

L'URTICAIRE ET SES IMPLICATIONS SYSTÉMIQUES

B. DEZFOULIAN (1), Z. KHALIL (2), M. DE LA BRASSINNE (3)

RÉSUMÉ : Les urticaires sont des éruptions cutanées transitoires, papuleuses, érythémateuses et prurigineuses, dont le diagnostic clinique est généralement facile. Par contre, elles posent de nombreux problèmes étiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Nous développerons la physiopathologie et l'étiologie des urticaires aiguës et chroniques ainsi que leurs diverses associations aux maladies systémiques. Quelques points d'actualités concernant les urticaires chroniques idiopathiques auto-immunes seront abordés. La conduite à tenir et les nouveautés thérapeutiques seront discutées.

URTICARIA AND ITS SYSTEMIC IMPLICATIONS

SUMMARY : Urticaria is a transient eruption of erythematous or oedematous swelling of the dermis and is usually associated with itching which clinically is very easy to diagnose. However, it causes several etiological, pathophysiological and therapeutic problems. We will develop the acute and chronic urticaria as well as their different associations with systemic diseases. Some current data concerning chronic idiopathic autoimmune urticaria is reviewed. The management and therapeutics will be discussed.

KEYWORDS : *Urticaria - Autoimmunity - Therapy*

INTRODUCTION

Les urticaires sont des affections cutanées papuleuses érythémateuses et prurigineuses, dont le diagnostic positif est généralement facile. Par contre, elles posent de nombreux problèmes étiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques.

Classiquement, on distingue les urticaires aiguës, spontanément résolutive, et les urticaires chroniques, qui évoluent sur une période beaucoup plus longue (entre 6 semaines et 6 mois).

Leur physiopathologie est identique.

L'urticaire est une pathologie fréquente car elle fait partie des 20 dermatoses les plus courantes et qu'environ un individu sur quatre a présenté dans sa vie une poussée d'urticaire.

En dehors de l'inconfort qu'elle procure au patient, elle risque d'engager le pronostic vital en raison de la survenue potentielle d'un œdème de Quincke, voire d'un choc anaphylactique ou anaphylactoïde.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le phénomène clé de l'urticaire est la dégranulation des mastocytes dermiques et des polynucléaires basophiles circulants; cette dégranulation est sous-tendue par des mécanismes variés, immunologiques ou non, eux-mêmes secondaires à des étiologies diverses. Dans tous les cas, il se produit une libération de substances vasoactives dans le milieu extracellulaire, dont la principale est l'histamine.

L'histamine libérée lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles exerce ses effets sur des récepteurs H1 porté par les vais-

seaux sanguins du derme entraînant un relâchement de la musculature lisse de la paroi vasculaire (vasodilatation) puis une contraction des cellules endothéliales, responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire, d'une extravasation et d'une diapédèse cellulaire. Et enfin, un réflexe d'axone.

L'œdème angioneurotique apparaît après l'histamino-libération dans le derme profond ou l'hypoderme; il n'existe pas ou peu d'érythème superficiel, il n'existe pas de prurit, mais une sensation de tension.

1. Les mastocytes peuvent être activés par plusieurs mécanismes:

a) une dégranulation IgE-dépendante (hypersensibilité immédiate, anaphylaxie) : la pénétration de l'allergène dans l'organisme entraîne la synthèse d'anticorps spécifiques appartenant à la classe des IgE. Ces anticorps se fixent, par leur fragment Fc, sur les récepteurs exprimés sur la membrane des mastocytes et, lorsque l'antigène est réintroduit dans l'organisme, il se fixe sur les Fab de plusieurs (2 au moins) molécules adjacentes d'IgE; cette liaison entraîne une déformation des molécules d'IgE, aboutissant à l'extériorisation d'un site d'activation membranaire, qui entraîne un contact avec un récepteur de la membrane mastocytaire située entre les sites de fixation des IgE.

b) une dégranulation induite par deux types d'auto-anticorps (1-4): des auto-anticorps de type IgG1 et 3 dirigés contre la sous-unité α du récepteur de haute affinité aux IgE (Fc ϵ R1) et des auto-anticorps d'isotype IgG anti-IgE. Les derniers peuvent être de 2 types : les anti-Fc ϵ R1 (de type IgG2 et 4 ne pouvant pas entraîner la dégranulation des basophiles) qui sont détectés au cours de certains asthmes non allergiques et de maladies auto-immunes (lupus systémique, dermatomyosite, pemphigus vulgaire et pemphigoïde bulleuse); et les anti-IgE (de type IgM et

(1) Résident-spécialiste, (2) Assistante, (3) Chargé de cours, Chef de Service de Dermatologie, Université de Liège.

IgG) qui sont présents au cours des maladies allergiques comme la dermatite atopique ou des maladies systémiques (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde,...).

c) une dégranulation induite par les anaphylatoxines (les facteurs du complément C3a et C5a): l'activation du complément par la voie classique ou par la voie alterne provoque le clivage des facteurs C3 et C5, avec libération de C3a et C5a. Ces deux protéines sont appelées anaphylatoxines car elles peuvent se fixer sur la surface des mastocytes et induire une histaminolibération identique à celle induite par les IgE. La voie classique est activée par les complexes immuns à IgM et à IgG; la voie alterne peut être activée par des agrégats d'IgA et des agents variés tels que les endotoxines bactériennes et le venin de cobra.

d) une dégranulation liée à des troubles du métabolisme de l'acide arachidonique et des prostaglandines: les prostaglandines tendent à inhiber la libération d'histamine. Les substances qui, comme l'acide acétylsalicylique (Aspirine,) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibent la synthèse de ces prostaglandines, peuvent favoriser ou induire une histaminolibération.

e) une dégranulation directe des mastocytes réalisée par un certain nombre de substances alimentaires (blanc d'œuf, poissons, crustacés, fraises, tomates, etc...), et médicamenteuses.

Il est à noter, que certains aliments sont, par eux-mêmes riches en histamine (poissons fermentés, fromages fermentés, poissons, choucroute, etc...) ou en thyramine (fromages, charcuterie, etc...).

2. D'autres médiateurs tels que les leucotriènes, le PAF (platelet-activating factor), l'acétylcholine, les kinines, l'ECFA (eosinophil-chemotactic factor of anaphylaxis) peuvent intervenir également.

3. Les neuropeptides interviennent dans le réflexe d'axone. Par exemple, la substance P qui induit la dégranulation des mastocytes.

LES URTICAIRES AIGUËS

Aspect clinique

Il s'agit de dermatoses à début rapide, caractérisées par une éruption de papules de teinte variable (rouge, rose) œdémateuses, prurigineuses et d'évolution fugace. Chaque lésion ne dure que quelques heures avec une localisation différente même si l'urticaire évolue pendant plusieurs jours.

TABLEAU I. PRINCIPALES ÉTIOLOGIES DES URTICAIRES AIGUËS (MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES ET/OU NON IMMUNOLOGIQUES).

Médicaments:	Antibiotiques (Pénicillines, sulfamides, etc...) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Acide acétylsalicylique, etc...) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Aliments:	Poissons, crustacés Œuf Lait de vache, etc... Colorants et conservateurs
Agents urticans:	Animal (Méduse, chenille, etc...) Végétal (Orties, etc...)
Infections:	Virale (Hépatites, EBV, etc...) Bactérienne (Borrelia burgdorferi, tréponème, etc...) Parasitaire (Ascaris, lamblias, etc...)
Piqûres d'hyménoptères	

Les crises aiguës d'urticaire peuvent s'accompagner de manifestations générales : l'atteinte de la muqueuse digestive provoque des douleurs abdominales, des nausées, des troubles du transit. L'atteinte de la muqueuse pharyngolaryngée, avec gêne à la déglutition et surtout gêne respiratoire, impose un traitement d'urgence.

Les principales étiologies des urticaires aiguës sont reprises dans le tableau I.

LES URTICAIRES CHRONIQUES

Le diagnostic positif d'urticaire chronique repose uniquement sur les critères évolutifs (évolution depuis 6 semaines à 6 mois). Le diagnostic étiologique est une étape difficile.

On distingue, parmi les urticaires chroniques :

- les urticaires physiques
- les urticaires de contact
- les urticaires dites communes
- les urticaires génétiques
- les urticaires systémiques.

1. *Les urticaires physiques* : elles sont fréquentes et leur diagnostic est généralement facile.

Il repose sur l'interrogatoire et les tests physiques de provocation. Elles sont déclenchées par un facteur physique tel que la pression, le froid, la chaleur, le soleil et la friction (= le dermographisme). Ce dernier peut être reproduit par un frottement appuyé par une pointe mousse. Le dermographisme peut être isolé ou associé à une urticaire chronique.

On distingue :

- Le dermographisme rouge qui affecte 40% des individus et qui n'est pas une vraie réaction urticarienne ;

- Le dermographisme vrai ou urticaire factice: en 3 à 10 minutes apparaît une strie érythéma-

teuse en relief prurigineuse, qui disparaît en une trentaine de minutes et s'étend à distance. On en distingue différentes formes :

a) le dermographisme simple bénin sans caractère de gravité, peu intense et peu prurigineux, qui touche 5 % de la population;

b) le dermographisme pathologique, très invalidant, le moindre frottement de la peau induisant un placard urticarien très prurigineux;

c) le dermographisme retardé qui peut apparaître jusqu'à 8 heures après la friction et persister 24 à 48 heures. Il peut, de plus, être associé à un dermographisme immédiat.

Le rôle des neuromédiateurs (l'acétylcholine et l'adrénaline) dans l'urticaire physique et en particulier le dermographisme et l'urticaire cholinergique et adrénergique est prépondérant.

2. *Urticaires de contacts* : sont les plus fréquentes et les plus banales; elles résultent de contacts avec des substances végétales, animales et/ou chimiques; elles sont caractérisées par une papule au point de contact avec parfois une extension à distance. On en distingue 3 grands types, en fonction des mécanismes physiologiques en cause:

a) Les urticaires de contact liées à un mécanisme immunologique: les allergènes responsables sont les poils et la salive des animaux, le lait, le sperme, la laine, la soie, le formol, le latex, les topiques (baume du Pérou) etc...

b) Les urticaires de contact liées à un mécanisme pharmacodynamique non immunologique: ce sont les plus fréquentes et elles touchent tous les individus. Les principaux agents en cause sont les chenilles, les orties, les méduses, les anémones de mer, les dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide sorbique.

c) Les urticaires de contact de mécanisme indéterminé: elles sont parfois associées à un eczéma de contact.

1. *Urticaires dites communes*

a) *urticaires médicamenteuses* : ce sont le plus souvent les urticaires aiguës; cependant, certains médicaments peuvent être responsables d'urticaires chroniques. Il existe, en outre, des réactions à certains colorants et conservateurs présents dans les médicaments.

b) *urticaires alimentaires* : leur diagnostic est le plus souvent fait à l'interrogatoire; toutefois, l'enquête est souvent infructueuse. On en distingue 2 types:

- les urticaires liées à un mécanisme non immunologique (ingestion de grandes quantités

d'aliments riches en histamines, en tyramine ou histamino-libérateurs non spécifiques);

- les urticaires liées à un mécanisme allergique, le plus souvent de type I, mais parfois de type III. Les allergènes le plus souvent en cause sont des trophallergènes (protéines du lait de vache, œuf, viande, noix, etc..), les additifs alimentaires (colorants, dont la tartrazine; conservateurs; émulsifiants) et des contaminants (antibiotiques, fongicides, levures, moisissures).

2. *Urticaires génétiques:*

Œdème angioneurotique héréditaire (OANH) : il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante, due à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase (80% des cas) ou à la production d'un inhibiteur fonctionnellement inactif; en l'absence d'inhibiteur l'activation de la C1 n'est plus régulée et aboutit à un clivage permanent des facteurs C4 et C2 et à la libération de C4a-C2b. Il n'y a pas de consommation du facteur C3. C'est une affection rare mais grave (30% de mortalité par œdème pharyngolaryngé).

3. *Urticaires et maladies systémiques*

Les arguments qui permettent de suspecter une maladie systémique au cours d'une urticaire sont :

- Les caractères cliniques de l'urticaire: chronicité, fixité des plaques pendant plus de 24 heures, absence de prurit, symétrie de l'éruption, nature des facteurs déclenchants (froid, chaleur, pression, soleil), enfin aspect purpurique et hémorragique des lésions;

- Les manifestations cliniques associées: fièvre, arthralgies, et myalgie, adénopathie, hépato-splénomégalie;

- Les anomalies biologiques, portant généralement sur plusieurs examens suivants: la formule sanguine, la VS, la CRP, l'électrophorèse, l'immunoélectrophorèse des protéines, le dosage du complément, les complexes immuns circulants, les facteurs anti-nucléaires, le dosage du facteur VIII, la protéinurie de 24 h;

- Examens histologiques avec immunofluorescence de la peau.

Le tableau II résume quelques maladies systémiques qui pourraient se manifester sous forme d'une urticaire. Parmi celles-ci, les deux dernières méritent quelques précisions:

a) la vasculite urticarienne: est liée à des complexes immuns circulants, aboutissant à la formation de dépôts d'immuns complexes qui activent le complément et sont à l'origine d'un infiltrat riche en polynucléaires et en cellules

TABLEAU II. MALADIES SYSTÉMIQUES ET URTICAIRE.

Lupus érythémateux systémique
 Arthrite rhumatoïde
 Maladie de Still
 Syndrome de Schnitzler (5)
 Affections thyroïdiennes auto-immunes (6,7)
 Syndrome de Gleich
 Dysglobulinémies et hémopathies
 Anomalies du complément
 Néoplasies viscérales
 Vasculite urticarienne
 Urticaire chronique idiopathique "auto-immune"

mono-nucléées, et d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire.

L'évolution est chronique et imprévisible. Les poussées sont de fréquence variable; elle associe des lésions d'urticaire, dont les éléments sont souvent lenticulaires, et des angioedèmes régionaux volumineux. Contrairement à l'urticaire, les lésions ne sont pas fugaces. S'y associent des manifestations articulaires avec arthralgies ou arthrite inflammatoire passagère mais récidivante des articulations distales. Les manifestations abdominales peuvent aussi y être associées. Enfin, les signes généraux (fièvre, altération de l'état général) sont fréquents.

b) l'urticaire chronique idiopathique "auto-immune" : est une nouvelle entité dont les caractères sont actuellement bien précisés (1, 8, 9). Il s'agit de patients porteurs d'anticorps anti-FceR1 et/ou anti-IgE avec une urticaire plus sévère (nombre de papules, intensité du prurit) et plus résistante aux anti-histaminiques. Ces urticaires sont plus volontiers associées à des manifestations générales (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées ou flush) (10). Des signes cliniques ou biologiques d'auto-immunité sont significativement plus présents dans ce groupe : vitiligo, diabète insulino-dépendant de type 1, polyarthrite rhumatoïde, anémie de Biermer et thyroïdite auto-immunes. La présence d'IgE antithyroperoxydase (TPO) détectées au niveau sérique suggère un lien direct entre pathologie thyroïdienne et urticaire (11). Deux tests fonctionnels mettent en évidence un ou plusieurs facteurs sériques capables d'induire la dégranulation de mastocytes et des basophiles : l'intradermoréaction au sérum autologue et le test d'histamino-libération sur basophiles normaux (1, 2, 12). Il existe une augmentation de l'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité chez ces patients (11). Par contre, les taux d'IgE totales est moins élevé dans ce groupe probablement secondaire à la présence de complexes immuns circulants IgE/ anti IgE (11).

6. Conduite à tenir devant une urticaire chronique:

a) l'interrogatoire doit essayer de préciser:

- les antécédents médicaux et allergiques personnels et familiaux;
- la prise de médicaments;
- les conditions d'apparition et la durée de l'évolution;
- l'existence et la nature du(des) facteur(s) déclenchant(s);
- le traitement par les antihistaminiques H1, et la durée du traitement.

b) l'examen clinique essayera de déterminer les diverses caractéristiques des lésions, et de rechercher des signes associés.

c) des tests de provocation seront effectués:

- tests physiques (froid, pression, effort, etc...);
- explorations photo-biologiques;
- prick-tests;
- tests de contact;
- tests de provocation aux aliments, aux conservateurs et aux colorants, en milieu hospitalier;

d) des examens biologiques seront demandés surtout lorsqu'une origine systémique est suspectée: formule sanguine; V.S; CRP; électrophorèse, voire immunoélectrophorèse des protéines; bilan hépatique; dosage des facteurs du complément; les anticorps anti-nucléaires; dosage des IgE spécifiques et totales; analyse urinaire; parasitologie des selles; radiographie (du thorax, des sinus, panoramique dentaire); sérologie, en particulier à la recherche d'hépatites A,B,C (surtout en présence d'altérations des tests hépatiques et des cryoglobulines (13)), de toxoplasmose, EBV, CMV et VIH.

e) la biopsie cutanée, avec examen histologique et immunofluorescence, lors de suspicion d'urticaire systémique.

Il est à noter que le nombre des examens complémentaires systématiques souvent coûteux peut être réduit grâce à un interrogatoire fouillé, un examen clinique et des tests in vivo (14).

TRAITEMENTS

1. Le traitement de l'affection causale: par exemple, le traitement de l'affection thyroïdienne associée à une urticaire chronique. Il s'agit de thyroïdite auto-immune avec ou sans hypothyroïdie par lévothyroxine (7).

2. Les antihistaminiques H1: sont le traitement de choix de l'urticaire. Ils ont avant tout un intérêt préventif pour de nouvelles poussées d'urticaire. On distingue les antihistaminiques classiques (Atarax®, Polaramine®, etc...), les antihistaminiques de seconde génération (Zyr-

tec®, Claritine®, Telfast®, Mizollen®, Estivan®, etc...), et, enfin, ceux de la troisième génération (Aerius®, Xyzall®). Quels qu'ils soient, ils doivent être prescrits à doses suffisantes et de façon prolongée; il faut savoir, en cas d'inefficacité, changer de molécule car il existe une susceptibilité individuelle, ou associer 2 antihistaminiques. L'arrêt se fait très progressivement après stabilisation de l'urticaire.

3. Les antihistaminiques H2: leur association aux anti H1 a été rapportée dans la littérature. Cependant, leur efficacité n'est souvent que minime et temporaire (15-19).

4. Les inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire: le kétotifène (Zaditen®) et l'oxatomide (Tinsset®) ont des effets thérapeutiques comparables aux anti-H1 traditionnels (20). Depuis l'étude contrôlée publiée en 1977 démontrant l'efficacité du kétotifène (21), cette molécule trouve un regain d'intérêt récent (22).

5. La corticothérapie générale, à une posologie maximale de 32 mg/jour et sur une durée n'excédant pas 3 semaines (3). Son indication est limitée :

- aux angioedèmes avec localisation pharyngolaryngée, sauf s'il existe un déficit en inhibiteur de la C1 estérase;
- aux urticaires avec manifestations anaphylactiques sévères;
- à la maladie sérique;
- aux formes sévères des syndromes de vasculite urticarienne;
- aux urticaires retardées à la pression, en cas d'échec des AINS.

6. L'adrénaline: réservée aux urticaires s'accompagnant de manifestations anaphylactiques sévères.

7. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens: il s'agit essentiellement de l'Indométacine, dont l'usage est réservé aux urticaires retardées à la pression.

8. La doxépine (Quitaxon®, Sinequan®), antidépresseur tricyclique, dotée d'une puissante activité anti H1 et anti H2 peut être prescrite en une dose au couché, associée à un antiH1 non sédatif le matin.

9. Les échanges plasmatiques (23), les immunoglobulines intraveineuses (24, 25), la ciclosporine (26), les injections intramusculaires de sérum autologue (27): ne sont proposés que dans les urticaires chroniques idiopathiques "auto-immunes".

10. Les anti-leucotriènes (Montelukast, Zafirlucast): ont été suivis de succès au cours des urticaires chroniques résistantes aux traitements

classiques, en particulier les urticaires chroniques idiopathiques ou retardées à la pression (28). Ils seraient efficaces en prévention des urticaires et angioedèmes déclenchés ou aggravés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (29).

11. Les antivitaminés K: proposés lors d'une étude ouverte sur 8 urticaires chroniques et une étude en double aveugle contre placebo sur 3 malades. Les mécanismes d'action ne sont pas bien élucidés: baisse de la protéine C bloquant l'activation des polynucléaires neutrophiles, diminution de la production de thrombine, modification de l'action des protéases agissant sur le complément et la cascade des kinines (30). Ils sont réservés à des situations très particulières.

12. Les autres traitements : PUVA (5), Hydroxychloroquine (31), Dapsone (5), Colchicine (5)

13. L'acupuncture : Différentes techniques d'acupuncture ont été proposées par une équipe de T'ai-Wan (32).

RÉFÉRENCES

1. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al.— Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol*, 1996, **106**, 1001-1006.
2. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al.— Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1599-1604.
3. Greaves MW.— Chronic urticaria. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1767-1772.
4. Marone G, Spadaro G, Palumbo C, et al.— The anti-IgE/anti-FcεRIa autoantibody network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Dermatol*, 1999, **29**, 17-27.
5. Lipsker D, Veran Y, Grunenberg F, et al.— The Schnitzler syndrome: four cases and review of the literature. *Medicine*, 2000, **80**, 37-44.
6. Heymann W.— Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **40**, 229-232.
7. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, et al.— Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2000, **10**, 342-345.
8. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, et al.— A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*, 1986, **114**, 583-590.
9. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, et al.— Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, **99**, 461-465.
10. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al.— Chronic idiopathic urticaria : comparison of the clinical features of

- patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **40**, 443-450.
11. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA.— IgE antithyroid microsomal antibodies in patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, **103**, 1216-1217.
 12. Sabroe RA, Grattan CHE, Francis DM, et al.— The autologous serum skin test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*, 1999, **140**, 446-452.
 13. Cribier B, Santinelli F, Schmitt C, et al.— Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection. A case control study. *Arch Dermatol*, 1999, **135**, 1335-1339.
 14. Kozel MA, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al.— The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol*, 1998, **134**, 1575-1580.
 15. Kennard CD, Ellis CN.— Pharmacologic therapy for urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 1991, **25**, 176-189.
 16. Juhlin L, Landor A.— Drug therapy for chronic urticaria. *Clin Rev All*, 1992, **10**, 349-369.
 17. Bleeheh SS, Thomas SE, Greaves MW, et al.— Cimetidine and Chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*, 1987, **117**, 81-88.
 18. Paul E, Bodeker RH.— Treatment of chronic idiopathic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized double-blind study in 45 patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986, **31**, 277-280.
 19. Phanuphak P, Schoket A, Kohler PF.— Treatment of chronic idiopathic urticaria with combined H1 and H2 blockers. *Clin Allergy*, 1978, **8**, 429-433.
 20. Taskapan O, Harmanyeri Y.— Ketotifen and chronic urticaria. *Arch Dermatol*, 1998, **134**, 240-241.
 21. Kuokkanen K.— Comparison of a new antihistamine HC 20-511 with cyproheptadine (peractin) in chronic urticaria. *Acta Allergol*, 1977, **32**, 316-320.
 22. Egan CA, Rallis TM.— Treatment of chronic urticaria with ketotifen. *Arch Dermatol*, 1997, **133**, 147-149.
 23. Grattan CEH, Francis DM, Slater MPG, et al.— Plasmapheresis for severe unremitting, chronic urticaria. *Lancet*, 1992, **339**, 1078-1080.
 24. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, et al.— Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol*, 1998, **138**, 101-106.
 25. Machet L, Jullien D, Chosidow O, et al.— Traitement des urticaires chroniques auto-immunes par les immunoglobulines polyvalentes. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1999, **125**, 641-645.
 26. Grattan CHE, O'Donnell BF, Francis DM, et al.— Randomized double-blind study of cyclosporine in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol*, 2000, **143**, 365-372.
 27. Mori O, Hashimoto T.— Autologous whole blood intramuscular injection as a cure for chronic urticaria: report of a patient whom intradermal injection of autologous serum continued to cause a wheal and flare response. *Br J Dermatol*, 1999, **140**, 1192-1193.
 28. Tedeschi A, Suli C, Araghi L.— Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy*, 2000, **55**, 1096-1097.
 29. Asero R.— Leukotriene receptor antagonist may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, **85**, 156-157.
 30. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, et al.— Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*, 2000, **30**, 1161-1165.
 31. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, et al.— The hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: Therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol*, 1984, **73**, 600-603.
 32. Chen CJ, Yu HS.— Acupuncture treatment of urticaria. *Arch Dermatol*, 1998, **134**, 1397-1399.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr B. Dezfoulian, Service de Dermatologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.