

Bilan allergologique et urticaire chronique

E. AMSLER

Résumé

L'urticaire chronique est une pathologie complexe, due à de nombreux facteurs, souvent intriqués. L'exhaustivité des examens paracliniques varie grandement d'un médecin à l'autre mais bien souvent aucune cause n'est trouvée. L'allergologue est fréquemment sollicité dans cette quête d'étiologie curable. La prévalence d'une étiologie allergique, notamment alimentaire, dans l'urticaire chronique est inconnue mais reste faible. La sensibilisation aux pneumallergènes quant à elle n'a pas fait la preuve de sa responsabilité dans la survenue d'une urticaire chronique. Le dosage de IgE totales n'est pas un outil majeur dans cette enquête allergologique. Si besoin, des tests cutanés, parfois associés à des dosages d'IgE spécifiques de confirmation, restent les outils de choix pour affirmer l'allergie. Leurs résultats devront toujours être confrontés à la clinique et complétés si besoin de tests de provocation qui doivent être effectués en double aveugle *versus* placebo. Les régimes d'éviction n'ont pas fait la preuve de leur intérêt. Les additifs restent sujets à controverse, mais s'ils jouent un rôle c'est par un mécanisme non allergique.

Concernant le test au sérum autologue, il permettrait de distinguer parmi les urticaires chroniques idiopathiques celles dont l'étiologie pourrait être auto-immune, dues à des auto-anticorps anti-FcεRIα ou moins fréquemment, anti-IgE. Cependant, il y a encore beaucoup d'incertitudes sur leur rôle pathogène et leur spécificité.

L'urticaire est une pathologie fréquente puisqu'il est estimé qu'entre 15 et 23 p. 100 de la population mondiale fera un jour de l'urticaire [1, 2]. Face à cette pathologie fréquente aucun consensus n'existe tant pour les explorations complémentaires à pratiquer que pour les traitements à instaurer dans les formes résistantes aux anti-histaminiques usuels. Entre les partisans du bilan exhaustif et ceux qui prônent le bilan minimal, orienté par la clinique, l'allergologue est fréquemment consulté tant la confusion est grande entre urticaire et allergie. L'intérêt du bilan allergologique est cependant remis en question et la réponse est fonction des convictions de chacun comme en témoigne la « Question du mois » des *Annales de Dermatologie et Vénéréologie* sur les explorations allergologiques à réaliser devant une urticaire chronique (UC) [3]. De même, le pourcentage d'étiologies trouvées face à une UC peut varier

Summary

Chronic urticaria is an intricate pathology, caused by numerous factors. The number of tests depend on the practitioner but very often no aetiology is found. Allergologist play a role in this research of an aetiology that can be cured. The rate of an allergic aetiology in chronic urticaria is not known but remains weak. Allergy to the aeroallergens has not shown any responsibility in chronic urticaria. Total IgE count is not a major tool in the allergologic investigation. If needed, skin tests confirmed by specific IgE, remains the best way to confirm an allergy. The result will always be interpreted in relation with the clinical history. In addition a double blind *versus* placebo provocation could be realised. Diets did not show their efficiency. The role of additives are much debated as well. However if they have an influence, this is only through a non-allergic mechanism.

Concerning autologous serum skin test, it should allow to identify among chronic idiopathic urticaria, those for which the aetiology could be auto-immune. For half of the positive results, an histaminoliberation could be found highlighting the presence of functional autoantibodies anti FcεRIα, anti IgE less frequently or both. Progresses are expected before proving their pathogenic role and to define when this test must be done.

Allergy in chronic urticaria.

E. AMSLER

Ann Dermatol Vénereol 2003;130:1S105-20

dans des proportions importantes avec des extrêmes allant de 14 [4] à 80 p. 100 [2] !

Face à ces divergences, il reste des patients parfois difficiles à soulager, consultant plusieurs médecins à la recherche d'une « étiologie curable » à leur symptomatologie.

Qu'appelle-t-on « bilan allergologique » ? Il s'agit tout d'abord d'un interrogatoire orienté suivi d'un examen clinique permettant surtout de vérifier que la symptomatologie est compatible avec une origine allergique. Si nécessaire, des tests cutanés sont réalisés avec des prick tests (effraction dermique au travers d'une goutte d'extraits allergéniques, d'aliments frais ou de médicaments) et des intradermoréactions avec des concentrations croissantes d'extraits allergéniques ou de médicaments (s'il existe une forme injectable). Un dosage d'IgE spécifiques de confirmation peut être réalisé, voire des tests de provocation-réintroduction. A l'issue de cette procédure, les résultats des tests sont confrontés à la clinique afin de porter ou non un diagnostic d'allergie.

Dans l'idéal, l'analyse de la littérature sur le thème « bilan allergologique et UC » devrait permettre de répondre, de façon précise, aux questions suivantes : Qui tester ? Que tester ? Comment tester ? Dans une deuxième partie de ce travail sera abordée la question du test au sérum autologue.

Matériel et méthodes

Nous avons donc effectué une recherche bibliographique sur les bases de données Medline, Embase et Pascal sur les 10 dernières années en utilisant comme mots clé, UC, tests allergologiques, UC et allergie. De plus, le terme UC a été associé aux différents termes suivants, additifs, pneumallergènes, allergie alimentaire et allergie médicamenteuse. Une recherche supplémentaire a été effectuée en utilisant comme mots clé, test au sérum autologue et anticorps anti FcεRI.

Les références bibliographiques des articles retenus ont été consultées en se limitant aux dix dernières années, à l'exception de quelques articles antérieurs faisant référence.

Dans un premier temps n'ont été analysées que les études bien conduites, les articles de recommandations et les revues systématisées mais les critères ont dû être « assouplis », étant donné le peu de travaux correspondant à ces critères.

La littérature concernant l'UC est assez riche, mais pour une grande part, il s'agit de revues non systématisées, d'articles de « recommandations » dont les modalités de rédaction ne sont pas toujours détaillées, d'études rétrospectives de cohortes de malades et de nombreux cas cliniques. Peu d'études prospectives concernent précisément l'UC dans une optique allergologique.

Qui tester ?

Aucune étude ne pose clairement la question et par là même ne propose une réponse. Cependant, ceci peut être abordé par l'analyse des études de cohortes d'UC qui rapportent les pourcentages des différentes étiologies connues et proposent parfois des organigrammes décisionnels [1, 5-7]. L'allergie fait toujours partie des étiologies à envisager face à une UC pour la plupart des auteurs même s'ils s'accordent en général pour reconnaître sa rareté [6, 8-10].

Une revue de la littérature publiée dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* en 2002 ne propose cependant pas l'allergie, mais la pseudo-allergie dans sa classification des étiologies de l'UC [9]. Les pourcentages des causes allergiques signalés dans différentes études rétrospectives ou prospectives ne reposent parfois sur aucun test. De plus, leur pertinence est rarement discutée et un amalgame est fréquemment fait entre allergie et intolérance alimentaire [10]. Certaines études, ne distinguant pas UC et urticaire aiguë, ne détaillent pas suffisamment leurs résultats pour que des conclusions puissent être tirées [4, 11, 12]. Dans de nombreuses revues générales [13, 14], des données anciennes sont très souvent reprises. Ainsi, l'étude de Juhlin en 1981, concernant 330 patients présentant une urticaire récurrente, est très fréquemment citée [15], alors que la méthodologie des tests de provocation aux additifs est contestable.

Un premier facteur de confusion tient à la définition donnée à l'UC. Selon un rapport de consensus publié en 2001 [8], l'UC correspond à une urticaire évoluant depuis plus de 6 semaines en distinguant l'UC continue (survenue quotidienne ou plusieurs jours de la semaine) et l'UC récurrente (intervalles libres sans symptômes pendant des jours à des semaines). Un certain nombre d'auteurs retiennent des définitions sensiblement différentes, par exemple, une durée supérieure à 2 mois [16-18], voire même 6 mois [20]. L'urticaire récurrente est parfois distinguée, mais doit être intégrée à l'UC [8, 15], même si dans ce cadre, une cause allergique peut être plus volontiers évoquée.

Alors qui tester ? L'ensemble des auteurs s'accorde pour insister sur l'intérêt d'explorations complémentaires ciblées sur l'interrogatoire détaillé et l'examen clinique soigneux [21]. Dans cet esprit, une étude récente avec une méthodologie un peu lourde ou chaque patient était son propre témoin (d'un côté examens paracliniques ciblés par les données de l'examen clinique et de l'autre « batterie » d'examens complémentaires exhaustifs) conclut à la primauté de l'interrogatoire et de l'examen clinique en matière d'UC [19].

Que tester ?

Seront successivement envisagés, les pneumallergènes (acariens, pollens, moisissures et phanères d'animaux), les aliments (extraits ou aliments frais), des médicaments, d'autres allergènes divers.

LES PNEUMALLERGÈNES (tableau 1)

De très nombreuses études rétrospectives, parfois prospectives de patients présentant une UC donnent des pourcentages de tests cutanés positifs aux pneumallergènes variant de 18 p. 100 [20] à 32 p. 100 [22], voire 69 p. 100 pour le plus élevé [23].

Face à ces résultats, plusieurs remarques s'imposent. L'existence d'antécédents personnels ou familiaux d'atopie n'apparaît pas toujours. Il n'est en général pas fait mention de l'existence ou non d'une symptomatologie évocatrice à savoir oto-rhino-laryngologique, ophtalmologique ou pulmonaire à type de crise d'asthme. Tous les patients n'ont en général pas eu tous les tests, les critères de choix de ceux devant être testés n'étant pas toujours détaillés. Mais surtout, la responsabilité de ces positivités dans la survenue de la symptomatologie n'est en général pas discutée.

Dans une série rétrospective de 350 UC [22], des tests aux pneumallergènes ont été effectués chez 282 malades avec 32,3 p. 100 de positivité. Parmi les positifs, seuls 45 p. 100 avaient une symptomatologie évocatrice. Mais rien ne permet de suspecter une relation de cause à effet entre la découverte de cette positivité et l'existence d'une UC.

Ainsi, sur 9 patients avec une urticaire saisonnière, 1 seul était positif aux graminées alors que 2 étaient positifs respectivement pour les acariens et les blattes, ceci ne pouvant pas expliquer des manifestations saisonnières.

Tableau I. – Sensibilisation aux pneumallergènes et urticaire chronique.

Nom	Année	Réf.	Nbre de cas/nbre contrôles	ATCD atopie personnel ou familial	Type de tests pneumallergènes	% positifs UC	% positifs contrôles	Pertinence
Guinépain M.T.	1996	22	350 UC/o	19,1 % ATCD familial	pricks ± IgE spécifiques	91/282 32,3 %	NA	Signes cliniques dans 45 % seulement des cas positifs. Sur 9 UC saisonnières 3+ pneumallergènes dont 1 acarien et 1 blatte
Jarisch R.	1999	20	47 UC/o	—	pricks ± IgE	66/373 18 %	NA	Mélange UA et UC, pas bonne définition UC ; 18 % tests positifs pour UA et UC
Li L.F.	2001	23	45 UC/20	0	IDR	29/42 testés 69 %	7/20 35 % p < 0,05	Parmi tests pneumallergènes sont inclus la soie, les insectes et le tabac. Pertinence des tests non discutée. Relation avec une rhinite existante ?

NA = non applicable.

Dans une autre étude [23], a été testée de façon prospective une cohorte de patients présentant diverses pathologies (dermite de contact, eczéma atopique et 45 cas d'UC chez des non atopiques) en réalisant systématiquement des tests épicutanés (21/45) et des intradermoréactions (IDR) aux pneumallergènes (42/45). Dans 29 cas sur 42, les tests aux pneumallergènes sont positifs soit 69 p. 100 des cas alors qu'ils ne le sont que chez 35 p. 100 des témoins ($P < 0,05$). Il faut noter qu'étaient inclus dans les tests aux pneumallergènes, des tests pour la soie, les insectes et le tabac et que la présence d'une symptomatologie évocatrice rhino-conjonctivale n'était pas précisée.

L'interrogatoire précis peut néanmoins dans de rares cas évoquer la responsabilité d'une allergie aux pneumallergènes dans le déclenchement d'une urticaire. C'est le cas par exemple, d'un patient avec une rhinite allergique qui a des lésions urticariennes en regard d'une zone de contact aéroportée, mais il s'agit alors plutôt d'urticaire aiguë que chronique à proprement parler [22]. Ce diagnostic pourra secondairement être confirmé par la réalisation de pricks tests et si besoin par le dosage d'IgE spécifiques. En dehors de ces cas précis et accessibles à un interrogatoire soigneux, pour certains auteurs, l'étude des pneumallergènes ne doit pas faire partie du bilan étiologique d'une UC [20]. Cependant, d'autres les réalisent systématiquement pour évaluer le terrain atopique [24].

LES ALIMENTS (tableau II)

Dans les différentes grandes séries de patients présentant une UC, ceux-ci incriminent fréquemment l'alimentation comme étant responsable de leur symptomatologie, les chiffres cités variant entre 10 p. 100 [20] et 30 p. 100 [15]. En fait, parmi les réactions liées à l'alimentation, il semble que la majorité soit déclenchée par des mécanismes non immunologiques [25].

L'analyse des données de la littérature montre que les résultats des tests alimentaires effectués sont rarement corrélés à la clinique [26], et que dans les études rétrospectives, même lorsque l'effectif est important, les patients n'ont pas tous les mêmes tests [22], que les résultats sont en général peu détaillés. Mais surtout, une confusion existe souvent entre allergie et intolérance [20]. Aucune étude ne montre de façon incontestable des réactions IgE médiées envers des aliments comme étant fréquemment responsables d'une UC. Le plus souvent, la découverte d'un test positif voire d'un dosage élevé d'IgE spécifiques alimentaires fait « classer » le patient dans la catégorie allergique, sans que soit discutée la pertinence de ce résultat.

Une étude rétrospective [22] portant sur 350 UC trouve 25,3 p. 100 de sensibilisation alimentaire (sans détailler s'il s'agit de tests cutanés positifs ou de taux d'IgE spécifiques élevés). Cela correspond à 59 patients sur 233 étudiés parmi les 350, avec un rôle exclusif allergique dans 17 cas et partiel dans 17 cas, les critères d'interprétation n'étant pas détaillés. L'auteur conclut à l'intérêt d'une enquête allergologique dans 10 p. 100 des cas, sans que l'on puisse recalculer ce chiffre.

Une autre étude portant sur 47 UC, conclut que l'urticaire est induite par les aliments dans 10 à 21 p. 100 des cas, mélangeant allergie et intolérance [20].

Aucune étude épidémiologique ne permet donc de donner la prévalence de l'allergie alimentaire dans l'UC [27]. Cependant, l'ensemble des auteurs s'accorde pour dire qu'une réaction de type I dans la classification de Gell et Coombs est rarement à l'origine d'une UC, surtout dans la forme d'urticaire continue [26-30].

Un concept de « pseudo allergie » ou d'intolérance aux aliments a finalement été développé lorsque la négativité des tests *in vivo* et *in vitro* ne permettait pas de retenir le diagnostic d'allergie. Le mécanisme de ces pseudo allergies demeure inconnu [31]. De nombreuses revues « englobent » ainsi dans les réactions aux aliments l'allergie et la pseudo-

Tableau II. – Urticaire chronique et allergie alimentaire.

Nom	Réf.	Année	Nombre de cas	Nbre de contrôles	Type de tests	Résultats	Commentaires
Kaeser P.	26	1994	60UC = groupe 3	60 témoins non atopiques = groupe 1 60 asthmatiques ou rhinites allergiques = groupe 2	Dosage IgE spécifiques dirigées contre 19 allergènes alimentaires les plus fréquemment incriminés dans l'urticaire. Dosage IgE totales	IgE spécifiques : groupe 1, aucun + groupe 2, 10 % + groupe 3, 27 % +. IgE totales : 35 : groupe 1 ; 260 : groupe 2 ; 204 : groupe 3.	La pertinence des positivités n'est pas testée. Pas de corrélation avec la clinique ni avec un prick-test. Pas de tests de réintroduction de l'aliment incriminé.
Guinépain M.T.	22	1996	350UC	0	Tests cutanés trophallergènes et pneumallergènes, Dosage IgE spécifiques et totales	Sensibilisation aliments dans 25,3 p. 100 (59/233) Rôle partiel dans 17 cas, exclusif dans 17 cas. L'enquête allergologique a mis en évidence des sensibilisations dans 35 cas et seuls 18 ont guéri grâce aux mesures d'éviction.	
Jarisch R.	20	1999	47UC/373	0	Pricks tests extraits ± aliment frais IgE spécifiques pas de réintroduction	Urticaire induite par aliments entre 10 et 21 % ? ?	Pas de réintroduction des aliments suspectés. Pas bonne définition UC. Traite ensemble allergie et intolérance alimentaire ttt anti H1 ?
Zuberbier T.	40	2002	33UC	0	Provocation orale avec tomates, vin blanc et mélange d'herbes en ouvert. Si +, provocation avec les extraits et les résidus de ces aliments, et avec aspirine, metabisulfite de sodium. Provocation en double aveugle avec un mélange de pseudo allergènes alimentaires	76 % provocations + avec tomates, 45 % avec les extraits et 15 p. 100 avec résidus ; 50 % mixtures de pseudo allergènes, 47 % herbes, 44 % vin 27 % extraits de vin et 6 % avec metabisulfite de sodium	ttt anti H1 ? Petit effectif. Suspecte le rôle de composés aromatiques volatiles alimentaires

allergie. Toute la difficulté diagnostique réside dans le fait qu'il n'existe pas de test *in vivo* ou *in vitro* permettant d'identifier une réaction pseudo-allergique [32].

Ces pseudo-allergies sont rapportées à la consommation d'aliments réputés histamino-libérateurs ou d'additifs alimentaires qui sont détaillés plus loin. En l'absence de test diagnostique, tout repose sur des régimes d'exclusion [33, 34] ou dans les meilleurs cas sur des régimes associés à des tests de réintroduction [17, 35-38]. De façon générale, dans ces études, peuvent être critiquées l'absence de critères objectifs de positivité, l'absence de précision quant à l'arrêt ou la poursuite du traitement anti histaminique, et la non-

reproductibilité lors des réintroductions. Les guérisons attribuées aux régimes sont d'interprétation délicate ; en effet, elles peuvent être le fait de la suggestivité ou du hasard étant donné l'évolution naturelle imprévisible des UC [39].

Récemment, ont été incriminés comme étant responsables de la persistance d'une UC, des composés aromatiques volatils [40]. Là encore plusieurs critiques peuvent être formulées, d'une part le très faible effectif des patients, d'autre part, l'absence de précision quant au maintien ou à l'arrêt du traitement anti histaminique. De plus, une grande partie des tests de provocation est réalisée en ouvert, du fait des quantités à ingérer ouvrant la voie à la suggestivité.

Tableau IIIa. – Additifs : effets des régimes seuls.

Nom	Ref	Année	Nbre de cas/ nbre témoins	Protocole	Résultats	Commentaires
Guida B.	33	2000	10 UC/6	3 semaines de régime oligoantigénique et sans histamine puis 10 semaines de réintroduction. Si aliment déclenchant, retesté à la fin de la période	Rémission complète 3/10 Rémission partielle 3/10 Rémission partielle et rechute passagère 4/10	Arrêt des anti H1 20 jours avant puis pendant toute la durée !!
King W.	32	2000	9 UC/10	Évaluation de l'urticaire chronique 2 semaines avant le régime pauvre en histamine <i>versus</i> sans sucre artificiel	Rémission complète 2/9, rémission partielle 2/9 alors que groupe contrôle pas de diminution des anti H1	Parle de rémission « presque complète ». Effectif très faible

LES ADDITIFS (*tableaux IIIa, IIIb et IIIc*)

Il est estimé qu'entre 2 000 et 20 000 agents sont ajoutés à notre alimentation [16, 41-43]. Ceci inclut des conservateurs, des stabilisateurs, des colorants, des antioxydants, des épaississants, des conditionneurs, des parfums et des édulcorants, les additifs les plus souvent associés à des réactions secondaires selon Simon [41, 43, 44] sont détaillés dans l'encadré 1.

Dans les années 1980, de nombreux articles ont incriminé les additifs alimentaires comme facteur étiologique d'UC. Cependant, ni la prévalence, ni le mécanisme de ces réactions ne sont connus [44, 45]. La littérature sur ce sujet comporte des revues plus ou moins exhaustives et des études utilisant les régimes, les tests de provocation ou combinant les deux.

Les études utilisant un régime seul (*tableau IIIa*) portent sur des effectifs faibles, donnent des critères de positivité parfois peu précis [33] et pour l'une d'entre elles concerne une population d'UC non évolutives, pouvant arrêter les anti histaminiques 10 semaines de suite [34].

Deux études rapportent l'usage de tests de provocation seuls (*tableau IIIb*). Dans l'une d'entre elles, portant sur un grand effectif, sont réalisés des tests de provocation en aveugle *versus* placebo pour de nombreux additifs et sont

retestés systématiquement tous les résultats positifs. Le très faible taux de réaction positive, avec seulement 0,63 p. 100 de tests de provocation entraînant une exacerbation de l'urticaire, conduit les auteurs à conclure que la recherche de réaction aux additifs est « une perte de temps » [16]. Le résultat n'était jamais reproductible lors d'une deuxième provocation. L'autre étude portant sur 65 UC [46] utilise un protocole un peu différent. Sont d'abord effectuées des provocations en simple aveugle avec des additifs, puis en cas de positivité 2 semaines après du placebo est donné en simple aveugle et pour finir sont réalisées des provocations en double aveugle *versus* placebo. Là encore, aucune provocation en double aveugle ne s'est avérée positive. Dans cette étude, le traitement anti histaminique a été maintenu à la dose la plus faible possible.

Cinq études portant sur des effectifs très variables combinent régimes et tests de provocation chez les patients améliorés par le régime (*tableau IIIc*). Alors que des améliorations sous régime sont retrouvées dans 48 à 73 p. 100 [38, 35], les tests de provocation ne sont positifs que dans un faible pourcentage des cas (19 à 22 p. 100). Ceci amène certains auteurs à suspecter qu'éventuellement les additifs responsa-

Tableau IIIb. – Additifs : effets des tests de provocation.

Nom	Réf.	Année	Nbre cas/ nbre témoins	Protocole	Résultats	Commentaires
Hernandez G.	16	1994	1 110 UC et 831 asthmatiques/o	Provocation aveugle <i>versus</i> placebo. Tout positif est reprovoqué	4 exacerbations avec tartrazine, 1 avec benzoate de sodium, 1 avec acide 4hydroxybenzoïque	La recherche de réactions aux additifs est une perte de temps. seulement 0,63 % de provocations entraînent une exacerbation de l'urticaire et aucune redéclenchée après reprovoque. Considère UC si > 2 mois évolution
Simon R.A.	46	2000	65 UC/o	Provocation simple aveugle, si positif 2 sem après placebo en simple aveugle puis PDAVP	Aucune provocation double aveugle positive	Anti H1 maintenu à la dose la plus faible. Le MSG est une cause peu commune d'exacerbation d'UC

PDAVP : provocation en double aveugle *versus* placebo. MSG : monosodium glutamate.

Encadré 1.

Colorants :	
Colorants azoïques :	Colorants non azoïques :
Tartrazine	Bleu brillant
Ponceau	Erythrosine
Amaranthe	Indigotine
Sunset jaune	
Parabens :	
Acide para hydroxybenzoïque	Benzoate de sodium
Methyl paraben	
Ethyl paraben	
Butyl paraben	
Butylated hydroxyanisole (BHA)	MSG (monosodium glutamate)
Butylated hydroxytoluene (BHT)	Sulfites
Nitrates	Sulfur dioxide
Nitrites	Sodium sulfite, potassium sulfite, bisulfite, metabisulfite
	aspartame

bles ne font pas partie de ceux réintroduits, cela devant conduire à interpréter ces résultats avec scepticisme.

Simon [47] a effectué une revue exhaustive de la littérature concernant les additifs, émettant un certain nombre de critiques à l'égard des études incriminant ceux-ci. Il apparaît que des données importantes manquent parfois comme les critères de sélection des patients, l'activité de l'urticaire lors

de la réalisation de tests de provocation, l'arrêt ou la poursuite des anti histaminiques, les critères objectifs de réaction considérée positive, l'observation d'une période de base avant la provocation, l'utilisation ou non de placebo, de même que leur nombre, l'utilisation du double aveugle et enfin les doses d'additifs utilisés.

Ce même auteur [41] estime que « des colorants, des parabens ou des benzoates peuvent aggraver une UC mais qu'ils n'en sont pas la cause ».

Il apparaît de plus, qu'en dehors d'un très petit nombre de cas rapportés décrivant des réactions IgE médiées, la grande majorité des urticaires induites par des additifs reste de mécanisme inconnu [42].

Au vu de ces critiques, les mêmes auteurs proposent des recommandations « de bonne pratique » pour les tests de provocation. Il faut en effet :

- provoquer tous les patients sélectionnés ;
- provoquer des urticaires en phase active ;
- arrêter les anti histaminiques 3 à 5 jours avant ;
- introduire un régime sans additif une semaine avant la provocation et pendant toute sa durée ;
- établir des critères de réaction précis ;
- observer l'urticaire pendant une période de base avant la provocation ;
- utiliser des placebos en nombre égal aux additifs testés et placés de façon aléatoire ;
- réaliser des provocations en double aveugle ;

Tableau IIIc. – Additifs : résultats du régime et des tests de provocation orale.

Nom	Réf.	Année	Nbre de cas / nbre de témoins	Protocole	Résultats	Commentaires
Kurek M.	35	2001	37 UC/o	Régime sans additif 7 jours, puis PDAVB	Rémissions complètes 18/37 (48 %) mais 8/18 provocations positives dont 4 avec acide salicylique seule	48 % guérissent sous régime, mais seulement 4 provocations positives (22,2 %)
Pigatto P.	36	2000	329 UC/o	Régime éviction puis PDAVB aliments et additifs	126/202 bons résultats avec régime. PDAVB aliments 15/202 +. PDAVB additifs 47/202 + dont 39 pour acide salicylique	Les patients n'ont pas tous les mêmes tests
Zuberbier T.	38	1995	64 UC/o	Régime standardisé puis PDAVB avec pseudo allergènes chez ceux qui s'améliorent	73,4 % de rémission en moins de 2 semaines puis 19 % de provocations positives reproductibles avec additifs	Arrêt des anti H ₁ 2 jours avant ; Parmi les provocations positives, 3/9 avec l'acide salicylique. A 6 mois, 18/39 guéris et remangent normalement (valeur du régime ?)
Antico A.	17	1995	582 dont 37 p. 100UC/o	Régime sans additif 4 semaines puis PDAVB	Intolérance additifs 28,3 %	Cohorte de patients hétérogènes ; interprétation des résultats délicate
Schaubschläger W.W.	37	1991	4UC/8	Régime sans additif 5 jours puis PDAVB avec 2 placebos seulement	Aucune provocation positive sur 4 UC	Groupe hétérogène, 4 UC sur 29

PDAVB : provocation en double aveugle *versus* placebo.

– respecter des doses précises d'additifs de façon standardisée.

De façon assez consensuelle, les divers auteurs ayant effectué une revue de la littérature concernant les additifs s'accordent pour dire qu'en dehors du cas particulier des sulfites chez l'asthmatique [16, 41, 43, 45] les additifs sont rarement responsables d'UC et la plupart des études anciennes les incriminant sont de méthodologie contestable.

LES MÉDICAMENTS

Alors que les urticaires aiguës sont abondamment détaillées, très peu de données concernent le rôle d'une éventuelle allergie médicamenteuse dans l'UC. Dans une étude récente portant sur 220 cas, l'UC est liée à une réaction médicamenteuse dans 9 p. 100 des cas, sans détailler s'il s'agit d'une allergie vraie ou pas [19].

Deux revues abordent le problème de l'urticaire induite par les médicaments [48, 49], mais sont envisagées dans le même article urticaires aiguë et chronique.

Sous la même appellation, différents mécanismes sont envisageables :

– un mécanisme IgE médié avec une réaction survenant dans les minutes suivant l'exposition à un médicament et correspondant à une réaction de type I dans la classification de Gell et Coombs ;

– un mécanisme impliquant des immuns complexes, équivalent de la maladie sérique. Les symptômes se développent alors au moins 6 jours après l'exposition au médicament et correspondent à une réaction de type III dans la classification de Gell et Coombs ;

– des mécanismes non immunologiques qui seraient de plusieurs types, un des cas de figure bien connu étant l'intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou bien encore les angioœdèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Stricto sensu, seules les deux premières réactions sont à proprement parler allergiques et, pour la troisième, a été développé le concept de pseudo allergie. Aucune donnée de la littérature ne permet de connaître la fréquence des réactions allergiques vraies dans l'UC. Concernant les pseudo allergies il est estimé que 30 p. 100 des UC ont une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [50].

La mise en évidence d'une allergie vraie ne diffère pas dans une UC et dans une urticaire aiguë. Il est proposé des tests *in vivo* avec pricks tests et intradermoréactions. Il n'y a guère que pour les pénicillines que ces tests sont standardisés. Une provocation réintroduction est parfois réalisée si la réaction initiale n'a pas mis en jeu le pronostic vital et si les tests préliminaires sont restés négatifs. Des tests *in vivo* sont pratiqués par certains, avec des RAST s'ils existent [48, 49].

La responsabilité de médicaments contenus dans des aliments d'origine animale a été soulevée mais aucune étude n'aborde réellement ce problème. Une revue non exhaustive datant de 1993 tente d'évaluer le risque chez l'homme d'une allergie aux antibiotiques contenus dans les aliments [51]. Les pénicillines sont les plus concernées. Il apparaît qu'une provocation orale, chez un sujet sensibilisé, avec la concen-

tration de résidus retrouvés dans l'aliment pourrait très rarement déclencher une réaction allergique. De plus, la réglementation impose un laps de temps défini entre l'abattage pour consommation d'un animal et un traitement médicamenteux chez celui-ci.

De façon anecdotique, plusieurs cas cliniques font suspecter divers médicaments comme étant responsables d'UC mais l'interprétation des faits est parfois hasardeuse.

SUBSTANCES DIVERSES

Certaines hormones peuvent être impliquées. Dans ce cadre, deux entités sont à distinguer, d'une part la dermatite auto-immune à la progestérone et de l'autre la dermatite aux estrogènes. Dans les deux cas, il s'agit de pathologies rares qui peuvent avoir des tableaux cliniques variables, l'urticaire n'en constituant qu'un des aspects cliniques.

La dermatite aux estrogènes est d'identification récente sur une série de sept cas publiés en 1995. Dans tous les cas, un test aux estrogènes était positif et il était parfois effectué des provocations [52]. Plus récemment, dans une série de 23 patientes avec exacerbation prémenstruelle de leur dermatose, on note 14 tests aux estrogènes positifs dont 2 seulement de façon immédiate [53]. Seules 4 patientes sur les 14 positives présentaient une urticaire, les autres ayant des symptômes aussi variables qu'acné, hirsutisme, eczéma ou éruption papulo-vésiculeuse.

La dermatite auto-immune à la progestérone est de description plus ancienne. Là encore, il existe une rythmicité des lésions cutanées par rapport aux menstruations. La littérature récente ne comporte que des cas cliniques ou de toutes petites séries de patientes. Il s'agit là encore d'une entité rare, pouvant entraîner des manifestations cutanées très variées, urticaire, angioœdèmes, eczéma, aphtose, éruptions papulo-vésiculeuses [54, 55].

De façon générale, il apparaît que la notion de déclenchement de l'urticaire lors d'une grossesse, ou une rythmicité prémenstruelle sont des éléments qui doivent amener à envisager ces diagnostics et à réaliser des tests cutanés avec estrogène et progestérone.

Il existe aussi des cas cliniques isolés qui incriminent avec plus ou moins de preuves des substances diverses comme le baume du Pérou [56], des méthacrylates [57], du glycéryl monodesoxyglycolate utilisé dans les permanentes [58].

Le nickel des appareils dentaires apparaît quant à lui à plusieurs reprises [59, 60], mais de façon peu convaincante.

Comment tester ?

LES PRICKS TESTS

Il s'agit de l'outil de choix pour poser un diagnostic d'allergie. Les résultats sont toujours interprétés par rapport à un témoin positif, en général de l'histamine, et un témoin négatif, du sérum physiologique. Ces tests nécessitent l'arrêt des anti-histaminiques plusieurs jours avant leur réalisation (durée variable selon les molécules). Ils peuvent être ininter-

Tableau IV. – Dosage des IgE totales.

Nom	Réf.	Année	Nbre de cas	IgE totales	IgE spécifiques	ATCD atopie personnel ou familial
Guinnepain M.T.	22	1996	350 UC	81/253 > 200 UI/ml 100 > 64/253 < 200 108/253 < 100	NP	19,1 % ATCD familial
Liutu M.	76	1998	107 UC	37/75 dosages élevés soit 49 %	NP	NP
Pigatto P.D.	36	2000	348 UC	IgE élevées dans 102 cas/348 dont 36 > 600 et 300 < 44 < 600	NP	238/348 ATCD familial

NP : non précisé.

prétables en cas de dermographisme important, ce qui rend leur réalisation bien souvent difficile chez les patients atteints d'UC.

LE DOSAGE DES IgE TOTALES (tableau IV)

Dans un certain nombre d'études, le dosage des IgE totales fait partie du bilan paraclinique d'une UC. Ce dosage permet-il de sélectionner les patients ayant une UC pouvant bénéficier d'une enquête allergologique ? Aucune étude ne pose clairement la question. De façon indirecte, l'étude de Kaeser *et al.* [26] trouve des IGE élevées chez des UC et des patients porteurs d'asthme ou de rhinite allergique mais ce résultat n'est pas confirmé par tous [61, 62]. Ainsi, pour d'autres [22] « la mesure des IgE totales n'est pas un élément d'orientation suffisant pour rejeter ou indiquer une enquête allergologique en dehors des valeurs inférieures à 35 UI/ml ».

LE DOSAGE DES IgE SPÉCIFIQUES OU RAST

Le dosage des IgE spécifiques en France est réglementé depuis 1994 [63] et réservé à la confirmation après réalisation de tests cutanés et non pas en première intention. Dans la plupart des grandes séries de patients ayant une UC, les auteurs se contentent de rapporter le nombre de patients ayant un taux d'IgE spécifiques élevé. La pertinence de cette positivité dans la symptomatologie est rarement discutée. En effet, la présence d'IgE spécifiques peut ne correspondre à aucune manifestation en présence de l'allergène [29, 63-65]. De plus, leur taux n'est pas toujours détaillé.

L'étude de Kaiser *et al.* [26] s'est intéressée à la prévalence d'IgE spécifiques pour des allergènes alimentaires chez des patients ayant une UC idiopathique. Soixante UC ont ainsi été comparées à 60 sujets non atopiques comme témoins et à 60 patients porteurs de rhinite ou d'asthme allergique. Alors qu'aucun des témoins n'a d'IgE spécifiques positives, les UC ont des recherches positives dans 16 cas et les asthmatiques dans 6 cas. L'étude malheureusement s'arrête là. Aucune corrélation à la clinique ou à un résultat de test cutané n'est discutée. Aucune réintroduction n'est tentée ni même un régime d'éviction. Tous ces éléments manquant rendent impossible l'interprétation de ces résultats.

LES TESTS DE PROVOCATION (tableaux IIIb, IIIc)

Un test de provocation apparaît comme la meilleure procédure pour permettre de vérifier la véritable relation entre l'exposition à un allergène supposé causal ou aggravant et la symptomatologie, le facteur incriminé pouvant être suspecté soit aux vues de l'interrogatoire, de tests cutanés, d'IgE spécifiques ou même encore de régime d'éviction.

L'application de ces tests à l'UC soulève plusieurs questions.

Les anti-histaminiques ont-ils été arrêtés avant le test ? Si oui, combien de temps avant ? En effet, cette donnée est fondamentale pour interpréter les résultats et éliminer les faux positifs et les faux négatifs.

Le test est-il réalisé en ouvert, en simple ou en double aveugle ? La réalisation en double aveugle étant la seule à même de supprimer le biais de suggestivité. Les tests ouverts ne sont acceptables que chez l'enfant chez lesquels l'effet de suggestion est faible. Le test en simple aveugle est applicable dans de nombreux cas [66], mais le test en double aveugle est réputé être « l'étalon or » [66].

Le test est-il fait contre placebo ? Si oui, combien de placebos sont utilisés ? En effet, certaines études se contentent d'un seul placebo alors que de très nombreuses substances sont testées successivement. Cette donnée est fondamentale. En effet, dans une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo testant le mono sodium glutamate [67], il est trouvé jusqu'à 15 p. 100 de réaction positive avec le placebo. Ceci rend sceptique quant aux résultats de certaines études effectuant des tests de provocation.

Existe-t-il une cotation objective des critères de positivité ? En effet, certaines études anciennes allaient jusqu'à parler de « résultats incertains » dans 35 p. 100 des cas après provocation ouverte avec des additifs [15].

En cas de positivité indiscutable du test de provocation, quelle est l'évolution de la symptomatologie après éviction de l'agent étiologique ?

Si l'on étudie les différentes études rapportant des tests de provocation (tableau IIIb, IIIc), il apparaît que les taux de positivité trouvés sont éminemment variables allant de 0 [16, 46] à environ 20 p. 100 [35, 36, 38] et que l'acide salicylique

fait souvent partie des additifs testés, augmentant artificiellement ces chiffres [35, 36]. De plus, l'absence de standardisation de ces tests rend leur comparaison difficile [68].

LES RÉGIMES D'ÉVICTION (tableau IIIa)

Des régimes d'exclusion sont très fréquemment proposés dans les articles de recommandations sur l'UC. Divers auteurs proposent des organigrammes décisionnels où la réponse à ces régimes a un rôle diagnostique. Ceux-ci reposent sur le possible rôle pathogénique de réactions pseudo allergiques à des aliments ou à des additifs [38, 34]. Par définition ceci sort du cadre à proprement parler du bilan allergologique. Ces régimes sont d'ailleurs proposés en dehors de la réalisation d'une enquête allergologique. L'analyse de la littérature apporte-t-elle une justification à ces régimes d'éviction ?

Une étude récente randomisée en simple aveugle compare les bénéfices d'un régime pauvre en histamine à celui d'un régime pauvre en sucres artificiels [33]. L'effectif est très faible avec seulement 19 patients pour les deux groupes et les critères d'évaluation d'efficacité sont peu précis. Il est noté dans 2 cas sur 9 sous régime pauvre en histamine une rémission complète ou « presque complète » ; il est par ailleurs évoqué à 5 mois sous le même régime que les « symptômes sont contrôlés ». Au vu de l'histoire naturelle imprévisible d'une UC, ceci n'apparaît pas bien convaincant.

Une autre étude évalue l'effet d'un régime oligo-antigénique et sans histamine chez des patients présentant une UC [34]. Là encore l'effectif est faible (10 cas). Les patients sont soumis à un régime de 3 semaines puis des réintroductions contrôlées ont lieu pendant 10 semaines. Les patients ne reçoivent pas d'antihistaminiques pendant la durée de l'étude, sous-entendant qu'ils sont peu symptomatiques. Là

encore les critères d'évaluation sont subjectifs. Le test est bien sûr en ouvert et l'amélioration constatée peut être suggestive. Il n'est, de plus, pas fait mention de l'évolution lors du retour à une alimentation normale.

En 1995, Zuberbier *et al.* [38] signalent 73 p. 100 d'amélioration lors d'un régime sans additifs, ce taux de réussite étant supérieur aux chiffres rapportés jusqu'alors. Cependant, lors des provocations effectuées avec ces mêmes additifs, une positivité n'est retrouvée que dans 19 p. 100 des cas, dont 3 sur 9 avec des salicyles.

Chez l'enfant (tableau V)

Peu d'articles concernent spécifiquement l'UC de l'enfant et la plupart traitent ensemble urticaire aiguë et chronique de façon rétrospective [18, 69, 70]. Comme chez l'adulte, d'une étude à l'autre, le taux d'urticaire idiopathique varie, avec des extrêmes de 8 à 79 p. 100 [70, 71]. Certains mentionnent qu'une étiologie serait plus fréquemment retrouvée que chez l'adulte [18] ; cependant aucune étude convaincante ne permet de le prouver.

Dans une étude rétrospective portant sur 134 enfants, un pourcentage de 42,5 p. 100 d'allergie alimentaire est observé. Ce résultat repose sur un interrogatoire minutieux, suivi d'une enquête catégorielle alimentaire de 7 jours orientant la réalisation de tests cutanés, le dosage d'IgE spécifiques et surtout des tests de provocation labiale ou orale en simple aveugle. Cette étude ne détaille pas les résultats des enfants déclarés allergiques à des aliments. Par ailleurs, le taux annoncé de 14 p. 100 d'allergie médicamenteuse correspond en fait, pour une grande majorité des cas, à une intolérance aux AINS et à l'aspirine. Dans cette étude, le faible taux d'urticaire idiopathique, 8,2 p. 100, contraste également avec les séries d'adultes [70].

Tableau V. – UC de l'enfant.

Nom	Réf.	Année	Nombre de cas	% urticaire idiopathique	% étiologies retrouvées	Détails	Commentaires
Volonakis	71	1992	226	79	21,20	U physiques 6,2 %, Infections 4,4 %, aeroallergènes 2,2 %, aliments 4 %, additifs 2,6 %, médicaments 1,8 %	Les enfants n'ont pas eu tous les tests ; ttt antiH1 ?
Ghosh	18	1993	44	25	40	40 % d'étiologie définie, 25 % idiopathiques et 35 % cause probable	Étude rétrospective. Urticaires aiguës et chroniques non identifiées. Pas bonne définition UC. Aliments incriminés mais pas de tests cutanés ni IgE spécifiques.
Rancé	70	1996	134	8,20	91,90	U alimentaires 64,1 % dont 42,5 % allergie alimentaire et 21,5 % intolérance aux additifs U médicamenteuses 14,1 %, U pneumallergènes 13,4 %, U physiques 7,4 %, venins hyménoptères 3 %	Analyse rétrospective. Parle d'allergie médicamenteuse alors qu'il s'agit d'intolérance aux AINS et aspirine dans la majorité des cas. Taux élevé d'allergie alimentaire discordant avec les résultats d'adultes.

Une autre étude rétrospective, incluant urticaire aiguë et chronique, portant sur un faible effectif conclue sans aucune preuve (notamment pas de réalisation de tests cutanés ni dosage d'IgE spécifiques) à une origine alimentaire dans 4 p. 100 des cas [18].

Rancé *et al.* se sont intéressés à la sensibilisation aux épices chez l'enfant. Parmi 83 enfants, on note une UC dans 28 cas et des angioedèmes récidivants dans 8 cas. Une sensibilisation aux épices est trouvée dans 3 cas d'UC (10,7 p. 100) et dans 7 cas d'edème (87 p. 100). L'absence de tests de provocation rend ces résultats aléatoires [72].

Comme chez l'adulte, les additifs alimentaires sont incriminés [73, 74]. Là également, le nombre d'intolérances alléguées aux additifs, finalement confirmées par des tests de provocation, apparaît faible [75]. Dans une étude prospective portant sur un faible effectif de 16 patients, le protocole suivant est utilisé : un régime strict pendant 3 semaines, puis des épreuves de réintroduction d'une alimentation normale chez ceux qui se sont améliorés sous régime, ainsi que des provocations en double aveugle contre placebo à des additifs alimentaires (mais seulement chez certains). L'auteur conclut que 75 p. 100 des enfants de l'étude souffrent « d'hypersensibilité non allergique » car 13 sur 16 se sont améliorés sous régime. Cependant seuls 5 sur 6 enfants provoqués ont des résultats positifs [73]. Comme chez l'adulte, les mêmes critiques peuvent être formulées concernant les anti histaminiques, les critères de positivité, et la quantité de placebos.

Une autre équipe rapporte des tests de provocation aux additifs positifs dans 7 cas d'urticaire récidivante. Il s'agissait dans 6 cas de benzoates (seuls 5 fois et associés à la vanille une fois) et dans un cas de colorants azoïques associés au metabisulfite de sodium. Les tests étaient faits en simple aveugle ; il n'est pas fait mention de l'usage de placebo, des critères de positivité ni de l'arrêt ou non des anti histaminiques [75].

Les régimes sans additifs et pauvres en aliments histamino-libérateurs sont difficiles à mettre en œuvre en général ; de plus, chez l'enfant ils peuvent être source de carences préjudiciables. Ceci nécessite sans doute confirmation sur des études plus larges et plus convaincantes avant d'être utilisé systématiquement chez l'enfant.

Le test au sérum autologue (tableau VI)

Ces dix dernières années, des avancées importantes ont été faites en terme de mécanismes de l'UC, conduisant au concept de maladie auto-immune. C'est en 1986 que Grattan, le premier, démontre que l'injection intradermique de sérum autologue déclenche une réaction chez des patients atteints d'UC. Les études vont alors se multiplier pour essayer d'expliquer ce phénomène.

Qu'appelle-t-on test au sérum autologue (TSA) ? Lors de la description princeps, la technique consistait à injecter 0,1 ml de sérum (sang total centrifugé à température ambiante) en intradermique dans la peau de l'avant-bras [77]. Une solution salée (témoin négatif) était injectée simultanément dans

l'autre avant-bras. Les résultats étaient notés en mesurant papule et érythème à 1 h, 2 h, et jusqu'à 24 h. La positivité était définie par la présence d'une papule survenant en moins de 2 h et dont le diamètre était au moins supérieur de 5 mm à celui du témoin.

Depuis, certains auteurs [78] ont défini les paramètres de ce test dans le but d'en optimiser la sensibilité et la spécificité. Ils conseillent la réalisation simultanée d'un test de contrôle positif et négatif, et d'éviter les zones ayant présenté des plaques d'urticaire dans les dernières 24 heures. La réponse est mesurée à 30 et 60 min. Une positivité est retenue si une papule érythémateuse apparaît à 30 min, de diamètre supérieur ou égal à 1,5 mm par rapport au témoin négatif.

Dans le *tableau VI*, sont notées de façon chronologique les études sur ce sujet de ces dix dernières années.

De façon générale, un certain nombre de remarques peuvent être émises après analyse de la littérature.

Concernant la sélection des urticaires étudiées, il s'agit en général d'UC classées idiopathiques mais pas toujours, ce qui rend difficile la comparaison de cohortes hétérogènes.

La définition de l'UC varie selon les auteurs en ce qui concerne la durée, pour certains, 8 semaines [83], 3 mois pour d'autres [61].

La méthode de réalisation du test n'est pas toujours standardisée et les critères de positivité varient.

Concernant l'histaminolibération des basophiles, là encore les pourcentages retenus pour considérer une positivité diffèrent. C'est en général un chiffre supérieur à 10 p. 100 [105], mais parfois 5 p. 100 ou 15 p. 100 [93] qui est retenu.

Il existe, de plus, une grande variation des résultats dans les études d'histamino-libération, en fonction des donneurs de basophiles, selon qu'ils sont atopiques ou pas. La plupart des études utilisent au moins deux donneurs mais ce n'est pas toujours le cas [89, 91].

Un TSA est trouvé positif dans environ 60 p. 100 à 80 p. 100 des cas d'UC idiopathique selon les séries [77, 80, 98, 104, 106]. Il a été dans un deuxième temps montré que la positivité du TSA correspond *in vitro* à la présence de facteurs libérant l'histamine à partir de basophiles et de mastocytes de donneurs sains [106]. Ce sont surtout les basophiles que l'on utilise [107], moins souvent les mastocytes cutanés. D'autres techniques ont été décrites, immunoblott, immunoprécipitation, ELISA [86, 87].

Cette histaminolibération n'est cependant trouvée que dans 20 à 50 p. 100 des cas environ de TSA positif [30, 86, 98, 107]. Chez les patients ayant une UC, elle est notée dans 34 à 60 p. 100 des cas environ [78, 86, 89, 90] corrélée ou non à un TSA positif.

Certains auteurs expliquent l'absence d'histamino-libération en cas de TSA positif par la présence de facteurs de nature non IgG [98]. C'est le cas par exemple d'un facteur spécifique des mastocytes, de poids moléculaire 30 kDa [112]. Par ailleurs il a été mis en évidence une diminution notable du nombre des basophiles chez les patients ayant une UC [62, 92].

Si l'on biopsie un TSA positif, on note la présence d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et de

Tableau VI. – Test au sérum autologue.

Nom	Réf.	Année	Nbre de cas/ nbre de témoins	Méthodologie	Conclusions
Grattan C.E.H.	77	1986	12 UCI et 19 témoins	TSA et biopsies cutanées	7/12 TSA+
Grattan C.E.H.	79	1990	5 UC/o	3 à 5 TSA par patient et biopsies à 10, 30, 120 min	La ressemblance histologique de l'inflammation avec la phase tardive d'une réaction d'hypersensibilité immédiate chez atopique, supporte le concept de la présence d'un facteur circulant responsable de la dégranulation des mastocytes dans l'UC.
Grattan C.E.H.	80	1990	25 UC/15	TSA, HL du sérum et de fractions ultrafiltrées	20 TSA+/25 aucun positif chez les témoins 14 HL > 10 % dont 1 avec TSA. Taux de basophiles inférieur chez les UC. Conclut qu'un certain nombre d'UC ont des auto anticorps anti IgE réactivité cutanée pour fraction > 100 kDa.
Hide M.	81	1993	26 UCI/10 témoins sains	TSA puis HL avec 2 donneurs. Donneur 1 avec taux IgE bas, donneur 2 taux IgE élevé	Autoanticorps de nature IgG dirigés contre la sous unité alpha du récepteur de haute affinité des IgE sont présents chez certains patients atteints d'UC.
Fiebiger E.	82	1995	30 UCI/15 atopiques et 15 témoins sains	Isolement des IgG. HL	Démontre la présence IgG anti FcεRIα dans certains sérums d'UC (37 %) mais pas chez les témoins atopiques ou les témoins sains. Ces auto anticorps peuvent entraîner <i>in vitro</i> une HL.
Niimi N.	83	1995	163 UC/19 témoins	TSA puis HL avec basophiles et mastocytes humains	98/163 TSA+, soit 60 %. 47/98, soit 29 % du total ont une HL de plus de 5 %. 51 TSA+ ont HL. 3/65 TSA- ont une HL positive. Les témoins sont tous négatifs.
Zweiman B.	84	1996	70 UCI/o	Étude de l'activité libératrice d'histamine après fractionnement, chauffage et test sur basophiles altérés ou non	30 % des UCI ont une HL augmentée. L'HL apparaît dans la fraction contenant des IgG et peut contenir des IgE dans quelques cas.
Zuberbier T.	85	1996	8 UC/8 volontaires sains	Etude de l'HL et de leucotriènes des basophiles et des mastocytes	HL des basophiles induite par anti IgE nettement diminuée chez les UC par rapport aux contrôles alors que les mastocytes libèrent de la même façon dans les 2 groupes (UC et témoins).
Tong L.J.	86	1997	50 UC/20	Sérums testés pour HL avec basophiles humains et basophiles leucémiques de rat	52 % des sérums des patients provoquent la libération d'histamine par les basophiles.
Grattan C.E.H.	62	1997	25 UCI/25 témoins	Décompte manuel des basophiles et par cytométrie en flux. HL pour les témoins <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> pour les UCI par TSA	11 TSA positif sur 25 soit 44 %. Diminution du nombre des basophiles chez les UCI. 7 UCI HRA + ont une nette réduction des basophiles. 6 sur ces 7 ont TSA positif.
Fiebiger E.	87	1998	281 UC, 32 DA, 15 LES, 30 pso, 22 PB, 45 DM, 28 PV et 41 témoins sains	Technique ELISA de mesure des auto Ac antiFcRI. Immunoblot pour détection des auto-Ac anti-FcRI. HL des basophiles	Auto IgG anti FcRI dans 38 % des UC, 39 %PV, 36 % DM, 20 % LES et 13 % de PB mais pas chez DA, pso ou témoins sains. HL retrouvée seulement dans l'UC. Dans UC IgG de serotype IgG1 ou IgG3 alors que dans DM, PV, PB, IgG2 ou IgG4.
Sabroe R.A.	88	1998	26 UCI/18 témoins	HL. Décompte de basophiles et dosage total d'histamine	Les patients UCI ont une diminution nette de leurs basophiles et une HL des basophiles induite par des facteurs agissant au niveau du FcRI. 46 % des UCI ont une activité de libération d'histamine correspondant à la présence d'anticorps antiFcRI ou anti IgE.
Ferrer M.	89	1998	68 UC/24 témoins sains	Isolement de mastocytes et étude avec 68 sérums de leur capacité à activer les mastocytes et des basophiles. Comparaison des résultats à ceux obtenus par immunoblot utilisant la sous-unité α clonée du récepteur à IgE	HL dans 48 %, par mastocytes dans 46 % et immunoblot positif dans 64 %. 9 sérums négatifs en immunoblot ont une libération d'histamine par basophiles et 10 sérums négatifs en immunoblot sont positifs avec les mastocytes cutanés.
Zweiman B.	90	1998	40 UCI	HL avec basophiles d'un panel de donneurs non atopiques et sans UC. Étude de l'effet de l'adjonction de D2O, IL3, déplétion ionique, des modulateurs pharmacologiques de la transduction du signal	61 % des sérums de patients UCI induisent une HL par les basophiles. HL est plus importante avec des basophiles avec peu d'IgE de surface.
Sabroe R.A.	78	1999	155 UCI, 40 témoins sains, 15 dermatographismes, 9 U cholinergiques et 10 DA	TSA et HL <i>in vitro</i> avec basophiles de 2 donneurs sains	HL > 5 % dans 54/155 (34 %) des cas. Définit critères de positivité pour TSA avec bonne sensibilité et spécificité pour une papule rouge, de diamètre ≥ 1,5 mm de la réponse induite par la solution salée à 30 min. Le TSA constitue un moyen clinique de détection de la présence d'auto Ac circulants fonctionnels anti FcRI ou anti IgE. Le TSA n'aurait d'intérêt que pour les UCI sévères.
Sabroe R.A.	91	1999	107 UCI	Détermination de la présence d'autoanticorps par test de libération d'histamine des basophiles	Présence auto anticorps dans 31 % des cas. Ces patients auraient plus de lésions, de plus grande taille, un prurit plus important, plus de symptômes systémiques et des taux d'IgE moins élevés que les patients sans auto Ac.

Tableau VI. – Test au sérum autologue (suite).

Nom	Réf.	Année	Nbre de cas/ nbre de témoins	Méthodologie	Conclusions
Sabroe R.A.	92	1999	27 UCI/12 témoins	Biopsies cutanées en peau saine, lésion urticarienne récente < 4h et lésion ancienne > 14h analyse par 2 observateurs. HL à partir de 2 donneurs	10/22 HL + > 5 % histamine avec anti FcRI + dans 7 cas et dans 3 cas anti IgE. Présence de neutrophiles et éosinophiles dans les lésions de moins de 4 heures et de plus de 12h avec des signes de dégranulation. L'activation des éosinophiles pourrait survenir plus tard et durer plus longtemps chez les patients sans auto-anticorps.
Ferrer M.	93	1999	11 sérums HRA+ et 7 sérums contrôles	Incubation de mastocytes cutanés avec sérum d'UC, sérum décomplémenté, ou IgG purifiées du patient. Incubation des mastocytes avec IgE de myélomes.	La dégranulation des mastocytes par des auto-anticorps IgG chez les UC nécessite l'accrochage au récepteur à l'IgE et l'activation de la voie classique du complément. La saturation des récepteurs à l'IgE avec des IgE inhibe cette dégranulation.
Fagiolo U.	94	2000	15 UCI avec TSA+ 10 témoins sains	Réalisation d'un TSA avec sérum natif chauffé à 56, 30 min et modifié pour obtenir une déplétion en IgG. Mesure ELISA des taux d'anticorps anti-IgE et anti-FcRI. HL avec un seul donneur.	Aucun anti-IgE détecté. Anti-FcRI chez 14 des 15 TSA+ mais seulement 2 capables d'induire <i>in vitro</i> dégranulation des basophiles. Perte de cette activité après chauffage et déplétion IgG. Sérums chauffés et déplétés en IgG entraînent un TSA positif identique au sérum non traité suggérant que la réactivité au sérum auto logue pourrait être due à un facteur de nature non immunoglobulinique non encore identifié.
Zuberbier T.	95	2000	66 UC/5 témoins sains	Méthode ELISA de détection des Ac anti-FcRI. HL étudiée chez 13 sérums + pour auto-Ac	Présence d'antiFcRI dans 17/48 UC, 2/4 angioœdème, 1/2 vasculite urticarienne, 2/11 dermatographisme.
Horn M.	96	1999	68 UC de différentes étiologies et 8 témoins atopiques ou non	Détection des auto anticorps par Elisa	Détection d'auto-anticorps antiFcRI chez tous les patients, seulement 1 patient UCI a auto anticorps et HL.
Wedi B.	97	2000	20 UC avec TSA+, 20 UC avec TSA-, 20 témoins sans urticaire (10 atopiques et 10 non atopiques)	HL, expression de surface du CD63 sur les basophiles et production sulfidoleucotriènes	Les sérums avec TSA+ ont une HL supérieure à ceux avec TSA-. Augmentation de l'expression du CD63 sur les basophiles et de la production de sulfidoleucotriènes <i>de novo</i> .
Asero R.	98	2000	306 UCI et 20 témoins atopiques sans urticaire	TSA chez 306 UCI ; 57 TSA avec sérum hépariné ; HL chez 121 avec évaluation de l'effet du chauffage, filtration et pré-incubation avec de l'héparine	TSA+ 205/306 soit 67 % et dans 8/57 soit 14 % avec sérum hépariné. HL + dans 20/121 soit 16,5 p. 100 des cas. 19 sur les 20 ont TSA+. 19/87 TSA+ ont HL positive soit 21,8 % des cas. HL diminuée par chauffage, annulée par l'ultrafiltration < 100 kDa et diminuée de façon dose dépendante par l'héparinisation. TSA négatif chez tous les témoins.
Miescher S.M.	99	2001		HL pour 2 UCI et 3 donneurs sains.	Des auto-Ac naturels anti FcRI peuvent être isolés chez des donneurs sains et des patients UC.
Kikuchi Y.	100	2001	35 UC	HL avec le sérum, puis les IgG seules ou associées à du sérum comme source de complément. De plus comparaison sur 260 sérums de l'HL à une méthode d'immunoblott.	HL augmentée par l'adjonction de complément si l'HL est basse avec les IgG seules. La comparaison de 260 sérums montre une HL dans 43 % des cas et un immunoblott positif dans 47 % des cas mais avec non concordance des résultats.
Asero R.	54	2002	36 U induites par AINS (22 avec multiples intolérances et 14 avec une seule intolérance) et 20 témoins atopiques	TSA puis HL avec basophiles de donneurs	91 % des intolérances multiples ont TSA+ et 36 % de ceux ayant une seule intolérance. Aucun TSA+ chez les témoins. Parmi les TSA+ seulement 4/18 entraînent une HL.
Lee K.H.	102	2002	41 UC/21 volontaires sains	ELISA pour détection des Ac anti-FcRI. Etude de l'HL de cytokines et de l'induction de molécules d'adhésion des cellules endothéliales	Les sérums de patients UC contenant des antiFcRI libèrent des médiateurs et du TNF par activation des mastocytes, ceci pouvant jouer un rôle pathogénique dans l'UC par activation des cellules endothéliales.
Piconi S.	103	2002	19 UCI/15 témoins	TSA puis mesure de la production de cytokines et chemokines et mesure de molécules d'adhésion	Augmentation de la production de TNF et de chémokines et de l'expression des molécules d'adhésion chez les UC par rapport aux témoins. De plus diminution du TNF et des chémokines chez les UC avec TSA-.
Nettis E.	104	2002	102 UCI	TSA puis analyse clinique des urticaires avec comparaison des 2 groupes TSA+ et TSA-	TSA positif dans 42/102 soit 41,2 % des cas. Incidence plus élevée des angioœdèmes dans le groupe TSA+.

pso : psoriasis. DM : dermatomyosite. PV : pemphigus vulgaire. PB : pemphigoïde bulleuse. LES : lupus érythémateux systémique. DA : dermatite atopique. HL : histamino-libération.
HL : histaminolibération. TSA : test au sérum autologue.

cellules mononucléées. Cette infiltration ressemblerait à la phase tardive d'une réaction d'hypersensibilité IgE-médiée [79].

Pour certains auteurs, la positivité du TSA correspondrait à des UC plus sévères, voire permettrait de distinguer ceux pouvant bénéficier de traitements plus agressifs [30, 113]. Cette donnée n'est pas confirmée par d'autres [104, 105]. Ainsi, dans une étude récente portant sur 102 UC, c'est seulement la fréquence de survenue d'épisodes d'angioœdèmes qui est plus importante dans le groupe positif pour le TSA [104].

Ce facteur responsable de la libération d'histamine serait un auto-anticorps de nature IgG de poids moléculaire supérieur à 100 kDa [30, 84, 111]. Ces auto-anticorps sont au moins de deux types ; soit anti FcεRIα (dirigés contre la sous unité alpha du récepteur de haute affinité pour les IgE) dans 24 à 52 p. 100 des cas [86, 107], soit plus rarement anti-IgE dans 5 à 69 p. 100 des cas [82, 87, 107], soit les deux [30, 91, 108]. Il existerait deux types d'auto anticorps anti FcεRIα [106, 108].

Plusieurs études soulèvent le rôle du complément et notamment de la voie classique dans l'activation des mastocytes en présence d'auto-anticorps [87, 93, 98, 100].

Différentes études montrent la présence d'auto-anticorps anti-IgE chez des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme, de certaines maladies auto-immunes ou bien encore chez des sujets sains [84, 110]. Mais dans ce cas, ils n'entraînent pas d'histamino-libération [107].

De même, les auto-anticorps anti-FcεRIα n'étaient pas trouvés jusqu'à maintenant chez des témoins sains [82, 84, 86, 89, 107], mais ceci a été démontré récemment [96]. De plus, ils ont aussi été mis en évidence lors de maladies auto-immunes comme le pemphigus, le lupus érythémateux, la dermatomyosite, la pemphigoïde bulleuse [87], mais dans cette étude, une histamino-libération n'était trouvée que chez les patients atteints d'UC. Ces auto-anticorps ne seraient pas non plus spécifiques de l'UC idiopathique, observés aussi dans des cas de dermatographisme, voire de vascularite urticaire [95]. Une controverse supplémentaire vient d'une étude récente suggérant que les auto-anticorps anti FcεRIα sont non pathogènes [99].

Une fois l'engouement de la découverte passée, il reste un certain nombre de questions sans réponse : quelle explication proposer lorsque le test est positif mais qu'il n'y a pas d'histamino-libération ? Pourquoi la présence des auto-anticorps n'entraîne la libération d'histamine que des mastocytes cutanés et pas dans d'autres sites ? Comment expliquer les variations d'histamino-libération en fonction des donneurs de basophiles ? De ce fait, quelle valeur accorder à une étude n'utilisant les basophiles que d'un seul donneur sain ?

Étant donné toutes ces incertitudes, le test au sérum autologue ne fait pas encore partie de l'arsenal diagnostique de la prise en charge d'une UC.

Conclusion

L'étude de la littérature de ces dix dernières années concernant l'intérêt de la réalisation d'une enquête allergologique

dans l'UC ne permet pas, pour bien des questions, d'apporter des réponses claires reposant sur des bases scientifiques.

Tout au plus peut-on répondre que la prévalence d'une étiologie allergique dans l'UC (alimentaire ou médicamenteuse) est inconnue mais reste faible. L'enquête allergologique peut cependant avoir un intérêt dans certains cas ciblés par un interrogatoire soigneux. La sensibilisation aux pneumallergènes quant à elle n'a pas fait la preuve de sa responsabilité dans la survenue d'une UC.

Jusqu'à preuve du contraire, le dosage des IgE totales n'est pas un élément majeur dans cette enquête allergologique. Si besoin, des tests cutanés, associés ou non à des dosages d'IgE spécifiques, restent les outils de choix pour affirmer l'allergie. Les résultats de ces tests devront toujours être confrontés à la clinique et complétés de tests de provocation. Ceux-ci doivent être effectués en double aveugle *versus* placebo et nécessitent une standardisation encore inexistante à ce jour. Les régimes d'éviction n'ont pas fait la preuve de leur intérêt. Le rôle des additifs reste sujet à controverse, leur mécanisme d'action étant inconnu, sans doute pas allergique. Cette hypothèse nécessite d'être documentée par des tests de provocation bien menés avant d'imposer des restrictions alimentaires drastiques et difficiles à mettre en œuvre.

Concernant le test au sérum autologue, il permettrait de distinguer parmi les UC idiopathiques celles dont l'étiologie pourrait être auto-immune. Cependant, il y a encore beaucoup d'incertitudes sur le caractère pathogène de ces anticorps d'une part et sur leur spécificité d'autre part. Ceci ne permet pas de définir actuellement les indications et l'interprétation de ce test en pratique courante.

Références

1. Bindeslev-Jensen C, Finzi A, Greaves M. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000;14:175-80.
2. Charlesworth EN. Chronic urticaria: background, evaluation and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:342-7.
3. Aractingi S. Quelles explorations allergologiques réalisez-vous dans une urticaire chronique ? *Ann Dermatol Vénéréol* 2000;127:1142-8.
4. Uthman M, El-Nuhdi M. Experience in urticaria with patients attending a dermatological clinic in a referral center in the eastern province of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 1995;15:10-3.
5. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-72.
6. Leznoff A. Chronic urticaria. *Can Fam Physician* 1998;44:2170-6.
7. Perin Minisini M, Stalder H, Hauser C. Urticaire et angioœdème. *Med et Hyg* 1997;55:1776-82.
8. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Mauger D, Sting LG et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investing Dermatol Symp Proc* 2001;6:123-7.
9. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
10. Khadir K, El Ouazzani T, Lakhdar H. Les urticaires chroniques à propos de 281 cas. *Nouv Dermatol* 2001;20:24-6.
11. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
12. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-œdema. *Br J Dermatol* 2001;144:708-14.
13. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72.

14. Wai YC, Sussman GL. Evaluating chronic urticaria patients for allergies, infections, or autoimmune disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:185-93.
15. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369-81.
16. Hernandez J, Garcia J, Negro JM. Incidencias de reacciones adversas con aditivos. Nuestra experiencia de 10 años. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994;22:233-42.
17. Antico A, Berardino LD. The role of additives in chronic pseudo-allergic dermatopathies from food intolerance. *Allerg et Immunol* 1995;27:157-60.
18. Ghosh S, Kanwar AJ, Kaur S. Urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 1993;10:107-10.
19. Kozel M, Mekkes J, Bossuyt P, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80.
20. Jarisch R, Beringer K, Hemmer W. Role of food allergy and food intolerance in recurrent urticaria. *Curr Probl Dermatol* 1999;28:64-73.
21. Humbert PH. Les urticaires chroniques. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1146-55.
22. Guinépain MT. Place de l'allergie dans l'urticaire chronique. *Rev fr Allergol* 1996;36:247-52.
23. Li LF, Wang J. Patch testing and aeroallergen intradermal testing in suspected allergic contact dermatitis, unclassified endogenous eczema and non atopic chronic urticaria. *Contact Dermatitis* 2001;45:84-8.
24. Becker A, Bouteloup F, Dron-Gonzalez M. Audit and harmonisation of the practice of allergists in urticaria. *Allerg Immunolog* 1999;31:84-8.
25. Furukawa CT. Nonimmunologic food reactions that can be confused with allergy. *Immunology and allergy clinics of north america* 1991;11:815-29.
26. Kaeser P, Revelly ML, Frei PC. Prevalence of IgE antibodies specific for food allergens in patients with chronic urticaria of unexplained etiology. *Allergy* 1994;49:626-9.
27. Ortolani C, Ispano M. Foods and chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 1992;10:325-47.
28. Henz BM, Zuberbier T. Most chronic urticaria is food-dependent and not idiopathic. *Exp Dermatol* 1998;7:139-42.
29. Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Investing Dermatol Symp Proc* 2001;6:132-4.
30. Greaves M. Chronic urticaria. *N Engl J Medicine* 1995;332:1767-72.
31. Wüthrich B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy* 1998;53(S46):131-5.
32. Werfel T. Skin manifestations in food allergy. *Allergy* 2001;56:98-101.
33. King W, McCargar L, Joneja JM, Barr SI. Benefits of a histamine-reducing diet. *Can J Diet Pract Res* 2000;61:24-6.
34. Guida B, de Martino S, Tritto C, Patella V, Trio R, D'Agostino C et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nut* 2000;54:155-8.
35. Kurek M, Grubska-Suchanek E. Challenge tests with food additives and aspirin in the diagnosis of chronic urticaria. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:463-9.
36. Pigatto P, Valsecchi R. Clinical and laboratory evaluations in 348 chronic urticaria patients. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2000;54:13-8.
37. Schaubschläger WW, Becker WM, Schade U, Zabel P, Schaak M. Release of mediators from human gastric mucosa and blood in adverse reaction to Benzoate. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;96:97-101.
38. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484-7.
39. Kozel M, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387-91.
40. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieth S, Bast-Bormann R, Worm M et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:343-8.
41. Simon RA. Adverse reactions to food and drug additives. *Immunology and Allergy clinics of North America* 1996;16:137-76.
42. Bosso JV, Simon RA. Urticaria, angioedema and anaphylaxis provoked by food additives.
43. Bosso JV, Simon RA. In Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. Food allergy. Adverse reactions to foods and food additives. Boston Blackwell scientific publication, 1991.
44. Kaeser P, Fellrath JM. Additifs alimentaires : toujours le doute. *Med et Hyg* 1996;54:1136-42.
45. Wüthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993;71:379-84.
46. Simon RA. Additive-induced urticaria: Experience with Monosodium Glutamate (MSG). *J Nutr* 2000;130:1063S-6.
47. Simon RA. Food and drug additives. *Immunology and allergy clinics of north america* 1995;15:489-523.
48. Leylek OA, Ünlü S, Öztürkcan S, Cetin A, Sahin M, Yildiz E. Estrogen dermatitis. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:97-103.
49. Shelley WB, Shelley ED, Talanin NY, Santoso-Pham J. Estrogen dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:25-31.
50. de Sousa Pinto JM, Campos LB, Cabral de Ascensao A. Chronic urticaria associated with autoreactivity to progesterone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;9:173-6.
51. Christoforidis P, Mourellou O, Spanos P. La dermatite autoimmune à la progesterone. *Nouv Dermatol* 1992;11:224-30.
52. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:151-8.
53. Cousin F, Philips K, Bienvenu J, Nicolas JF. Drug induced urticaria. *Eur J Dermatol* 2001;11:181-7.
54. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:468-72.
55. Dayan AD. Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man. *Veterinary Microbiol* 1993;35:213-26.
56. Cancian M, Belloni Fortina A, Peserico A. Contact urticaria syndrome from constituents of balsam of peru and fragrance mix in a patient with chronic urticaria. *Contact dermatitis* 1999;41:300.
57. Lunder T, Rogl-Butina M. Chronic urticaria from an acrylic dental prosthesis. *Contact dermatitis* 2000;43:232-3.
58. Shelley WB, Shelley ED, Talanin NY. Urticaria due to occupational exposure to glyceryl monothioglycolate permanent wave solution. *Acta Derm Venereol* 1998;78:471-2.
59. Fernandez-Redondo V, Gomez-Centeno P, Toribio J. Chronic urticaria from a dental bridge. *Contact dermatitis* 1998;38:178-9.
60. Abeck D, Traenckner I, Steinkraus V, Vieluf D, Ring J. Chronic urticaria due to nickel intake. *Acta Derm Venereol* 1993;73:438-9.
61. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994;24:624-7.
62. Grattan CEH, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria:

basopenia is related to serum histamine releasing activity. Clin Exp Allergy 1997;27:1417-24.

63. Dejobert Y. Modalités de l'enquête alimentaire dans l'urticaire chronique. Rev. fr. Allergol 1997;37:568-71.

64. Man L. Standardization of *in vitro* methods. Allergy 2001;56:70-4.

65. Sicherer SH. Food allergy. Lancet 2002;360:701-10.

66. Bahna SL. Practical considerations in food challenge testing. Immunology and allergy clinics of north america 1991;11:843-50.

67. Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind placebo-controlled, randomized study. J Allergy Clin Immunol 1997;99:757-62.

68. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenge. Allergy 2001;56:75-7.

69. Richard MA, Grob JJ. Urticaires de l'enfant. Arch Pediatr 2001;8:1383-91.

70. Rancé F, Juchet J, Dutau G. Urticaires récidivantes et chroniques de l'enfant et de l'adolescent : expérience personnelle. Ann Pediatr 1997;44:328-33.

71. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. Annals of Allergy 1992;69:61-5.

72. Rancé F, Juchet-Gibon A, Fejji S. Sensibilisation aux épices chez l'enfant. Rev fr Allergol 1994;34:475-9.

73. Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. Allergy 1998;53:1074-7.

74. Booth J. Food intolerance in a child with urticaria. Journal of Human Nutrition and Dietetics 1993;6:377-80.

75. Dutau G, Rancé F, Juchet A. Intolérance aux additifs alimentaires chez l'enfant : mythe ou réalité ? Rev fr Allergol 1996;36:129-42.

76. Liutu M, Kalimo K, Uksila J et al. Etiologic aspects of chronic urticaria. Int J Dermatol 1998;37:515-9.

77. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria. A clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986;114:583-90.

78. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1999;140:446-52.

79. Grattan CEH, Boon AP, Eady RAJ, Winkelmann RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions. Int Arch Allergy Appl Immunol 1990;93:198-204.

80. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 1991;21:695-704.

81. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med 1993;328:1599-604.

82. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann, Woitschläger M et al. Serum IgG autoantibodies directed against the α chain of Fc ϵ R1: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients ? J Clin Invest 1995;96:2606-12.

83. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell B, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. J Invest Dermatol 1996;106:1001-6.

84. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1996;98:89-98.

85. Zuberbier T, Schwarz S, Pfrommer C, Czarnetzki BM. Histamine releasability of basophils and skin mast cells in chronic urticaria. Allergy 1996;51:24-8.

86. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1997;99:461-5.

87. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti Fc ϵ R1 α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. J Clin Invest 1998;101:243-51.

88. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Kobza A, Greaves MW. Anti Fc ϵ R1 autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1998;102:651-8.

89. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti Fc ϵ R1 α (α -subunit) in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1998;101:672-6.

90. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC. Modulation of serum histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. Immunopharmacology 1998;39:225-34.

91. Sabroe RA, Seed PT, Stat C, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, et al. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc ϵ R1 or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40:443-50.

92. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-Fc ϵ R1 or anti IgE autoantibodies.

93. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1999;104:169-72.

94. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000;567-72.

95. Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G. Anti-Fc ϵ R1 α serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. Allergy 2000;55:951-4.

96. Horn MP, Gerster T, Ochensberger B, Derer T, Kricek F, Jouvin MH, et al. Human anti Fc ϵ R1 α autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. Eur J Immunol 1999;29:1139-48.

97. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. J Allergy Clin Immunol 2000;105:552-60.

98. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miadonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. Clin Exp Allergy 2000;31:1105-10.

99. Miescher SM, Horn MP, Pachlopnik JM, Baldi L, Vogel M, Stadler BM. Natural anti Fc ϵ R1 α autoantibodies isolated from healthy donors and chronic idiopathic urticaria patients reveal a restricted repertoire and autoreactivity on human basophils. Human Antibody 2001;10:119-26.

100. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2001;107:1056-62.

101. Asero R, Lorini M, Suli C, Tedeschi A. NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria: A study of its relationship with histamine-releasing activity of patient's sera. Allergol Immunopathol 2001 (Madr);29:119-22.

102. Hoon Lee K, Kang DS, Choi YJ, Lee WJ, Ro JY. Increased expression of endothelial cell adhesion molecules due to mediator release from human foreskin mast cells stimulated by autoantibodies in chronic urticaria sera. J Invest Dermatol 2002;118:658-63.

103. Piconi S, Trabattoni D, Iemoli E, Fusi ML, Villa ML, Milazzo F et al. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:59-66.
104. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M et al. Reactivity to autologous serum skintest and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:29-31.
105. Tanus T, Valenzano M, Zweiman B, Atkins PC. Serum basophil histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 93:277.
106. Hide M, Barr RM, Francis DM, Greaves MW. IgE receptor autoantibodies. *Autoantibodies*, 1996 Elsevier science B.V.
107. Greaves M. Autoimmune urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:171-83.
108. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-8.
109. Zuraw BL. Urticaria, angioedema and autoimmunity. *Clin Lab Med* 1997;17:559-69.
110. Marone G, Spadaro G, Palumbo C, Condorelli G. The anti-IgE/anti-FcεRIα autoantibodies network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Allergy* 1999;29:17-27.
111. Grattan CEH. Histamine releasing autoantibodies in chronic urticaria. *Skin Pharmacol* 1991;4S:64-70.
112. Kermani F, Niimi N, Francis DM, O'Donnell B, Black AK, Yacoub M et al. Characterization of a novel mast cell specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. *J Invest dermatol* 1995;105:452.
113. Napoli DC, Freeman TM. Autoimmunity in chronic urticaria and urticarial vasculitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:329-36.