***Analyse de la littérature :**

Nous avons retenu l'étude prospective de Kring Tannert et coll. (54) dans laquelle 9 UF et 4 volontaires sains sont exposés progressivement à l'eau froide sur 5 jours au sein d'un établissement de santé, suivi d'une exposition au domicile par une douche froide quotidienne de 5 minutes pendant 3 mois.

La comparaison post versus pré désensibilisation au froid montre :

- Une diminution du seuil de température sur le TempTest ® (3,2 vs 21,7°C),
- Une diminution de la libération d'histamine
- L'absence de limitation pour les activités de la vie quotidienne en post désensibilisation pour 6 patients sur 8.

Cependant l'ensemble des patients UF ayant pratiqué ce protocole de désensibilisation a rapporté des effets secondaires, avec principalement des céphalées et une asthénie. Un patient a présenté une hypotension artérielle.

*** Avis des experts :**

Aucun expert ne réalise de désensibilisation au froid en raison du caractère aléatoire des résultats, de la complexité de la mise en œuvre et des risques potentiellement sévères.

***Discussion du groupe de travail :**

Le groupe de travail souligne le faible niveau de preuve et le peu d'études bien menées permettant de recommander la désensibilisation au froid.

Après discussion avec le GT, ce traitement semble assez contraignant, nécessitant une exposition quotidienne au froid sous peine d'un arrêt de son efficacité.

On soulignera également le risque relativement important d'effets secondaires (céphalées, asthénie), potentiellement sévères comme souligné dans l'étude

rétrospective de Von Mackensen et coll. qui rapportait deux urticaires généralisées avec choc « anaphylactique » provoqué par des bains froids.

***Recommandation du groupe de travail :**

Compte-tenu du faible niveau de preuve, du risque de réaction systémique sévère et du caractère contraignant et suspensif, la désensibilisation par le froid n'est pas recommandée par le groupe de travail (Grade de recommandation C)

Les autres traitements de fond :

***Analyse de la littérature :**

Pour ce qui est des autres traitements, il s'agit uniquement d'études isolées rapportant des *case report* ou de petites séries de cas, avec un niveau de preuve extrêmement faible.

Les différents traitements rapportés dans la littérature sont les suivants : corticothérapie systémique (n=6) (55), anti-inflammatoires (n=3), photothérapie, inhibiteur d'histidine décarboxylase (56), antibiothérapie (doxycycline) (57), capsaïcine topique (n=6), hydroxychloroquine (58), reslizumab (59), montelukast (n=1)(60), terbutaline / aminophylline, ciclosporine (n=1)(61), anakinra (n=1) (62), etanercept (n=1)(63), dupilumab (n=1) (64), danazol (n=1) (65) et la plasmaphérèse (66). Plus récemment, deux études évaluent l'efficacité de la perfusion du CDX 0159 (anticorps monoclonal humanisé anti KIT qui inhibe la dégranulation des mastocytes) dans l'urticaire au froid (67).

Il existe uniquement un ECR comparant le riloncept, anti IL1, au placebo chez 20 urticaires au froid. Il n'existait aucune différence significative sur le seuil de température du test au froid, ou le DLQI entre les deux bras (68).

***Recommandation du groupe de travail :**

Le GT considère que les données de la littérature sont insuffisantes et le niveau de preuve trop faible pour recommander d'autres traitements que les antiH1 de seconde génération ou l'omalizumab dans la prise en charge de l'urticaire au froid (grade de recommandation B)

L'éducation thérapeutique :

***Analyse de la littérature :**

La recherche bibliographique effectuée n'a pas identifié d'articles se rapportant à ce sujet et montrant l'intérêt ou non d'un programme d'éducation thérapeutique au cours de l'urticaire au froid.

*** Avis des experts :**

Pour les experts, la contre-indication à la baignade n'est pas systématique. Elle sera d'autant plus recommandée qu'il y a des antécédents de réaction systémique. Les conseils de baignade prudente sont systématiquement prodigués : baignade progressive, en zone où le patient à pied, jamais seul ... ;

***Recommandation du groupe de travail :**

Malgré l'absence d'étude rapportant l'intérêt d'une éducation thérapeutique chez les patients atteints d'une urticaire au froid, le groupe de travail souligne l'importance de rappeler les principaux facteurs déclenchants, les situations devant amener une vigilance particulière de la part des patients. L'éducation thérapeutique inclura l'apprentissage / l'utilisation de l'adrénaline auto-injectable.

En ce sens, le groupe de travail propose une fiche à remettre aux patients, récapitulant les principales mesures d'éviction au froid (fiche de recommandation disponible sur <https://centredepreuves.sfdermato.org/>)

En cas d'opération chirurgicale, il est important de prévenir l'anesthésiste et de limiter au maximum les différences de températures (réchauffer la salle d'opération, réchauffer les solutés de perfusion et les matériaux en contact avec le patient, ...)

Lorsque l'urticaire au froid survient dans un contexte professionnel, il est important de prendre contact avec son médecin du travail afin qu'une consultation y soit dédiée.

PLAQUETTE INFORMATION PATIENT URTICAIRE AU FROID

Pour voir le mode d'emplois de votre stylo d'adrénaline auto injectable, suivez le QR code correspondant :

ANAPEN



EIPEN



JEXT



EMERADE



**Patient avec une
URTICAIRE AU
FROID**

Information sur l'urticaire au froid

L'urticaire au froid est une forme d'urticaire chronique inductible caractérisée par l'apparition de lésions d'urticaire et/ou d'angio-œdème lors d'une exposition au froid avec sensation de démangeaisons et / ou de tensions douloureuses. Dans les formes habituelles, il s'agit d'une **maladie bénigne mais qui peut altérer la qualité de vie**. Néanmoins, dans les formes les plus sévères, l'exposition au froid peut entraîner des manifestations plus graves : difficultés respiratoires, malaise, chute de tension, perte de connaissance.

Il s'agit d'une maladie dont le traitement comprend la **limitation de certaines activités** exposant au froid. Votre médecin vous prescrira un traitement adapté à votre situation pour améliorer la qualité de vie. Cependant, il n'existe actuellement **aucun traitement permettant de guérir** l'urticaire au froid.

L'urticaire au froid est une maladie dont l'évolution est **chronique** et la guérison se fait spontanément après parfois plusieurs années.

En cas de **crise**, suivez les **recommandations** remises par votre médecin. Une fois la crise traitée, notez les circonstances de survenue de la réaction, date, heure, élément déclenchant.

Recommandations pour le patient

:

Il convient de respecter les règles de prudence suivantes :

- Informer de votre maladie votre entourage
- Entrée progressive dans l'eau lors de baignade en milieu naturel
- Ne jamais se baigner seul
- Se baigner dans des zones où vous avez pied
- Contre-indication à tous les sports extrêmes exposant au froid : plongée en bouteille / en apnée, parachutisme, sports en eau vive... (parlez-en à votre médecin)
- Gardez toujours prêt de vous les médicaments prescrits. Ils peuvent vous être utiles en cas de crise.

Si votre profession (actuelle ou envisagée) vous expose à des crises : consultez votre médecin du travail.

Si votre médecin a jugé nécessaire de vous prescrire un stylo d'adrénaline auto injectable :

- **Gardez toujours vos stylos d'adrénaline** auto injectables sur vous avec le protocole
- **Informez** votre entourage
- **Montrez le mode d'emploi** de votre stylo d'adrénaline
- **Expliquez les situations** relevant de son utilisation

CARTE URGENGE URTICAIRE AU FROID

<p>PERSONNES A PREVENIR EN PRIORITE <i>PERSON TO NOTIFY FIRST</i></p> <p>Mme / M. Tél : Mme / M. Tél : Médecin traitant : Tél : Spécialiste / Centre de suivis : Tél :</p>	 <p>CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD</p> <p>URTICAIRE AU FROID COLD URTICARIA</p> <p>Mme / M : Date de Naissance :</p> <p>Risques / Risks Etat de Choc, angioœdème asphyxiant <i>Shock, asphyxiating angioedema</i></p>	<p>Collez votre photo</p>
<p>En cas d'urgence / In case of an emergency</p> <p>Malaise / Hypotension engageant le pronostic vital : Stylo d'adrénaline en intra musculaire à renouveler au bout de 5 min si persistance des symptômes <i>Life-threatening faintness / low blood pressure</i> <i>Intramuscular epinephrine auto injector, repeat after 5 min if symptoms persist</i></p> <p>Adrénaline auto-injectable prescrite / <i>Prescribed epinephrine auto-injector</i> :</p>	<p>En vue d'une anesthésie générale <i>In case of general anaesthesia</i></p> <p>Recommandé / <i>Recommended</i> :</p> <ul style="list-style-type: none">• Limiter les différences de température : réchauffer la salle d'opération, le matériel en contact avec la peau et les solutés de perfusion)• Limit temperature differences (warm up the operating room, material in contact with the skin and fluids)	

LISTE DE QUESTIONS POSEES AUX EXPERTS

Quel est pour vous le meilleur critère prédictif de risque d'anaphylaxie du test au glaçon : la durée du maintien du froid sur la peau ou le délai de positivité du test au froid ?

Les UF accompagnant un épisode infectieux ont elles une prise en charge différentes des autres ?

Relation entre allergie aux venins d'hyménoptères et UF ?

Avez-vous pour habitude de « prescrire » une désensibilisation au froid ? Si oui, selon quelles modalités ?

Quels examens complémentaires demandez-vous systématiquement et pourquoi ?

Y-a-t-il une saisonnalité à respecter pour la prescription d'Omalizumab dans l'urticaire au froid (plutôt en été ? en hiver ?) ?

Contre indiquez-vous systématiquement la baignade aux patients UF ? Ou seulement à un sous-groupe de malade (ATCD d'anaphylaxie au froid) ?

Dans quelles situations prescrivez-vous de l'adrénaline en cas d'UF ?

LEXIQUE DES ABREVIATIONS :

AntiH1 : Anti Histaminique de type 1

DLQI : Dermatology Life Quality Index

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

GT : Groupe de Travail

UAS7 : Weekly Urticaria Activity Score

UC : Urticaire chronique

UCInd : Urticaire Chronique Inductible

UCS : Urticaire Chronique Spontanée

UCT : Urticaria Control Test (Test de Contrôle de l'Urticaire)

UF : Urticaire au Froid

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Neittaanmaki H. Cold urticaria Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 636_44
2. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2016;30(12):2066-71.
3. Deza G, Brasileiro A, Bertolín-Colilla M, Curto-Barredo L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol.* nov 2016;75(5):918-924.e2.
4. Paulino M, Costa C, Neto M, Pedro E. Cold Urticaria. Characterizing the population from an urticaria outpatient clinic. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* sept 2021;112(8):740-6.
5. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol.* déc 2018;14(1):85.
6. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2008;22(12):1405-11.
7. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol.* mai 2007;32(3):241-5.
8. Bizjak M, Košnik M, Dinevski D, Thomsen SF, Fomina D, Borzova E, et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study. *Allergy.* juill 2022;77(7):2185-99.
9. Yee CSK, El Khoury K, Albuhairei S, Broyles A, Schneider L, Rachid R. Acquired Cold-Induced Urticaria in Pediatric Patients: A 22-Year Experience in a Tertiary Care Center (1996-2017). *J Allergy Clin Immunol Pract.* mars 2019;7(3):1024-1031.e3.
10. Mathelier-Fusade P, Leynadier F. Acquired cold urticaria after jellyfish sting. *Contact Dermatitis.* 1993 Nov;29(5):273
11. Raison-Peyron N, Philibert C, Bernard N, Du-Thanh A, Barbaud A, Bessis D. Cold Contact Urticaria Following Vaccination: Four Cases. *Acta Derm Venereol.* 2014;0.
12. Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Makris M, Katsarou-Katsari A. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol.* 2004 Jan;29(1):93-5
13. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: Recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* sept 1986;78(3):417-23.
14. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2004;24(2):259-86.
15. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines.: An EAACI position paper. *Allergy.* mai 1997;52(5):504-13.
16. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, Bizjak M, Terhorst-Molawi D, Košnik M, et al. Cold urticaria – What we know and what we do not know. *Allergy.* avr 2021;76(4):1077-94.
17. Visitsunthorn N, Tuchinda M, Arunyanark N, Kerdsomnuk S. Ice cube test in children with cold urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*1992; 10: 111-5.
18. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect–based temperature challenge: An improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin*

Immunol. nov 2004;114(5):1224-5.

19. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, Zalewska-Janowska A, Maurer M. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol.* 2010 Jan;162(1):198-200
20. Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol R, Giménez-Arnau A. Temperature Thresholds in Assessment of the Clinical Course of Acquired Cold Contact Urticaria: A Prospective Observational One-year Study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):278-82.
21. Sandilos C., Kontogiorgaki I., Chytiroglou E., et al. Use of TempTest® 4 in clinical practice in patients with cold urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015 70 (102) SUPPL. 101
22. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* oct 2015;29(10):2043-5.
23. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA² LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* juin 2016;71(6):780-802.
24. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* mars 2022;77(3):734-66.
25. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical Features and Anaphylaxis in Children with Cold Urticaria. :7.
26. Georgountzou A rapid response in the cold stimulation time test is associated with anaphylactic reactions in children with cold urticaria.png.
27. Fokoloros C., Pasali M., et al. Anaphylaxis in patients with cold urticaria : : Data from a mediterranean country. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019 74 (23) Supplement 106
28. Gernez Y, Sicherer SH, Wang J. Variability in diagnosis and management of acquired cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juill 2018;6(4):1396-9.
29. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* févr 2022;77(2):357-77.
30. Neittaanmaki H, Fraki JE, Gibson JR Comparaison of the new antihistamine acrivastine (BW 825C) versus Cyproheptadine in the treatment of idiopathic cold urticaria. *Dermatologica* 1988; 177: 98-103
31. St-Pierre JP, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. *Ann Allergy.* 1985 Dec;55(6):840-3
32. Visitsurthorn N, Tuchinda M, Vichyanomd P. Cold urticaria in Thai children comparison between cyproheptadine and ketotifen . *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995; 13: 29-35
33. 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 (ACU). *J Investig Allergol Clin Immunil* 1992; 2/ 258-62
34. Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, Leynadier F. Mizolastine in primary acquired cold urticaria. *J Am Acad Dermatol.* avr 2003;48(4):578-83.
35. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2009;123(3):672-9.
36. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical

- temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H₁ - antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.* mai 2012;166(5):1095-9.
37. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy.* juill 2013;68(7):921-8.
 38. Weinstein ME, Wolff AH, Bielory L. Efficacy and tolerability of second- and third-generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* juin 2010;104(6):518-22.
 39. Juhlin , de Vos C, Rihoux JP. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80-induced wheals and flares, experimental dermographism, and cold-induced urticaria. *A Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 599-602
 40. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy.* déc 2007;62(12):1465-8.
 41. Gimenez-Arnau A., Metz M., Scholz E., Ferran M. Torrents A., Izquierdo I., Maurer M. Critical temperature threshold reduction in acquired cold urticaria Patients treated with rupatadine: A randomised, doubleblind, cross-over, placebo-controlled study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009 64 (516) SUPPL. 90
 42. Metz M, Scholz E, Ferrán M, Izquierdo I, Giménez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Jan;104(1):86-92
 44. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. *Acta Derm Venereol.* :4.
 45. Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G, Corsico A, Licari A, Miraglia del Giudice M, et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergol Immunopathol (Madr).* nov 2020;48(6):753-62.
 46. Joshua Boyce JE. Succesful tratment of cold induces urticaria /anaphylaxis with anti IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415-8.
 47. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2017;140(3):864-867.e5.
 48. Exposito-Serrano V, Curto-Barredo L, Aguilera Peiro P, Gómez Armayones S, Serra-Baldrich E, Spertino J, et al. Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients. *Br J Dermatol.* janv 2021;184(1):167-8.
 49. Briand C, Tetart F, Soria A, Staumont-Sallé D, Sterling B, Boralevi F, et al. Omalizumab in cold urticaria in children: Retrospective case series of 13 patients, review of the literature. *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2021;148(4):269-71.
 50. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* janv 2014;73(1):57-62.
 51. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment With Omalizumab Results in Rapid Remission in Chronic Spontaneous and Inducible Urticaria. *JAMA Dermatol.* 1 mars 2014;150(3):288.
 52. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* févr 2014;112(2):170-4.
 53. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2018;141(2):638-49.
 54. Kring Tannert L, Stahl Skov P, Bjerremann Jensen L, Maurer M, Bindslev-Jensen C. Cold Urticaria Patients Exhibit Normal Skin Levels of Functional Mast Cells and Histamine

after Tolerance Induction. *Dermatology*. 2012;224(2):101-5.

55. Black A, Keahey T, Eady R, Greaves M. Dissociation of histamine release and clinical improvement following treatment of acquired cold urticaria by prednisone. *Br J Clin Pharmacol*. sept 1981;12(3):327-31.

56. Toth I Kasa., Jancso G., Obal Jr. F., et al. Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *Journal of Investigative Dermatology* 1983 80:1 (34-36)

57. Gorczyza M, Schoepke N, Krause K, Hawro T, Maurer M. Patients with chronic cold urticaria may benefit from doxycycline therapy. *Br J Dermatol*. janv 2017;176(1):259-61.

58. Merhi R, Ayoub N, Hajj C, Mrad M. Hydroxychloroquine, cold urticaria, and the ice bucket challenge: A case report. *J Dermatol Dermatol Surg*. juill 2017;21(2):98-9.

59. Maurer M, Altrichter S, Metz M, Zuberbier T, Church MK, Bergmann KC. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mars 2018;32(3):e112-3.

60. Hani, Karin Hartmann, Claus Casper, N. Improvement of Cold Urticaria by Treatment with the Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast. *Acta Derm Venereol*. 7 août 2000;80(3):229-229.

61. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol*. juill 2003;149(1):214-5.

62. Bodar EJ, Simon A, de Visser M. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Oc Tober*. 67(9):4.

63. Gualdi G, Monari P, Rossi MT, Crotti S, Calzavara-Pinton PG. Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis: Correspondence. *Br J Dermatol*. juin 2012;166(6):1373-4.

64. Ferrucci S, Benzecry V, Berti E, Asero R. Rapid disappearance of both severe atopic dermatitis and cold urticaria following dupilumab treatment. *Clin Exp Dermatol*. avr 2020;45(3):345-6.

65. McDonald SK, Thai KE. Danazol in the treatment of refractory acquired cold urticaria. *Australas J Dermatol*. nov 2014;55(4):303-4.

66. Stankeviciute R, Chomiciene A., Audzijoniene J. Plasmapheresis in cold urticaria. *Allergy : European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 70 (155-156) sup.101

67. Terhorst-Molawi D, Hawro T, Grekowitz E, Kiefer L, Metz M, Alvarado D, et al. The Anti-KIT Antibody, CDX-0159, Reduces Mast Cell Numbers and Circulating Tryptase and Improves Disease Control in Patients with Chronic Inducible Urticaria (Cindu). *J Allergy Clin Immunol*. févr 2022;149(2):AB178.

68. Krause K., Spittler S., Staubach P., Maurer M. Riloncept treatment in cold urticaria - Results of a randomized, placebo controlled study. *Allergy : European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. 74 (167) Supplement 106

ANNEXE 1 : GROUPE TRAVAIL

NOM, Prénom	Spécialité	Type d'activité	Ville
BREHON, Alice	Dermatologue	Hospitalière	Paris
BENSEFA-COLAS, Lynda	Médecin du travail	Hospitalière	Paris
D'ANDREA Cyril	Médecine hyperbare	Hospitalière	Saint-Pierre La Réunion
GUILLOT, Bernard	Dermatologue	Hospitalo- universitaire	Montpellier
JEZIORSKI, Eric	Pédiatre	Hospitalo- universitaire	Montpellier
LEHUCHER- MICHEL, Marie- Pascale	Médecin du travail	Hospito- universitaire	Marseille
LEQUIPE, Johan	Allergologue	Libéral	Civaux
MARMION, Nicolas	Allergologue	Hospitalière	Saint-Pierre La réunion
MATHELIER- FUSADE, Pascale	Dermatologue	Libérale	Paris
MERCIER, Jean- Christophe	Pédiatre	Hospitalo- Universitaire	Colombes
SEBATIGITA, Georges	Allergologue	Libéral	Le Tampon
TANNOUS, Julio	Dermatologue	Hospitalière	Paris
VIGAN, Martine	Dermatologue	Libérale	Aups

ANNEXE 2 : GROUPE D'EXPERTS CONSULTES

NOM, Prénom	Spécialité	Ville
AMSLER, Emmanuelle	Dermatologue, allergologue	Paris
BOCCON GIBOD, Isabelle	Médecine interne	Grenoble
BRAIRE, Marion	Allergologue	Lyon
DARENE Pierre Antoine	Allergologue libéral	
DOUTRE, Marie Sylvie	Dermatologue	Bordeaux
DU-THANH, Aurélie	Dermatologue	Montpellier
PATEL Minaxi	Allergologue	Orléans
SORIA, Angèle	Dermatologue, Allergologue	Paris
TETART, Florence	Dermatologue, Allergologue	Rouen

ANNEXE 3 : GROUPE DE RELECTURE

NOM, Prénom	Spécialité	Ville
AUGEY, Frédéric	Dermatologue	Lyon
AMAT, Flore	Pédiatre	Paris
BADAOU, Antoine	Dermatologue	Paris
BARA, Corina	Dermatologue	Le Mans
BENENATI, Sylvain	Urgentiste	Nîmes
BERARD, Frédéric	Immunologiste, Allergologue	Lyon
BERNIER, Claire	Dermatologue	Nantes
BOCCON GIBOD, Isabelle	Médecine interne	Grenoble
CARBASSE, Aurélia	Pédiatre	Montpellier
CASTELAIN, Florence	Dermatologue	Besançon
COLAS, Luc	Allergologue	Nantes
CREPY, Marie Noëlle	Dermatologue	Paris
DE MONTJOYE, Laurence	Dermatologue	Bruxelles
FAIN, Olivier	Interniste	Paris
GABISON, Germaine	Dermatologue	Créteil
HOARAU, Cyrille	Allergologue	Tours
LALANDE, Muriel	Pédiatre	Montpellier
LAVAUD, François	Allergologue	Reims
MONFORT, Jean-Benoît	Dermatologue	Paris
MORISSET, Martine	Allergologue	Angers
PRALONG, Pauline	Dermatologue	Grenoble
RAISON PEYRON, Fabienne Nadia	Dermatologue	Montpellier
SARRE, Marie-Elodie	Dermatologue	Angers
VERMEULEN, Christophe	Dermatologue	Annecy
WANIN, Stéphanie	Pédiatre	Paris

ANNEXE 4 : SELECTION DES ARTICLES

Pour l'ensemble de la bibliographie :

Base bibliographique utilisé : MEDLINE et EMBASE

Langue : Anglais, Français

Date : 1980 -2022

○ **Urticaire au froid – Description clinique / classification**

Équation de recherche :

MESH.EXACT("cold urticaria") OR MESH.EXACT("acquired cold urticaria") OR MJEMB.EXACT("cold urticaria") OR MJEMB.EXACT("acquired cold urticaria") OR TI("cold urticaria") OR AB("cold urticaria")

AND

MESH.EXACT ("classification") OR MESH.EXACT ("description") OR MESH.EXACT ("diagnosis") OR MESH.EXACT ("review") OR MESH.EXACT ("phenotypes") OR MESH.EXACT ("disease course") OR MESH.EXACT ("natural history") OR MESH.EXACT ("clinical characteristics") OR MJEMB.EXACT ("classification") OR MJEMB.EXACT ("diagnosis") OR MJEMB.EXACT("clinical characteristics") OR AB("classification") OR TI("classification") OR AB("description") OR TI("description")

Nombre de références éligibles : 73

Nombre d'articles retenus : 7 (description clinique) + 5 (classification)

○ **Urticaire au froid – Tests diagnostiques**

Équation de recherche :

MESH.EXACT("cold urticaria") OR MESH.EXACT("acquired cold urticaria") OR MJEMB.EXACT("cold urticaria") OR MJEMB.EXACT("acquired cold urticaria") OR TI("cold urticaria") OR AB("cold urticaria")

AND

MESH.EXACT("TempTest") OR MESH.EXACT("Cold test") OR MESH.EXACT("ice cube test") OR MESH.EXACT("cold immersion") OR MESH.EXACT("cold stimulation test") OR MJEMB.EXACT("cold test") OR MESH.EXACT("diagnosis") OR MJEMB.EXACT("TempTest") OR TI("cold test") OR AB("cold test") OR MESH.EXACT("biology") OR MESH.EXACT("biological results") OR MESH.EXACT("cryoglobulinemia") OR MESH.EXACT("cold agglutinin") OR MESH.EXACT("tryptase") OR MESH.EXACT("tryptasemia") OR MJEMB.EXACT("biology")

Nombre de références éligibles : 42

Nombre d'articles retenus : 16

○ **Urticaire au froid – Facteurs de risque de formes graves**

Équation de recherche :

MESH.EXACT("cold urticaria") OR MESH.EXACT("acquired cold urticaria") OR MJEMB.EXACT("cold urticaria") OR MJEMB.EXACT("acquired cold urticaria") OR TI("cold urticaria") OR AB("cold urticaria")

AND

MESH.EXACT("adrenaline autoinjector") OR MESH.EXACT ("risk factors") OR MESH.EXACT ("anaphylaxis") OR MESH.EXACT ("anaphylactic shock") OR ("systemic reactions") OR MJEMB.EXACT("adrenaline autoinjector") OR MJEMB.EXACT ("risk factors") OR MJEMB.EXACT ("anaphylaxis") OR MJEMB.EXACT ("systemic reactions") OR TI ("systemic reactions") OR AB("systemic reactions")

Nombre de références éligibles : 23

Nombre d'articles retenus : 7

o Urticaire au froid – Prise en charge thérapeutique

Équation de recherche :

MESH.EXACT("cold urticaria") OR MESH.EXACT("acquired cold urticaria") OR MJEMB.EXACT("cold urticaria") OR MJEMB.EXACT("acquired cold urticaria") OR TI("cold urticaria") OR AB("cold urticaria")

AND

MESH.EXACT("treatment") OR MESH.EXACT ("therapeutics") OR MESH.EXACT ("drug therapy") OR MJEMB.EXACT ("treatment") OR MJEMB.EXACT ("therapy") OR MJEMB.EXACT ("biological therapy") OR TI("treatment") OR TI("therapeutic") OR AB("treatment")

OR MESH.EXACT("H1 anti histamine") OR MESH.EXACT("histamine H1 receptor antagonist") OR MESH.EXACT ("histamine H2 receptor antagonist") OR MESH.EXACT ("antihistamines") OR MESH.EXACT("second generation antihistamines") OR MESH.EXACT ("first generation antihistamines") OR MJEMB.EXACT ("antihistaminic agent") OR MJEMB.EXACT ("histamine antagonists") OR TI("antihistaminic") OR AB("antihistaminic").

OR MESH.EXACT("cold bath") OR MESH.EXACT("tolerance induction") OR MESH.EXACT("desensitization to cold") OR MJEMB ("cold desensitization") OR TI("cold desensitization") OR AB("cold desensitization")

OR MESH.EXACT("omalizumab") OR MJEMB.EXACT("omalizumab") OR TI("Xolair") OR TI("omalizumab") OR AB("omalizumab") OR AB("xolair")

OR MESH.EXACT("methotrexate") OR MJEMB.EXACT("methotrexate") OR MESH.EXACT("cyclosporine") OR MJEMB.EXACT("cyclosporine") OR MESH.EXACT("montelukast") OR MJEMB.EXACT("montelukast")

Nombre de références éligibles : 97

Anti histaminique :

Nombre d'articles retenus :

- . Première génération : 5 articles
- . Seconde génération dose conventionnelle : 6 articles
- . Seconde génération dose non conventionnelle : 7 articles

Désensibilisation au froid

Nombre d'articles retenus : 1

Omalizumab

Nombre d'articles retenus : 8

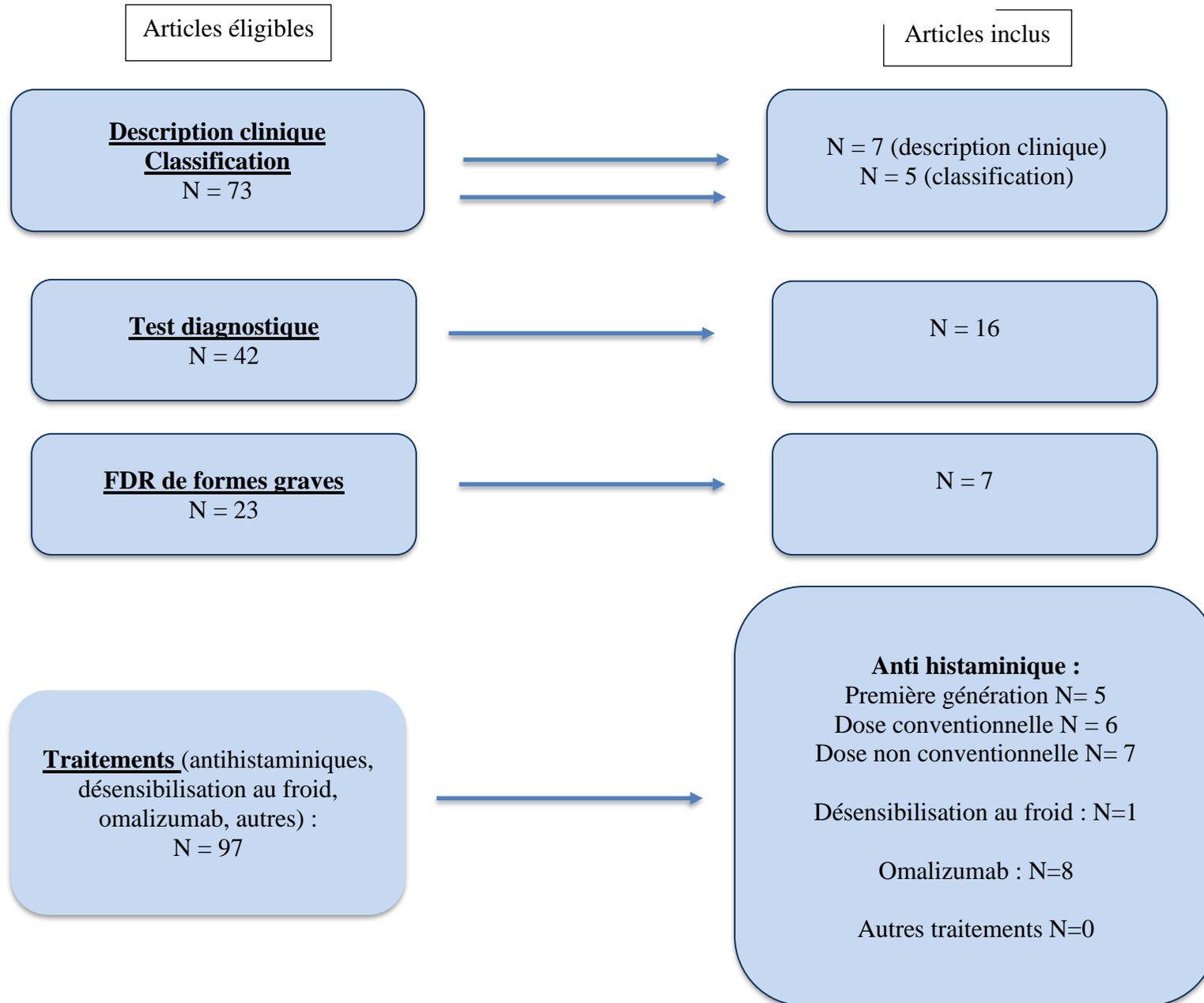
Autres traitements

Nombre d'articles retenus : 0

Education thérapeutique

Nombre d'articles retenus : 0

ANNEXE 5 : DIAGRAMME DE FLUX GLOBAL



ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DEVANT UNE SUSPICION D'URTICAIRE AU FROID (UF) *

