



Traitement de l'urticaire chronique : quoi de neuf ?

Treatment of chronic urticaria: What's new?

M.-S. Doutre

Service de dermatologie, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac cedex, France

Résumé

Les anti-histaminiques H1 représentent le traitement de première intention des urticaires chroniques. Dans les formes résistantes, environ 10 % des cas peuvent être proposées des thérapeutiques alternatives en évaluant leur rapport bénéfice–risque. Pour la plupart d'entre elles, il est difficile d'en apprécier la réelle efficacité. Il s'agit en effet le plus souvent de cas ponctuels, de petites séries, beaucoup plus rarement d'études contrôlées, en double insu contre placebo. Il est nécessaire de mettre en place des études multicentriques bien conduites pour évaluer ces différentes stratégies thérapeutiques, en se rappelant que l'urticaire est parfois spontanément régressive.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Urticaire chronique ; Traitement ; Anti-histaminiques H1

Abstract

Non-sedating anti-histamines are the first-line treatment of chronic urticaria. Several other treatments, as leukotriene modifiers, immunosuppressive drugs, anticoagulants, biotherapies, may be tried as alternatives for healing urticaria refractory to high dose second-generation antihistamines. In the choice of these treatments, their risk–benefit profiles are important to consider. Randomized, controlled studies are required to confirm the efficacy of these therapeutic strategies.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Chronic urticaria; Treatment; Antihistamines

L'urticaire (U) se définit comme une éruption faite de papules œdémateuses, ortiées, rosées ou érythémateuses, à bordure nette, dont la taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres, restant isolées ou confluant en larges plaques à contours géographiques. Le prurit est constant, parfois féroce. Fugaces, les lésions persistent de quelques minutes à quelques heures et disparaissent sans laisser de traces, alors que de nouveaux éléments leur succèdent. Lorsque les crises urticariennes apparaissent de façon quotidienne ou quasi quotidienne pendant plus de six semaines, on parle alors d'urticaire chronique (UC), celle-ci pouvant persister pendant des mois ou même des années. Dans la majorité des cas, aucune cause n'est mise en évidence. Il est donc indispensable de mettre en place un traitement symptomatique efficace pour cette affection retentissant de façon importante sur la qualité de vie.

1. Quels sont les points d'impact des traitements ? [1]

Sur le plan physiopathologique, le phénomène clé est l'activation des mastocytes favorisée par un terrain atopique ou d'auto-immunité sous-jacent. Les lésions cutanées sont dues à la libération par ces cellules de médiateurs préformés vaso-actifs, le plus important étant l'histamine, mais aussi à la synthèse de métabolites de l'acide arachidonique, prostaglandines et leucotriènes, de cytokines et chimiokines. Le plus souvent, les mastocytes sont activés par différents facteurs non immunologiques, alimentaires, médicamenteux, psychologiques, environnementaux, beaucoup plus rarement par des allergènes induisant la synthèse d'IgE spécifiques qui se fixent à leur surface.

On peut ainsi dans l'UC :

- identifier et supprimer les différents facteurs déclenchants ou aggravants ;

Adresse e-mail : marie-sylvie.doutre@chu-bordeaux.fr.

- augmenter le seuil d'activation des mastocytes :
 - par induction de tolérance, dans des cas ponctuels d'U médicamenteuses [2] ou alimentaires dues à une hypersensibilité IgE-dépendante, lorsque la suppression de l'antigène n'est pas possible, et dans certaines U physiques,
 - par l'intermédiaire d'un anticorps monoclonal anti-IgE humanisé, l'omalizumab (Xolair[®]) qui se fixe de manière sélective aux IgE libres, empêchant leur liaison au récepteur FcεRI à la surface des mastocytes. L'anti-IgE provoque une décroissance rapide du taux des IgE, cela induisant une diminution de l'expression du FcεRI à la surface des mastocytes,
 - en empêchant la stimulation des récepteurs PAR à la surface des mastocytes en inhibant la voie extrinsèque de la coagulation et de la fibrinolyse par des héparines et des inhibiteurs des protéases [3] ;
- bloquer les effets des médiateurs libérés par les mastocytes, histamine, prostaglandines et leucotriènes, cytokines, ou l'action des cellules responsables d'une réaction inflammatoire retardée.

2. Quels traitements prescrire ?

2.1. Les anti-H1 représentent le traitement de première intention de l'UC [4]

Ils sont capables de s'opposer aux effets résultant de la fixation de l'histamine sur des récepteurs H1 spécifiques à la surface des cellules-cibles. Il existe des anti-H1 de première et de deuxième génération, aucune étude ne permettant de conclure à la supériorité d'une molécule sur une autre en termes d'activité anti-H1. Cependant, ayant une meilleure spécificité/sélectivité vis-à-vis des récepteurs histaminiques et une moindre capacité à franchir la barrière hémato-méningée, ce sont les anti-H1 de deuxième génération qui sont habituellement prescrits [5].

2.2. En cas de résistance aux anti-H1, de très nombreuses thérapeutiques sont proposées [6–8]

Pour la plupart d'entre elles, il est difficile d'en apprécier la réelle efficacité, les études de la littérature manquant de puissance ou donnant des résultats contradictoires.

Ainsi, sont prescrits, seuls ou en association avec des anti-H1 :

- des anti-H2 : utilisés seuls, ils n'ont quasiment pas d'efficacité mais ils peuvent lorsqu'ils sont associés aux anti-H1 en potentialiser l'activité ;
- des antagonistes des leucotriènes : les anti-leucotriènes sont des antagonistes spécifiques des récepteurs des leucotriènes, bloquant l'action des LTC₄, LTD₄ et LTE₄, d'où la prescription dans l'asthme mais également dans l'U. Utilisés soit seuls, soit le plus souvent associés aux anti-H1, ils paraissent dans certaines études plus efficaces dans les U aggravées par l'acide acétyl-salicylique et les aliments ainsi que chez les patients ayant un test au sérum autologue positif [9–11] ;

- des psychotropes : leur utilisation est justifiée par les propriétés anti-histaminiques de certaines molécules d'une part et d'autre part par la fréquence des troubles psychologiques dans l'UC.

C'est la doxépine qui est la molécule la plus utilisée mais d'autres psychotropes ont été étudiés, alprazolam [12], fluoxétine, sertaline ;

- des immunosuppresseurs : c'est essentiellement la ciclosporine qui est utilisée, inhibant in vitro la dégradation des mastocytes ainsi que la sécrétion des cytokines par les lymphocytes T et les interactions entre ces cellules et les mastocytes.

Elle a été proposée il y a une vingtaine d'années dans le traitement des UC sévères, résistantes aux traitements habituels [13]. Depuis, de nombreuses études dont certaines randomisées, en double insu contre placebo ont permis de confirmer son efficacité à dose modérée, inférieure à 3 mg/kg par jour, sans effets secondaires majeurs mais avec une récurrence à l'arrêt du traitement, celui-ci étant habituellement d'un à trois mois [14,15].

D'autres immunosuppresseurs ont aussi été prescrits de façon ponctuelle ;

- mais aussi... : l'acide tranexamique, la sulfasalazine [16], les androgènes, la dapsone [17], l'hydroxychloroquine, les immunoglobulines intraveineuses [18] ou encore des thérapeutiques très diverses, allant des plasmaphèreses à l'hypnose, de la photothérapie [19] à l'acupuncture [20], des anti-inflammatoires non stéroïdiens anti-COX2 [21] à la L. thyroxine [22]...

3. Quoi de neuf dans le traitement de l'UC ?

Des publications récentes se sont intéressées aux différents traitements de l'UC.

3.1. Les anti-H1 restent le traitement de référence de l'UC [23] mais les modalités de prescription sont actuellement discutées.

3.1.1. Quel type d'anti-H1 utiliser ?

Les anti-H1 de deuxième génération sont toujours proposés en première intention étant donné leur efficacité et leurs effets secondaires moins importants que ceux de première génération.

La prescription d'anti-H1 de première génération était proposée par la conférence de consensus française sur l'UC en 2003 en cas de résistance à un ou plusieurs anti-H1 de deuxième génération, en association, l'anti-H1 de deuxième génération le matin, de première génération le soir pour son action sédatrice [24]. Il était précisé que cette bithérapie était à privilégier pour des U persistantes, très prurigineuses, gênant le sommeil, en prenant compte des risques potentiels, en particulier chez les sujets âgés souvent polymédicamentés, les conducteurs de véhicules... C'était l'hydroxyzine qui était proposé, celui-ci étant un anti-histaminique de première génération et un anxiolytique.

D'après les recommandations européennes de 2009 [25], ils ne doivent pas être prescrits en monothérapie étant donné d'une part leurs effets secondaires potentiels paradoxaux dus à leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique (troubles du sommeil, cauchemars), d'autre part leur interférence possible avec certains médicaments métabolisés par le cytochrome P450. Il faut remarquer que c'est aussi l'hydroxyzine qui est mentionnée, à la posologie de 100 à 200 mg/j, réparti en quatre prises quotidiennes.

Il est évident qu'étant donné leurs effets sédatifs importants, il est préférable d'utiliser des anti-H1 de première génération en monothérapie. Cependant, ces molécules anciennes sont bien connues et ne paraissent pas avoir d'effets secondaires graves si elles sont utilisées en bithérapie, à doses modérées.

3.1.2. Quelles molécules choisir ?

La plupart des études réalisées démontrent la meilleure efficacité des différentes molécules d'anti-H1 comparées avec un placebo sur différents paramètres : prurit, nombre et taille des papules urticariennes, qualité de vie [23].

Dans quelques travaux, c'est l'efficacité et les effets secondaires de deux molécules différentes qui sont comparés, cétirizine et fexofenadine ou encore lévocétirizine et desloratadine. Dans ces études, ce sont la cétirizine et la lévocétirizine qui paraissent les plus efficaces, la fexofenadine et la desloratadine moins sédatives [26–29].

3.1.3. À quelle dose ?

Selon la conférence de consensus française [24], le traitement par anti-H1 est débuté à dose « classique », selon les recommandations de l'AMM. Si l'U persiste après quatre à six semaines, deux modalités thérapeutiques sont proposées, en sachant qu'aucune donnée de la littérature ne permet de privilégier une stratégie thérapeutique par rapport à l'autre :

- remplacement de l'anti-H1 de deuxième génération par une même molécule de cette classe ;
- association de deux anti-H1, le plus souvent un anti-H1 de deuxième génération le matin et un anti-H1 de première génération à action sédatrice en prise vespérale.

En cas d'échec d'une de ces deux stratégies après quatre à huit semaines, il faut continuer à recourir à d'autres anti-H1 en essayant successivement différentes molécules, seules ou en association, avant d'envisager l'utilisation de traitements alternatifs.

Dans les recommandations européennes [25], il est noté que près de la moitié des UC ne sont pas améliorées avec une dose « standard », cela conduisant à l'augmenter jusqu'à quatre fois. Quelques études réalisées dans différents types d'U (U commune, U au froid) et selon diverses modalités (intervalles entre les différents paliers d'une à quatre semaines, desloratadine ou lévocétirizine) viennent étayer cette attitude thérapeutique montrant une meilleure efficacité sans majorer les effets secondaires [30–33].

En fait, quelques travaux récents de la littérature tendent à montrer que la réponse aux anti-H1 pourrait être génétiquement

déterminée, certains patients nécessitant des doses plus élevées pour contrôler l'U [34]. Cela peut expliquer, tout au moins en partie, la nécessité d'adapter les doses d'anti-H1 en fonction des patients.

3.1.4. Traitement continu ou à la demande ?

Dans la conférence de consensus française, selon un avis d'experts, il est écrit qu'un traitement en continu est à privilégier sur un traitement à la demande [24].

Aucune mention sur ce point n'est faite dans les recommandations européennes [25].

Dans les recommandations anglaises de 2007, un traitement régulier est conseillé chez la plupart des patients mais chez ceux qui ont des manifestations peu fréquentes, il peut être pris à la demande ou préventivement, quand l'éruption urticarienne pourrait être gênante lors de certains événements, comme par exemple une « business presentation »... [35].

La seule étude de la littérature sur ce sujet démontre que le traitement en continu améliore significativement la qualité de vie des patients par rapport au traitement à la demande [36].

3.1.5. Pendant combien de temps ?

Il n'y a aucune donnée précise dans la littérature.

Dans le consensus français, il est noté que « l'arrêt des anti-H1, éventuellement progressif, se fera après rémission complète et durable des lésions » [24]. Dans les recommandations anglaises, il est écrit que « de façon empirique, un traitement régulier de trois à six mois est conseillé chez la plupart des patients. Chez ceux qui ont une longue durée d'évolution avant la mise en route du traitement ou un angio-œdème associé à l'U, il est proposé un traitement de six à 12 mois, avec une diminution progressive sur quelques semaines » [35]. Les auteurs européens « recommandent de réévaluer le besoin d'un traitement médicamenteux tous les trois à six mois » [25].

En fonction des pratiques professionnelles et des avis d'experts, il paraît logique de proposer un traitement de trois à six mois, aucune étude ne permettant de savoir si l'U récidive plus fréquemment après trois, six ou 12 mois de traitement.

3.1.6. Chez l'enfant ? Chez la femme enceinte ?

Quelques études récentes démontrent l'efficacité et la bonne tolérance des anti-H1 chez les nourrissons et les petits enfants [37].

Dans la mise à jour du 21 septembre 2010 du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, <http://www.lecra-t.org>), il est noté que les anti-H1 suivants sont utilisables quel que soit le terme de la grossesse et en cours d'allaitement : cétirizine, lévocétirizine, loratadine, desloratadine, fexofénadine.

3.2. Différents traitements alternatifs ont fait l'objet d'articles récents

3.2.1. Les immunosuppresseurs

La ciclosporine est la molécule la plus utilisée, la durée du traitement étant habituellement d'un à trois mois. Chez

quelques patients présentant une UC grave, retentissant de façon importante sur la qualité de vie, il a été montré que le traitement pouvait être poursuivi pendant cinq à dix ans, avec une bonne tolérance [38].

D'autres immunosuppresseurs ont aussi été prescrits dans des cas ponctuels ou de petites séries d'UC, méthotrexate [39], tacrolimus [40], mycophénolate mofétil [41], sirolimus [42].

3.2.2. Les biothérapies

C'est principalement l'omalizumab (Xolair®) qui est prescrit. Cet anticorps monoclonal anti-IgE humanisé empêche la fixation des IgE sur les mastocytes et diminue l'activation de ces cellules. Il est utilisé dans l'asthme allergique sévère non contrôlé par les traitements habituels chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

Des observations ponctuelles et plusieurs petites séries ouvertes sont rapportées avec des modalités de prescription (doses, rythme des injections, durée du traitement) quelque peu différentes. Elles montrent l'efficacité de cette molécule dans les UC, auto-immunes ou non, résistantes aux anti-H1 et aux traitements de deuxième ligne entraînant une rémission complète ou une diminution des doses d'anti-H1 nécessaires pour contrôler l'U [43–45].

Dans la plupart des cas, la tolérance est bonne mais ce traitement n'est probablement que suspensif.

L'omalizumab a aussi été utilisé avec des bons résultats dans quelques observations d'U physique sévère dans lesquelles l'éviction des facteurs déclenchants était difficile ou inefficace [46].

Un cas d'U retardée à la pression a été traité avec succès par un anti-TNF (étanercept) [47].

Le rituximab a été prescrit chez deux patients présentant une UC, avec une bonne efficacité chez l'un, sans amélioration chez l'autre [48,49].

3.2.3. Les anticoagulants et antiagrégants

Des études récentes ont montré un lien potentiel entre les protéines de la coagulation et l'UC, les éosinophiles libérant des facteurs tissulaires qui activent la cascade de la coagulation et de la fibrinolyse. Un taux élevé de D-dimères a été mis en évidence chez des sujets présentant une UC, corrélés avec l'activité de la maladie [50,51], cela conduisant à la prescription d'antiagrégants et/ou d'anticoagulants (héparines de bas poids moléculaire, fibrinolytiques) avec une bonne efficacité [52–54]. Ces premiers résultats méritent d'être confirmés.

3.2.4. La corticothérapie générale

La prescription de corticoïdes dans l'UC reste toujours un sujet très débattu.

Le jury de la conférence de consensus considérait que la corticothérapie générale n'avait pas de place dans le traitement de l'UC idiopathique [24].

Dans les recommandations britanniques, elle est préconisée « à tous stades en cas de poussées sévères, pendant au moins sept jours, à au moins 40 mg/j » [35].

Les recommandations européennes sont peu précises, déconseillant leur usage « sur le long terme en dehors de

services spécialisés si cela peut être évité ou si aucune orientation » [25].

Deux articles récents discutent à nouveau de ce traitement :

- Augey et al. préconisent l'abstention de toute corticothérapie pour plusieurs raisons : absence de risque vital dans les UC communes, contrôle difficile des prises itératives injustifiées par les patients, résistance aux anti-H1 induite par les corticoïdes [55] ;
- Asero et al. proposent aux patients dont l'UC résiste aux anti-H1, soit 86 sur une série de 660, une corticothérapie générale pendant dix jours (25 mg/j de j1 à j3, 12,5 mg/j à j4 et j5, 6,25 mg/j de j6 à j9). Quarante d'entre eux (47 %) sont considérés comme répondeurs, l'U étant contrôlée par des doses habituelles d'anti-H1. Parmi 35 autres patients qui n'ont qu'une réponse transitoire, 23 reprennent des corticoïdes selon les mêmes modalités, huit d'entre eux étant alors répondeurs. Le délai de suivi de ces patients n'est cependant que d'un mois [56].

Quels que soient les traitements proposés, la prise en charge d'un patient présentant une UC est nécessaire :

- en lui expliquant la maladie, son évolution, le principe des traitements proposés ;
- en éliminant les facteurs déclenchants et/ou aggravants.

Divers médicaments doivent être proscrits. En effet, certains sont histaminolibérateurs (opiacés, codéine, bêta-lactamines, vancomycine, atropine...) et donc susceptibles d'aggraver l'UC en entraînant le plus souvent des poussées aiguës d'U ou d'angio-œdème. D'après les données de la littérature, 25 à 50 % des UC sont aggravées voire déclenchées par l'aspirine ou les AINS, par un mécanisme non allergique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont également à éviter chez les patients ayant fait des poussées d'angio-œdème. En revanche, la présence d'une UC n'est pas une contre-indication à l'utilisation des IEC.

Il est également important d'identifier une surconsommation d'aliments riches en histamine ou d'aliments histaminolibérateurs considérés comme un facteur aggravant non spécifique.

Une fiche d'information élaborée par le groupe Urticairé de la Société française de dermatologie peut être remise aux patients ;

- en évaluant le retentissement psychologique de l'UC.
En effet, c'est une pathologie chronique nécessitant à ce titre une prise en charge prolongée et spécifique. De plus, c'est une maladie dermatologique affectant un organe visible et privilégié de la vie de relation, avec des particularités cliniques comme le prurit ou le risque potentiel d'angio-œdème dont on connaît bien le retentissement sur la qualité de vie.

Le traitement de l'UC repose sur les anti-H1 de deuxième génération, seules molécules ayant l'AMM dans cette indication. Moins de 10 % des UC sont considérées comme résistantes. Doivent alors être discutées des thérapeutiques

alternatives en évaluant leur rapport bénéfice–risque. Pour la plupart d'entre elles, il est difficile d'en apprécier la réelle efficacité. Il s'agit en effet le plus souvent de cas ponctuels, de petites séries, beaucoup plus rarement d'études contrôlées, en double insu contre placebo. Il est nécessaire de mettre en place des études multicentriques bien conduites pour évaluer ces différentes stratégies thérapeutiques, en se rappelant que l'U est parfois spontanément régressive.

Conflit d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Nosbaum A, Augey F, Nicolas JF, Berard F. Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2010;34(Suppl 1):S18–22.
- [2] Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:585–606.
- [3] Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med* 2010;5:97–101.
- [4] Gaudy-Marqueste C, Grob JJ, Richard MA. Les anti-H1 en pratique dermatologique. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:439–49.
- [5] Simons FER, Simons KJ. Urticaria: principles of antihistamine treatment. In: *Urticaria and Angioedema*. Edited by Kaplan and Greaves; 2009. p. 341–63.
- [6] Guinépain MT. Traitements de l'urticaire chronique résistant aux antihistaminiques de type 1. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:S178–85.
- [7] Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: a evidence-based review, part 1. *Allergy* 2008;100:403–11.
- [8] Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: a evidence-based review, part 1. *Allergy* 2008;100:517–25.
- [9] Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:134–40.
- [10] Sanada S, Tanaka T, Kameyoshi Y, Hide M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2005;297:134–8.
- [11] Wan KS. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Treat* 2009;10:194–7.
- [12] Duenas-Laita A, Ruiz-Munoz P, Armentia A, Pinacho F, Martin-Armentia B. Successful treatment of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:504–5.
- [13] Fradin MS, Ellis CN, Godfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;1:1065–7.
- [14] Grattan CE, O'Donnel BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT. Randomized double-blind study of ciclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365–72.
- [15] Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporin A in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705–9.
- [16] McGirt LY, Vasagar K, Guber LM, Saini S, Beck LA. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006;142:1337–42.
- [17] Rajan N, Darne S, Ah-Weng A, Carmichael AJ. Dapsone as adjuvant treatment in chronic ordinary urticaria: positive implications for quality of life. *Br J Dermatol* 2010;163(suppl. 1):49.
- [18] Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Muller-Brenne T. Effect of high-doses intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:253–8.
- [19] Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88:247–51.
- [20] Chen CJ, Yu HS. Acupuncture treatment of urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:1397–9.
- [21] Boehncke WH, Ludwig RJ, Zollner TM, Ochendorf F, Kaufman R, Gibbs BF. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib may improve the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2003;148:604–6.
- [22] Kiyici S, Gul OO, Baskan EB, Hacioglu S, Budak F, Ertuk E, et al. Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms and serum cytokine levels in euthyroid patients with chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:603–7.
- [23] Belsito DV. Second generation antihistamines for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Drugs Dermatol* 2010;9:503–12.
- [24] Conférence de Consensus sur la prise en charge de l'urticaire chronique. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:S182–92.
- [25] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter-Canonina G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427–43.
- [26] Handa S, Dogra S, Kmar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Treat* 2004;15:55–7.
- [27] Barbaud A. Levocetirizine has a better overall efficacy than desloratadine in chronic idiopathic urticaria. A double-blind, randomized, clinical trial. *World Allergy Org J* 2007;suppl:S165.
- [28] Potter P. Levocetirizine is superior to desloratadine in improving symptoms of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;A94.
- [29] Hong JB, Lee HC, Hu FC, Chu CY. A randomized, double-blind, active-controlled parallel-group pilot study to compare the efficacy and sedative effects of desloratadine 5 mg with levocetirizine 5 mg in treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1002.
- [30] Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:803–4.
- [31] Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T. High dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholdly compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672–9.
- [32] Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult to treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676–82.
- [33] Godse KV. Updosing of antihistamines to improve control of chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:61–2.
- [34] Palikhe NS, Kim SH, Ye YM, Hur GY, Cho BY, Park HS. Association of CRTH2 gene polymorphisms with the required dose of antihistamins in patients with chronic urticaria. *Pharmacogenomics* 2009;10:375–83.
- [35] Powel RJ, Dutoit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631–50.
- [36] Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamins for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009;64:605–12.
- [37] Hampel F, Ratner P, Haesler JM. Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:290–5.
- [38] Kessel A, Toubi E. Cyclosporin-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478–82.
- [39] Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162:191–4.
- [40] Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:145–8.
- [41] Shahar E, Berman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients

- not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006;45:1224–7.
- [42] Morgan M. Treatment of refractory chronic urticaria with sirolimus. *Arch Dermatol* 2009;145:637–9.
- [43] Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569–73.
- [44] Fassihi H, White JM, Benton E, Morgan G, Greaves MW, Grattan CEH. Successful treatment of severe chronic urticaria with omalizumab. *Br J Dermatol* 2010;163:52–3.
- [45] Ben Said B, Nosbaum A, Halpern SJ, Augey F, Nicolas JF, Berard F. L'omalizumab est un traitement de recours efficace dans l'urticaire chronique résistant aux autres traitements. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:A125.
- [46] Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kebler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;154:177–80.
- [47] Magerl M, Philipp S, Manaterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:752–4.
- [48] Arkwright P. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:510–1.
- [49] Mallipeddi R, Grattan CEH. Lack of response of severe steroid-dependant chronic urticaria to rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:333–4.
- [50] Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonnani E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008;63:176–80.
- [51] Takahagi S, Mihara S, Iwanto K, Morioka S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010;65:640–56.
- [52] Khalf AT, Liu XM, Sheng WX, Tan JQ, Abdalla AN. Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyridamole in the treatment of chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:487–92.
- [53] Chua SL, Gibb S. Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol* 2005;153:216–7.
- [54] Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated D-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:384–9.
- [55] Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. Effet de l'arrêt des corticoïdes au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades). *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:21–5.
- [56] Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:386–90.