

Traitement de l'urticaire chronique idiopathique résistant aux anti-histaminiques de type 1 en monothérapie

C. MATEUS

Résumé

La pharmacopée disponible pour la prise en charge des urticaires chroniques idiopathiques est vaste et les résultats attendus parfois mal connus. L'attitude actuelle et unanime pour sa prise en charge thérapeutique, associe l'éviction des facteurs aggravants et l'introduction d'un anti-H₁ en monothérapie. En cas d'échec, il est possible de remplacer l'anti-H₁ inefficace par un autre anti-H₁ (il existe en effet une grande variabilité de réponse chez un même patient) ; d'ajouter une autre molécule anti-H₁ d'un autre groupe en associant un non sédatif le matin et un sédatif le soir (aucune étude n'a prouvé le rationnel de cette attitude, classiquement répandue) ; d'ajouter un anti-H₂, les études restant controversées sur cette association qui semble toutefois améliorer un certain nombre de patients ; d'utiliser un psychotrope avec en première intention la doxépine, seule ou en association. Les études actuellement disponibles sur l'efficacité des autres molécules sont insuffisantes, pour que l'on puisse les inclure dans une stratégie thérapeutique. L'efficacité des β mimétiques, du kétotifène, des inhibiteurs calciques, des anti-leucotriènes et de l'acide tranexamique est variable selon les études et ne semble pas supérieure à celle des anti-H₁. Des travaux complémentaires sont nécessaires à la confirmation de l'efficacité des androgènes. Quelques observations font état de l'efficacité des ultra-violets, de la sulfasalazine et de la warfarine, sans confirmation par des études contrôlées. Les immunosuppresseurs, les plasmaphèreses, les immunoglobulines doivent être réservés aux urticaires chroniques idiopathiques avec auto-anticorps, résistant aux différents traitements cités.

La pharmacopée disponible pour la prise en charge des urticaires chroniques idiopathiques (UCI) est vaste et les résultats attendus parfois mal connus. Nous étudierons l'ensemble des molécules par une revue de la

Summary

The chronic idiopathic urticaria treatment is a difficult and often frustrating problem for physicians. Due to the lack of definitive medical therapeutic programs to relieve the symptoms and prevent from their recurrence, several pharmacologic approaches to the management of chronic idiopathic urticaria are proposed.

The chronic urticaria pharmacologic therapy is therefore fit to abrogate effects of histamine and other mediators on cutaneous vasculature and inflammatory cells that participate in the pathogenesis of the urticaria. The most common approach is to avoid all aggravating factors and to block histamine. The mainstay therapy is the H₁ antihistamines. A significant number of patients may remain unresponsive even after an increase in the dose or a change in the type of H₁ antihistaminic drug. In these cases, several therapies can be associated: combinations of H₁ antihistamines, nonsedating one tablet (morning) and one sedating (evening), this approach is very usual but no study has confirmed it rational; addition an H₂ antagonist to the previous treatment for some patients may improve control of their symptoms; alternatively, the tricyclic antidepressant, Doxepin is usually prescribed.

The results of other drugs reported in the literature is unpredictable, to include them in a strategy therapy. The results with β adrenergic agents, nifedipine, ketotifen, leukotriene antagonists and tranexamic acid are variable and don't appear better than those with H₁ antagonists. The efficiency of danazol has to be confirmed by other controlled studies. Warfarin, sulfasalazine and ultraviolet radiation have been used apparently successfully, but no controlled study has been published. Only when the above treatments have failed then immunosuppressive therapies, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis can be proposed for chronic idiopathic urticaria.

Treatment of chronic idiopathic urticaria unresponsive to type 1 antihistamines in monotherapy.

C. MATEUS

Ann Dermatol Venerol 2003;130:1S129-44

littérature pour chacune d'entre elles. Cette analyse s'est révélée difficile pour plusieurs raisons.

Les méthodes d'évaluation de l'efficacité des traitements sont subjectives et différentes selon les études, rendant la comparaison entre elles difficile.

La principale méthode d'évaluation est une auto-évaluation par le patient à partir d'un score clinique quotidien basé sur l'intensité des symptômes, le prurit et le nombre d'épisodes d'urticaire. Le nombre de lésions, leur taille et la durée des

Tableau I. – Evaluation clinique par un score quotidien.

Score clinique	0	1	2	3	4
Prurit	Aucun	peu	modéré	moyen	sévère
Nombre d'épisodes d'urticaire/jour	Aucun	1	2	3	> 4
Nombre de lésions	Aucune	1-6	7-12	> 12	
Taille des lésions (mm)	0	0-10	11-20	21-30	> 30
Durée (heure)	0	0-6	7-12	13-24	> 24

épisodes ne sont pas toujours évalués. L'efficacité du traitement est définie par l'existence d'une différence significative ou une réduction de plus de 50 p. 100 du score clinique entre le début et fin d'étude (tableau I).

L'échelle analogique échelonnée de 0 à 10 (aucune symptomatologie à atteinte très sévère) et l'évaluation globale par le patient de l'efficacité du traitement sont également utilisées.

L'évaluation par le praticien est dans certaines études associée à celle du patient.

L'hétérogénéité clinique des patients (intensité de symptômes, durée d'évolution) rend aussi la comparaison des études entre elles difficile.

L'évolution naturelle des UCI dans 30 à 50 p. 100 des cas vers une régression spontanée, rend également difficile l'évaluation de l'efficacité réelle de certains traitements, notamment dans les études non contrôlées [1, 2].

Rappels physiopathologiques

La physiopathologie de l'urticaire chronique (UC) est mal connue. La principale cellule impliquée dans l'urticaire est le mastocyte. La libération des médiateurs mastocytaires conduit à une inflammation, avec accumulation et activation d'autres cellules : polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, et possiblement basophiles. L'histamine est le principal médiateur mastocytaire. L'UCI est caractérisée par une libération accrue d'histamine par les mastocytes cutanés, pendant les phases actives de la maladie, sans que le nombre de mastocytes soit augmenté [3].

D'autres médiateurs, tels que la sérotonine, l'acétylcholine, les kinines, les métabolites de l'acide arachidonique dont les leucotriènes et les neuropeptides jouent un rôle certainement important mais moins bien connu.

La réaction urticarienne à l'injection intradermique de sérum autologue chez 50 à 60 p. 100 des patients témoigne de la présence de facteurs histaminolibérateurs circulants. Ces facteurs ont été identifiés, il s'agit :

- dans 80 p. 100 des cas d'un auto-anticorps circulant dirigé contre le récepteur haute affinité des IgE, FcεRIα ou plus rarement contre les IgE. Ces auto-anticorps stimulent la dégranulation des mastocytes et des basophiles. La sévérité de la clinique est corrélée au taux d'anticorps circulants [4-6]. Ces auto-anticorps sont donc retrouvés chez 38 p. 100 des patients atteints d'UC, mais également dans d'autres pathologies : pemphigus vulgaire (39 p. 100), dermatomyosite (36 p. 100), lupus érythémateux systémique (20 p. 100),

pemphigoïde bulleuse (13 p. 100). Ils n'ont pas été observés chez les patients atteints de dermatite atopique, de psoriasis, et chez les contrôles. Seuls les sérums anti-FcεRIα provenant de patients atteints d'UC ont une activité histaminolibératrice [7] ;

- d'une nouvelle famille de cytokines, histamine-releasing factors (HRF) qui a été impliquée dans le rôle d'inducteur des basophiles et mastocytes dans plusieurs manifestations allergiques. Dans l'UC, les taux de ces cytokines sont par rapport à un groupe contrôle, élevés dans la peau lésée et non lésée. A l'inverse les taux sanguins de cytokines étaient plus bas que dans le groupe témoin [3].

Compte-tenu du rôle primordial de l'histamine dans la physiopathologie de l'UCI, les anti-histaminiques sont le traitement de choix en première intention.

La découverte d'auto-anticorps, la participation de cytokines et la présence d'un infiltrat de cellules mononucléées, sans vascularite [8] sur l'examen anatomo-pathologique des UC, ont conduit à la prescription de thérapeutiques agissant sur ces différents éléments : immunosuppresseurs, stabilisateurs des mastocytes...

Eviction des facteurs aggravants

L'ensemble des auteurs de revues générales sur les UC s'accorde à dire qu'il faut conseiller aux patients d'éviter [5, 9-11] :

- les médicaments aggravant l'urticaire [10] :
 - morphine, codéine, atropine, pétéidine ;
 - hydralazine, β-bloquants ;
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ;
 - polymyxine, colimycine, quinine, cyclines, β-lactamines ;
 - propanilid, curarisants ;
 - amphétamines, barbituriques ;
 - lomidine ;
 - dextran ;
 - aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens : un test de provocation orale à l'aspirine et aux additifs alimentaires sur 131 patients atteints d'UC d'étiologies différentes était positif pour 37 d'entre eux. Pour les 50 patients atteints d'UCI, 16 étaient positifs. Un régime sans tartrazine, benzoates et salicylates était proposé à 27 patients avec test positif permettant une amélioration pour 17 d'entre eux pendant 1 à

Tableau II. – Aliments riches en histamine et en tyramine.

Aliments riches en histamine	Aliments riches en tyramine
– tomates, épinards	– fromage (gruyère, parmesan)
– fromages fermentés	– gibier faisandé
– boissons fermentées	– charcuterie
– choucroute	– poissons fumés
– saucisson, porc	– chocolat
– poissons frais et en conserve	– vin blanc

8 mois. La proportion d'amélioration après régime dans le groupe UCI n'était pas notée [12] ;

– les aliments irritants, alcool, café ;

– les aliments histamino libérateurs et riches en histamine et en tyramine (tableau II).

Il n'y a pas d'étude bien conduite sur l'efficacité des régimes diététiques dans l'UCI et les résultats sont contradictoires. L'adhérence au régime et le biais de sélection des patients entre les centres peuvent expliquer ces différences.

Deux patients atteints d'UCI étaient améliorés par un régime excluant les fromages, margarine, sauces, salades préparées, céréales, gateaux, mayonnaise, banane, pomme, bière, jus de fruit, café instantané, confiture, vin. Lorsque les patients absorbaient des antioxydants en double aveugle avec contrôle placebo, il existait une exacerbation des signes cliniques [13].

Zuberbier *et al.*, dans une étude prospective sur 64 patients atteints d'UC, montraient une diminution des symptômes pour 47 d'entre eux après 3 semaines de régime sans additifs artificiels et sans salicylates. Parmi eux seuls 9 avaient des tests de provocation positifs. Une enquête étiologique était restée négative pour 10 patients seulement. Parmi ces 10 patients étiquetés donc UCI, aucun n'était amélioré par le régime [14].

Un régime oligoantigénique et sans histamine chez dix patients atteints d'UCI dont les prick-tests alimentaires étaient négatifs permettait une rémission partielle ou complète pour 6 d'entre eux. Les tests sur la perméabilité de l'intestin grêle montraient une perméabilité identique chez les patients atteints d'UC et les sujets témoins. Les taux d'histamine sérique étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'UC par rapport aux sujets témoins, revenant à des taux identiques après régime. Il est impossible de savoir si cette efficacité passe par la baisse du taux d'histamine ou par la diminution des apports antigéniques [15].

Une étude en « cross-over » entre un régime riche et pauvre en graisses était proposée à 33 patients atteints d'UC. Il existait une diminution des symptômes après régime pauvre en graisses mais aucune modification significative après régime riche en graisses. L'étude ne dit pas si les patients traités initialement par un régime pauvre en graisses étaient aggravés par le « cross-over » en régime riche en graisses [16].

Les anti-histaminiques

Les anti-histaminiques sont classés en trois groupes en fonction de leur capacité à bloquer les récepteurs anti-histaminiques respectifs dans les différents tissus concernés.

ANTI-HISTAMINIQUE DE TYPE 1

Ils agissent au niveau des récepteurs histaminergiques de type H1 (bronchoconstriction, vasodilatation, et contraction des muscles lisses intestinaux) par antagonisme spécifique et compétitif, expliquant leur effet avant tout préventif. Ils inhibent la dégranulation des mastocytes. Il existe deux générations d'anti-histaminiques de type 1 dont l'efficacité clinique dans l'UC est comparable [17]. Leurs effets secondaires diffèrent par l'existence ou non d'une activité anticholinergique, et d'un passage de la barrière hémato-méningée. Le choix de l'anti-histaminique prescrit doit donc tenir compte du terrain (troubles cardiaques, adénome prostatique, glaucome) et la recherche d'un effet sédatif et anxiolytique associé [18-20]. Les anti-histaminiques de première génération sont à éviter chez les nouveaux-nés et les prématurés qui y sont très sensibles. Les effets sur le système nerveux central chez les enfants sont parfois paradoxaux avec agitation, excitabilité [21].

Les anti-H1 sont parfois insuffisants, parce que d'autres médiateurs sont impliqués et qu'il serait nécessaire afin de bloquer l'ensemble des récepteurs que les anti-histaminiques soient diffusés dans tous les tissus où l'histamine est libérée, à des taux constants. L'obtention d'un tel effet pharmacologique est limitée par les effets secondaires.

Le pourcentage de patients atteints d'UCI résistant aux anti-H1 est variable d'une étude à l'autre, allant de 1,5 p. 100 à 45 p. 100 [22-24].

L'association de deux anti-H1 est une attitude généralisée et décrite dans les revues générales sur l'UC, mais aucune étude contrôlée n'a *a priori* été réalisée.

ANTI-HISTAMINIQUE DE TYPE 2

Ils agissent par blocage des récepteurs histaminiques de type H2, principalement situés sur les cellules pariétales gastriques réduisant la sécrétion gastrique, mais également au niveau bronchique, provoquant une bronchodilatation.

L'argumentaire à l'utilisation des anti-H2 dans l'urticaire repose sur différents éléments :

– les récepteurs H2 ne sont pas impliqués dans la genèse du prurit mais ils sont présents sur les vaisseaux cutanés [25] ;

– la réaction urticarienne à l'injection sous-cutanée d'histamine, chez 10 patients sains, est inhibée dans 75 p. 100 des cas après prise d'hydroxyzine (100 mg/jour) et dans 84 p. 100 des cas après prise de l'association d'hydroxyzine (100 mg/jour) et de cimétidine (1 200 mg/jour). La différence entre les 2 thérapeutiques est statistiquement significative. La cimétidine seule ne modifie pas la réaction cutanée [26] ;

– les taux circulants d'hydroxyzine sont augmentés de manière significative lorsqu'elle est associée à la cimétidine.

La cimétidine agit probablement sur le métabolisme de l'hydroxyzine par son activité inhibitrice du métabolisme microsomial [27, 28]. En revanche, la pharmacocinétique de la cetirizine n'est pas modifiée par l'administration de la cimétidine [28].

En monothérapie

Une revue de la littérature de l'efficacité des anti-H₂ dans le traitement de l'UC montre qu'il n'y a pas de bénéfice à les utiliser en monothérapie [21, 26, 38].

En association aux anti-H₁

Les études thérapeutiques portant sur l'association anti-H₁ + anti-H₂ dans l'UCI montrent des résultats contradictoires (tableaux III et IV).

Des études ouvertes [23, 24, 29, 30] rapportent plusieurs cas de patients traités avec bénéfice par cette association. L'étude de Minocha *et al.* [24] est la plus informative : 170 patients atteints d'UCI étaient traités par anti-H₁ en monothérapie. Seuls les 60 patients non améliorés par ce traitement étaient traités par l'association anti-H₁/anti-H₂, permettant une régression de plus de 70 p. 100 des symptômes (prurit, fréquence des crises, nombre de lésions, taille). Ces résultats ont été confirmés par des études en double aveugle randomisées ou en $\pm$ « cross-over » [22, 31-34] (tableau III).

Mais d'autres études également en double aveugle randomisées ou « cross-over » ne retrouvent pas de bénéfice à l'association d'un anti-H₁ à un anti-H₂ [35-38] (tableau IV).

Cette discordance entre les diverses études peut être due à :

- des différences pharmacocinétiques : l'interaction entre anti-H₁ et anti-H₂ est variable en fonction des molécules utilisées [27, 28]. En effet les études ne montrant aucun bénéfice utilisaient la chlorphéniramine qui n'a peut-être pas les mêmes interactions pharmacologiques que l'hydroxyzine avec la cimétidine ;

- un biais de sélection des patients ou d'étude : l'étude de Bleehen *et al.* [22] montre un bénéfice de l'association de la chlorphéniramine à la cimétidine, celui-ci n'étant pas retrouvé dans d'autres travaux utilisant pourtant les produits aux mêmes doses ;

- différents mécanismes physiopathologiques : les anti-H₂ peuvent inhiber le rétrocontrôle négatif que l'histamine exerce sur les médiateurs mastocytaires, avec pour conséquence une élévation des taux circulants d'histamine et donc une nécessité d'augmenter les doses d'anti-H₁ associé.

INHIBITEUR DE SYNTHÈSE DE L'HISTAMINE

Aucune étude n'a été publiée avec la tritoqualine.

Les inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire

LES STABILISATEURS DE MEMBRANE

Kétotifène (Zaditen®)

Le kétotifène est un anti-asthmatique sans effet bronchodilatateur. Il inhibe la dégranulation mastocytaire en augmentant

le taux d'AMPc intra-cellulaire (adénosine cyclique monophosphate). Il possède de plus une action antagoniste au niveau des récepteurs H₁ de l'histamine.

Deux études ont montré l'efficacité du kétotifène dans l'UCI :

- une étude ouverte sur 12 patients montrait une disparition complète de l'urticaire sans récurrence à l'arrêt du traitement (2 patients), avec récurrence à l'arrêt (7 patients) et aucune amélioration (3 patients) sous kétotifène (2 mg/jour). La durée du traitement variait de 15 jours à 15 mois, sans préciser sa durée lors de l'évaluation [39] ;

- une étude en double aveugle contrôlée contre placebo sur 30 patients montrait une différence significative en faveur du kétotifène (2 mg/jour) sur le prurit et le nombre de prises concomitantes d'anti-H₁. Le seul effet secondaire décrit était une somnolence en début de traitement [40].

Les résultats des études comparant l'efficacité du kétotifène aux anti-H₁ sont variables :

- dans une étude randomisée contrôlée sur 50 patients, le kétotifène était plus efficace que la cyproheptadine (8 mg/jour) lorsqu'il était prescrit à la dose de 4 mg/jour, alors qu'il n'existait pas de différence significative à la dose de 2 mg/jour [41] ;

- dans une étude en double aveugle, randomisée sur 288 patients, le kétotifène (2 mg/jour) était comparé à la clémastine (anti-H₁ non disponible en France Tavegil®) (2 mg/jour). Il existait une différence significative en faveur du kétotifène sur le prurit, la fréquence des crises et sur l'évaluation globale, après deux semaines de traitement. Le taux de récurrence après l'arrêt du traitement était identique dans les 2 groupes [42] ;

- une étude avec contrôle placebo comparant l'efficacité du kétotifène (4 mg/jour) à celle de la cetirizine (Virlix®/Zyrtec®) (10 mg/jour) pendant 4 semaines ne montrait pas de différence significative en évaluation globale. Une somnolence était notée chez 14 patients sur 18 dans le groupe kétotifène, dont 5 non régressives avec la poursuite du traitement [43].

Cromoglycate disodique (Nalcron®)

Anti-allergique de la famille des cromones (dérivé de la khelline), il a une action locale au niveau de la muqueuse du tube digestif, par inhibition de la libération des médiateurs mastocytaires. Sa résorption digestive est très faible (0,5 p. 100).

Cette molécule n'a été utilisée que dans les urticaires alimentaires.

Une étude en double aveugle randomisée, sur 20 patients atteints d'UC avec intolérance à l'aspirine et aux additifs alimentaires, montrait une négativation de la réaction provoquée à l'ingestion orale à faible dose d'aspirine et de tartrazine après une prise unique de cromoglycate disodique (800 mg) chez 18 patients, et chez 1 patient après une prise unique de placebo [44].

Dans des études cliniques, le cromoglycate n'était pas supérieur au placebo et aux anti-H₁ :

- une étude en double aveugle « cross-over » sur 15 patients atteints d'UC avec intolérance aux additifs alimen-

Tableau III. – Etudes montrant un bénéfice à l'association anti H1 + H2 dans l'UCI.

Auteurs	Nb de patients	Type d'étude (test statistique)	Thérapeutique (dose quotidienne)	Résultats
Phanuphak, 1978 [29]	8	Etude ouverte	Cyproheptadine (16 mg) (Périactine®) + Cimetidine (1,2 g)	– 4 patients ont eu une diminution de leurs signes cliniques de 90 à 100 % à J10.
Kaiser, 1980 [30]	10	Etude ouverte	Cimetidine (900 mg) + Hydroxazine/cyproheptadine + Corticoïdes (8 patients)	– 5 patients en rémission complète (disparition des signes cliniques + arrêt des H1 et corticoïdes sans récurrence) – 4 patients en rémission partielle (diminution des signes) – 1 patient non amélioré.
Harvey, 1981 [32]	19	Randomisée Double aveugle Cross-over (Student t test)	Hydroxyzine (100 mg) + placebo + cimetidine (1,2 g) + terbutaline (10 mg) + cyproheptadine (16 mg) + chlorphéniramine (16 mg)	– Différence significative sur le prurit et la fréquence des crises avec une supériorité pour le bras hydroxyzine + cimetidine. – Efficacité équivalente des autres schémas thérapeutiques.
Monroe, 1981 [31]	18	Randomisée Double aveugle Cross-over (Student t test)	• Hydroxyzine (80 mg) + placebo • Hydroxyzine (Atarax®) + cimetidine (1,2 g)	– L'évaluation était faite à J14. – Diminution significative du prurit, de la fréquence des épisodes d'urticaire dans le bras cimetidine.
Singh 1984 [23]	3	Etude ouverte	Prométhazine (50 mg) (Phenergan®) + cimetidine (800 mg)	Réponse estimée « bonne » chez les 3 patients, en augmentant les doses de cimetidine à 1 800 mg pour l'un d'entre eux.
Paul, 1986 [33]	45	Randomisée Double aveugle (test H de Kruskal-Wallis)	3 groupes de 15 patients • Terféndine (120 mg) (Teldane®) • Ranitidine (300 mg) • Terféndine + ranitidine	Différence significative avec l'association anti H1 + H2 sur la diminution du prurit, mais non significative pour le nombre de lésions et l'œdème à 9 jours de traitement Combinaison > terféndine > ranitidine
Bleehen, 1987 [22]	120	Randomisée Double aveugle (co-variance)	• Chlorphéniramine + cimetidine (1,6 g) • Chlorphéniramine (16 mg) + placebo	– 120 patients traités pendant 6 semaines par chlorphéniramine. – 40 non répondeurs inclus dans les 2 bras thérapeutiques pendant 2 semaines. – Diminution significative du prurit, du nombre et de la durée des épisodes d'urticaire dans le bras cimetidine.
Wozel, 1990 [34]	20	Randomisée Double aveugle Cross-over	Clémastine (3 mg) + placebo Clémastine + cimetidine (1,2 g)	– Différence significative sur une évaluation globale en faveur de l'association anti-H1+ anti-H2.
Minocha, 1995 [24]	170	Etude ouverte (Student t Test)	Hydroxyzine (75 mg) + cimetidine (800 mg)	– 170 patients traités par hydroxyzine pendant 2 semaines. – 60 non répondeurs traités par anti-H1+ H2. Diminution significative du prurit, de la fréquence et de la durée des crises.

taires, à l'aspirine et aux AINS a comparé le cromoglycate disodique (800 mg) *versus* placebo pendant 4 semaines. Il n'y avait pas de différence significative [45] ;

– une étude en double aveugle « cross-over » sans contrôle placebo portant sur 20 patients atteints d'allergie alimentaire sous la forme d'UC (12 patients) ou d'eczéma (8 patients)

montrait que le cromoglycate disodique (2 000 mg/jour) permettait une réponse clinique satisfaisante après 6 semaines (disparition du prurit dans 50 p. 100 des cas et de l'urticaire dans 33 p. 100 des cas). En revanche son efficacité clinique était significativement inférieure à celle de l'oxatamide [46].

Tableau IV. – Etudes ne montrant pas de bénéfice à l'association anti-H1 + H2 dans l'UCI.

Auteurs	Nb de patients	Type d'étude (Test statistique)	Thérapeutique (dose quotidienne)	Résultats
Commens, 1978 [35]	19	Randomisée Double aveugle Cross over (Mann-Whitney U test)	• Placebo+placebo • Chlorphéniramine (4 mg) + placebo • Chlorphéniramine + cimétidine (400 mg)	Evaluation à J14 de chaque bras. Efficacité de l'anti H1 seul ou associé à anti H2 <i>versus</i> placebo. Pas de différence significative entre les 2 bras avec principe actif.
Marks, 1980 [37]	32	Double aveugle Cross-over	• Placebo • Chlorphéniramine (16 mg) • Chlorphéniramine + cimétidine (1,6 g)	Les deux schémas thérapeutiques étaient supérieurs au placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre eux.
Cook, 1983 [38]	15	Randomisée Double aveugle (test Freedman et Wilcoxon)	• Cimétidine (1,6 g) + placebo • Chlorphéniramine (16 mg) + placebo • Cimétidine + chlorphéniramine	Chaque traitement était évalué après 2 semaines Cimétidine seule inefficace. Efficacité équivalente entre l'association anti-H1 et H2 <i>versus</i> anti-H1 seul.
Diller, 1983 [36]	15	Randomisée Double aveugle Cross-over	• Chlorphéniramine (16 mg) • Chlorphéniramine + cimétidine (1,6 g) • Placebo	3 schémas sur 4 semaines Pas de différence significative entre eux : 4 patients améliorés par anti-H1, 4 par l'association, 5 sans préférence.

Les β sympathomimétiques (terbutaline = Bricanyl®)

Les drogues β adrénergiques stimulent l'adényl-cyclase membranaire qui génère l'AMP cyclique. L'augmentation des taux cellulaires d'AMPc inhibe la sécrétion d'histamine par les mastocytes en stabilisant la membrane [47].

Une étude ouverte sur 2 mois portant sur 16 patients atteints d'UCI résistant aux anti-histaminiques ou cortico-dépendants montrait :

- un bénéfice à l'utilisation de la terbutaline 3,75 mg par jour pour 10 d'entre eux dont 4 avec rémission complète ;
- une résolution des crises aiguës d'urticaire après la prise de 2,5 mg de terbutaline pour 13 patients [48].

Ces résultats n'ont pas été confirmés par 2 études en double aveugle, « cross-over », ne montrant pas de différence significative entre :

- hydroxyzine + terbutaline (10 mg/jour) *versus* hydroxyzine + placebo, sur 19 patients, après 5 à 10 jours de traitement [32] ;
- terbutaline (7,5 mg/jour) *versus* placebo sur 18 patients, après 4 semaines de traitement [49].

Saihan, dans une étude ouverte de 12 patients atteints d'UCI résistante aux anti-histaminiques, montrait un bénéfice (les critères cliniques n'étaient pas définis) à l'utilisation de l'association terbutaline (15 mg) + kétotifène (3 mg) pour 8 d'entre eux. Cette association n'a pas fait l'objet d'études contrôlées [50].

LES INHIBITEURS DE L'ENTRÉE ET DU FLUX CELLULAIRE DU CALCIUM

Oxatomide (Tinsset®)

Anti-histaminique de la famille des pipérazines, il agit à plusieurs niveaux :

– inhibiteur de la dégranulation des mastocytes et des basophiles par inhibition de la mobilisation du calcium intra-cellulaire,

– antihistaminique par un mécanisme compétitif et non compétitif au niveau des récepteurs H1.

Son originalité réside dans son action inhibitrice de la libération des médiateurs néoformés comme les leucotriènes et les prostaglandines [51].

Les études montrent une efficacité de l'oxatomide par rapport au placebo, mais sans supériorité par rapport aux anti-H1 classiques (tableau V).

Les inhibiteurs calciques

Une étude ouverte rapporte les cas de 8 patients atteints d'UC résistante aux anti-histaminiques et certains aux corticoïdes traités efficacement par 30 mg/jour de nifédipine (Adalate®). Les critères d'efficacité n'étaient pas définis [60].

Ces observations n'ont pas été confirmées par les études contrôlées, la nifédipine n'ayant pas de supériorité par rapport au placebo ou aux anti-H1 :

– l'efficacité de la nifédipine (40 mg/jour) était comparée à celle de la chlorphéniramine (16 mg/jour) dans une étude en double aveugle « cross-over » de 4 semaines, sur 22 patients atteints d'UCI. Il existait une réponse complète ou partielle chez 39 p. 100 des patients traités par nifédipine *versus* 28 p. 100 dans le groupe chlorphéniramine. Cette différence n'était pas statistiquement significative, peut-être liée au faible nombre de patients [61] ;

– la nifédipine (15 mg/jour ou 30 mg/jour) a également été étudiée en double aveugle « cross-over » *versus* placebo chez des patients atteints de dermographisme. Il n'y avait pas de

Tableau V. – Etudes cliniques sur l'efficacité de l'oxatomide dans l'UCI.

Auteurs	Etude	Nb de patients	Résultats
Halpern [52]	Ouverte	46	59 % de réponse lors du ttt d'attaque 120 mg/jour pendant 3 mois 70 % lors du ttt d'entretien avec dose réduite (84 mg/jour en moyenne)
Verhaegen [53]	Ouverte	12	9 réponses partielles ou complètes.
Dockx [54]*	Double aveugle	41	Oxatomide (60 mg/jour) > placebo. 71 % de réponse <i>versus</i> 15 %
Peremans [55]*	Double aveugle	35	Oxatomide (60 mg/jour) > placebo. 72 % de réponse <i>versus</i> 32 %
Demaubeuge [56]*	Double aveugle Cross-over	25	Oxatomide (60 mg/jour) = méquitazine (10 mg/jour)
Zabel [57]	Double aveugle	31	Oxatomide (60 mg/jour) > terféndine (120 mg/jour) à 4 semaines Oxatomide = terféndine à 8 semaines
Beck [58]*	Double aveugle	30	Oxatomide (60 mg/jour) = clémastine (2 mg/jour)
La Rosa [59]	Double aveugle	62 enfants	Oxatomide (50 mg/jour) = cétirizine (10 mg/jour)

* études matchées pour l'âge, sexe, durée de l'urticaire ou son type et les traitements précédents.
Le test statistique utilisé dans les études était le U test Mann-Whitney.

différence significative sur les tests cutanés et seulement 6 patients sur 18 étaient subjectivement améliorés [62] ;

– un autre inhibiteur calcique, la cinnarizine (30 mg/jour) a été comparée en double aveugle, « cross-over » avec contrôle placebo à la dexchlorphéniramine (Polaramine®) (6 mg/jour) sur 27 patients, pendant 4 semaines. La cinnarizine a des effets anti-inflammatoires, anti-histaminiques, antisérotoninergiques et est capable d'inhiber l'activation du complément (C4). Elle est utilisée avec des résultats intéressants pour prévenir les crises d'angio-œdème héréditaire en rapport avec un déficit en inhibiteur de la C1-estérase. Les 2 molécules actives étaient significativement supérieures au placebo, mais il n'y avait pas de différence significative entre elles. Le test statistique utilisé n'était pas précisé [63].

L'association anti-histaminique et nifédipine semble par contre intéressante. En effet, l'association anti-H1, anti-H2 et nifédipine était significativement plus efficace que les anti-histaminiques seuls, dans une étude en double aveugle, « cross-over » avec contrôle placebo sur 10 patients. Les effets secondaires rapportés étaient des céphalées et des œdèmes modérés et réversibles en diminuant les doses de nifédipine de 20 à 10 mg/jour pour 6 patients [64].

Les psychotropes

Le rationnel à l'utilisation de psychotropes dans l'UC a plusieurs origines :

– les propriétés pharmacologiques anti-histaminiques (H1 + H2) de certains psychotropes et en particulier des tricycliques. La doxépine *in vitro* est 700 fois plus active que la diphenhydramine. La découverte de leur effet psychotrope thymoanaleptique a fait abandonner leur utilisation anti-histaminique [47] ;

– l'existence de troubles psychologiques, causes ou conséquences éventuellement associés à l'UC.

La doxépine (Quitaxon®) est la molécule la plus étudiée :

– dans une étude randomisée en double aveugle « cross-over » de 4 semaines, sur 16 patients atteints d'UCI non contrôlés par plusieurs anti-histaminiques, la doxépine (75 mg/jour) était supérieure au placebo. Les patients pendant l'étude pouvaient prendre un anti-histaminique, la chlorphéniramine. Il existait une différence significative avec le placebo, notamment sur la prise d'anti-histaminiques. Les effets secondaires rapportés étaient la somnolence (motivant l'arrêt du protocole pour un patient), constipation, prise de poids, sécheresse buccale [65] ;

– l'efficacité de la doxépine (30 mg/jour) a été comparée à celle d'un anti-H1 la diphenhydramine (Nautamine® 75 mg/jour), dans une étude en double aveugle, « cross-over » (2 semaines) randomisée sans contrôle placebo, sur 50 patients atteints d'UCI. L'efficacité de la doxépine était supérieure (74 p. 100 de réponse complète ou partielle sur le prurit et le nombre de lésions) à la diphenhydramine (10 p. 100 de rémission complète ou rémission partielle). La doxépine était mieux tolérée, avec une somnolence dans 22 p. 100 des cas contre 46 p. 100 pour la diphenhydramine [66] ;

– il n'existait pas de différence significative entre l'efficacité de la doxépine (20 mg/jour) et celle de la méquitazine (15 mg/jour) dans l'étude de Harto et al (en double aveugle, « cross-over » de 2 semaines avec contrôle placebo sur 27 patients). Les 2 molécules étaient supérieures au placebo [67].

Ces études étaient faites sur des périodes trop courtes pour qu'un effet psychotrope puisse être jugé, et donc seul l'effet anti-histaminique était comparé.

D'autres psychotropes ont été étudiés :

– l'alprazolam (Xanax®), benzodiazépine avec effet antidépresseur. Hashiro sur une étude de 40 patients atteints d'UC a comparé l'association anti-histaminiques + alprazolam aux anti-histaminiques seuls. Les patients étaient séparés

en 2 groupes après réalisation de 3 tests psychologiques, 23 patients à haut score et 17 à bas score. Dans chaque groupe, les patients étaient randomisés avec ou sans psychotrope. Le traitement anti-histaminique était non standardisé, chaque patient recevant celui avec lequel la réponse clinique avait été la meilleure. Les patients étaient cliniquement évalués à 2 et 6 mois de traitement. Dans le groupe « score psychologique faible » il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras de traitement, en sachant que seuls 4 patients recevaient des psychotropes et 13 patients étaient traités sans psychotrope. Dans le groupe « score psychologique fort », il y avait une différence significative en faveur de l'association anti-histaminiques + psychotropes. Les critères cliniques d'évaluation n'étaient pas clairement définis [68] ;

– la fluoxétine (Prozac®) et la sertaline (Zoloft®), anti-sérotoninergiques. Il s'agissait de 2 patientes atteintes d'UCI résistant aux anti-histaminiques et nécessitant des corticoïdes, présentant des attaques de panique invalidantes qui motivaient la prescription de fluoxétine (Prozac® 40 mg/jour) et sertaline (Zoloft® 100 mg/jour). Les patientes étaient suivies pendant plus d'un an sans récurrence des signes psychiatriques et cutanés [69] ;

– la nortriptyline, antidépresseur tricyclique (retiré du marché en France). Cette molécule (75 mg/jour) était plus efficace que le placebo dans une étude en double aveugle « cross-over » sur 9 patients atteints d'UCI. Six patients se considéraient bien améliorés et un partiellement. Une récurrence était notée dès l'arrêt du traitement [70].

Androgènes

Le stanozolol et le danazol sont des androgènes de synthèse ayant un effet antigonadotrope et des effets androgéniques. Ils sont utilisés avec efficacité dans l'œdème angioneurotique héréditaire en augmentant la synthèse hépatique de l'inhibiteur de la C1 estérase déficiente. Ils sont à faible dose, bien tolérés au long cours.

Dans l'UCI, l'utilisation des androgènes est peu documentée. Quelques cas cliniques et une seule étude randomisée en double aveugle contre placebo ont été rapportés.

Quatre patientes atteintes d'UCI traitées par anti-H1 et 2, nifédipine, psychotropes sans efficacité, devenant cortico-dépendantes ont été traitées par stanozolol à la dose de 2 à 4 mg par jour. Toutes étaient améliorées, avec une rechute pour 2 d'entre elles, régressive après une seconde cure de stanozolol. Pour les quatre patientes, les corticoïdes ont pu être arrêtés avec un recul de plusieurs mois sans rechute. Il n'y avait pas d'effet secondaire majeur notamment pas de virilisation [71].

Une étude randomisée en double aveugle avec contrôle placebo sur 56 patients atteints d'UC réfractaire aux antihistaminiques en monothérapie comparait l'efficacité de l'association cétirizine (10 mg/jour) + stanozolol (4 mg/jour) à celle de la cétirizine + placebo. Les patients étaient évalués après 12 semaines de traitement. Les résultats montraient une différence significative en faveur du groupe traité par l'association

des 2 principes actifs. Une élévation des enzymes hépatiques était notée chez 2 patientes, régressive à l'arrêt du traitement [72].

Antagonistes des leucotriènes

Les leucotriènes sont sécrétés par les mastocytes, les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles dermiques. Elles jouent probablement un rôle dans la physiopathologie de l'urticaire. Les leucotriènes augmentent la perméabilité veineuse et contractent les muscles lisses intestinaux et bronchiques. Cette bronchospasme induite par les leucotriènes a conduit à l'utilisation d'anti-leucotriènes dans l'asthme.

Plusieurs études ouvertes ou rétrospectives rapportent des patients atteints d'UC répondant mal aux anti-histaminiques, parfois cortico-dépendants, traités efficacement par anti-leucotriènes :

– trois patients associant une UC et une intolérance à l'aspirine et aux AINS, avaient une diminution de l'urticaire mais également l'induction d'une tolérance aux AINS sous Zafirlukast (40 mg/jour), Zileuton (2,4 g/jour) ou Montelukast (10 mg/jour). Le recul clinique sans récurrence était de quelques jours à un mois [73, 74] ;

– deux autres cas d'UC résistant aux anti-histaminiques, psychotropes, β mimétiques, répondaient aux anti-leucotriènes (Zafirlukast 20 mg/jour et Zileuton 2,4 g/jour) en quelques jours de traitement avec un recul de 4 mois pour l'un d'entre eux [75] ;

– une étude ouverte sur 12 patients atteints d'UCI résistant aux anti-histaminiques, avec nécessité d'utiliser des corticoïdes montrait une réponse clinique complète pour 6 d'entre eux sous montelukast (10 mg/jour) ou zafirlukast (40 mg/jour), avec un recul de 6 à 24 mois. Un patient était sorti de l'étude pour effet secondaire à type de céphalées [76] ;

– une étude rétrospective sur 18 patients atteints d'UCI non contrôlés par les anti-histaminiques, traités par anti-leucotriènes, montrait une bonne réponse à l'association d'un anti-leucotriène aux anti-histaminiques, pour 10 d'entre eux [77].

Deux études en double aveugle, randomisées ont comparé les anti-leucotriènes aux anti-histaminiques :

– une étude avec contrôle placebo sur 51 patients atteints d'UC avec intolérance à l'acide acétylsalicylique et/ou additifs alimentaires a comparé l'efficacité de la cétirizine (10 mg/jour) au montelukast (10 mg/jour). L'évaluation était faite après 4 semaines de traitement. Les résultats montraient une supériorité du montelukast sur le placebo et la cétirizine. Les effets secondaires étaient dits mineurs (sommolence) [78] ;

– une autre étude sur 37 patients sans contrôle placebo ne montrait pas de différence significative entre le montelukast (10 mg/jour) et la fexofénadine (180 mg/jour). Il existait une négativation de la réaction cutanée à l'injection de sérum autologue chez 6 patients sur 9 dans le groupe montelukast alors qu'aucune n'était notée dans le groupe anti-H1 [79].

Warfarine (Coumadine®)

Le support physiopathologique qui a conduit à la prescription de warfarine dans l'UC repose sur sa capacité à diminuer la concentration en protéine C. La protéine C en plus de son action dans la cascade de la coagulation, participe à la réaction inflammatoire en régulant les interleukines 6 et 8 et en bloquant l'activation des neutrophiles.

Le rôle précis de la warfarine ainsi que son efficacité clinique dans l'UC ne sont pas clairement établis. Il n'y a pas eu d'étude contrôlée et la revue de la littérature ne retrouve que des études de cas.

Les premiers cas de patients traités par anti-coagulants remontent aux années 1950. Meyer de Schmid et Neuman rapportaient 4 patients atteints d'UC améliorés sans récurrence pendant plusieurs mois, par l'héparine par voie intraveineuse en 2 injections de 50 à 100 mg par jour en cure d'une semaine [80].

Trois publications ont rapporté 7 patients atteints d'UC et/ou d'angio-œdème : 4 patients étaient traités efficacement par warfarine à dose hypocoagulante (INR entre 1,7 et 3) ou isocoagulante (2,5 à 5 mg) ; 2 n'avaient aucune modification de leur symptomatologie et le dernier au contraire s'était aggravé. Le recul clinique chez les patients répondeurs allait de 6 mois à plus de 2 ans à l'arrêt du traitement [81-83].

L'étude de Parslew et al débutait par une phase ouverte sur 8 patients atteints d'UC, traités pendant 3 mois par warfarine à dose thérapeutique (INR entre 2,0 et 2,5). Les scores cliniques (par échelle analogique) obtenus pendant le traitement étaient comparés à ceux observés pendant 2 mois sans traitement. Six patients étaient améliorés dont 3 totalement. Ces trois patients étaient inclus dans une seconde partie de l'étude en double aveugle, « cross-over » contre placebo. L'amélioration n'était significative que dans le groupe warfarine [84].

Acide tranexamique (Exacyl®)

Acide aminé inhibiteur de la fibrinolyse agissant en inhibant l'activation du plasminogène et à moindre degré la plasmine, il est utilisé dans l'angio-œdème neurotique héréditaire.

Dans l'UCI il n'a pas fait preuve de son efficacité.

Trois patients avec angio-œdèmes répétés, sans urticaire cutanée ni déficit en inhibiteur de la C1 estérase étaient traités efficacement par 3 à 4 g/jour d'acide tranexamique [85, 86].

L'efficacité de l'acide tranexamique (3 g/jour) n'était pas supérieure à celle du placebo, après 4 semaines de traitement dans une étude randomisée en double aveugle « cross-over » sur 17 patients atteints d'une UC et d'angio-œdème avec un taux d'inhibiteur de la C1 estérase discrètement diminué (entre 72-100 U_i pour une normale entre 101-172 U_i) [87].

Sulfasalazine (Salazopyrine®)

Cette molécule composée d'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide agit par des mécanismes multiples et mal éluci-

dés : immunosuppression, actions sur l'inflammation et sur la synthèse des prostaglandines. Elle inhibe également la dégranulation Ig E dépendante des mastocytes. Aucune étude contrôlée n'a été publiée sur l'utilisation de la sulfasalazine dans l'UCI.

Quatre patients atteints d'UCI résistant à plusieurs antihistaminiques, et nécessitant des corticoïdes de manière répétée étaient traités efficacement par sulfasalazine à la dose de 2-3 g par jour, avec un recul sans récurrence de 4 à 12 mois sous traitement. Un des patients souffrait d'une polyarthrite rhumatoïde qui avait initialement motivé la prescription de sulfasalazine. Il n'y avait pas d'effets secondaires rapportés [88, 89].

Ultraviolets

Les ultraviolets diminuent les taux d'histamine sécrétés par les mastocytes de rat. Ils sont utilisés dans le traitement du prurit idiopathique, dans l'urticaire pigmentaire et dans l'urticaire solaire.

Peu de travaux ont été réalisés : les UVA contrairement aux UVB seraient bénéfiques, mais aucune étude contrôlée n'a confirmé ces données.

Une étude prospective non contrôlée sur 15 patients atteints d'UC, traités par photothérapie (UVB) montrait une amélioration chez 11 patients se répartissant en 5/6 dermographismes, 4/4 urticaires cholinergiques, 2/2 urticaires au froid, aucune urticaire idiopathique sur 3 [90]. Une étude randomisée comparait sur 19 patients atteints d'UCI, les UVA associés à la prise d'un placebo versus la PUVAthérapie. Les doses initiales d'UVA étaient de 1 J/cm² augmentées jusqu'à un maximum de 15 J/cm², à raison de 2 séances par semaine pendant 2 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes avec une réponse clinique similaire (7 patients améliorés/11 dans le groupe PUVA et 5/8 dans le groupe UVA) [91].

Des études complémentaires seraient utiles pour déterminer la place des UVA dans l'UC, par rapport aux antihistaminiques, aux anti-dépresseurs.

Corticoïdes

Il n'y a pas d'étude clinique randomisée sur l'utilisation des corticoïdes dans l'UC. Les publications sont biologiques et physiologiques avec étude de l'action des corticoïdes sur les taux sériques d'histamine, les test cutanés...

Une étude en double aveugle « cross-over » contre placebo évaluait la méthylprednisolone (32 mg/jour) pendant 7 jours. Dix sept patients sur 19 étaient améliorés par les corticoïdes, aucun par le placebo. Les tests biologiques montraient une diminution de la production en peau saine de HRF (facteurs histamino-libérateurs). Il n'y avait pas de diminution de sécrétion cutanée d'histamine dans les 2 groupes [92].

Compte-tenu des effets secondaires, l'ensemble des auteurs s'accorde à dire que les corticoïdes ne doivent pas être utilisés au long cours dans l'UC.

Immunosuppresseurs

CYCLOSPORINE A

La ciclosporine inhibe *in vitro* la dégranulation des mastocytes en interférant sur le transport calcique cellulaire nécessaire à la libération des médiateurs. En dehors de cet effet direct, elle agit également sur les lymphocytes T de l'infiltrat cellulaire observé au cours des urticaires. Elle inhibe la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T et les interactions entre lymphocytes T et mastocytes (par l'intermédiaire de l'IL2) nécessaires au développement des lésions d'urticaire [93].

Plusieurs études sont publiées.

Trois patients atteints d'UCI, non améliorés par les anti-H1 seuls ou en association à des anti-H2 et cortico-dépendants étaient traités par 6 mg/kg/jour de Sandimmun®. Les 3 patients étaient en rémission complète en quelques jours (2 à 8 jours), avec sevrage en anti-histaminiques et autres thérapeutiques. La ciclosporine était arrêtée au bout de 3 à 9 semaines à cause des effets secondaires : migraines, élévation de la créatinine, hypertension artérielle, nausées, asthénie, paresthésies. La dose initiale était réduite à 3 mg/kg/jour, sans modification des effets secondaires, mais récurrence de l'urticaire [94].

Douze patients atteints d'UC résistant aux anti-H1, dont 6 cortico-dépendants étaient traités par ciclosporine (2,5-3,5 mg/kg/jour) pendant 4 semaines. Neuf patients étaient améliorés dont 4 à long terme avec un recul de 12 semaines après la fin du traitement. Les 5 autres récidivaient 12, 8, 6 semaines et 3 jours après l'arrêt de la ciclosporine et recevaient une seconde cure avec pour 2 d'entre eux une réponse incomplète ou négligeable par rapport au premier traitement (compliance des patients ? amélioration spontanée lors du premier traitement ? effet non dose dépendant ?). Trois patients n'étaient pas améliorés. Huit patients se plaignaient de nausées, paresthésies, tremblements régressifs [95].

Vingt-neuf patients atteints d'UC résistant aux anti-histaminiques, ou cortico-dépendants ont été séparés en deux groupes :

- 19 patients traités par ciclosporine 3 mg/kg/jour pendant 6 semaines puis 2 mg/kg/jour pendant 3 semaines, puis 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines ;
- 10 patients non traités, correspondant au groupe contrôle.

Dès la première semaine et en fin de traitement les patients traités étaient en rémission complète (score clinique = 0 ; 13 patients) ou partielle (score clinique entre 1-4/15 ; 6 patients). La surveillance montrait un maintien de la réponse clinique à 3 mois. Les effets secondaires décrits étaient des douleurs abdominales et une diarrhée, motivant l'arrêt du traitement chez 2 patients, une élévation réversible de la créatinine et une insomnie avec agitation réversible à la diminution des doses. Les sujets contrôle n'avaient aucune modification de leur symptomatologie.

La réaction cutanée à l'injection de sérum autologue était positive chez 4 patients sur 10 dans le groupe contrôle, et chez

8 patients sur 19 dans le groupe traité. Une négativation était notée pour 5 d'entre eux, en fin de traitement et à distance [96].

L'efficacité de la ciclosporine (4 mg/kg/jour) était comparée au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, pendant 4 semaines. L'ensemble des 30 patients était traité par cetirizine et avait une réaction cutanée positive à l'injection de sérum autologue. Les patients étaient considérés répondeurs si leur score clinique était inférieur à 25 p. 100 du score de base. Les taux de réponse dans le groupe ciclosporine se répartissaient en 8 bonnes réponses, 11 non répondeurs et une sortie d'étude après 2 semaines sur malaise et absence de réponse. Aucune réponse dans le groupe placebo n'était notée. Dans une seconde partie, les patients non répondeurs (7 patients sous ciclosporine et 10 patients sous placebo) étaient traités en étude ouverte par ciclosporine. Le taux de réponse totale (étude randomisée puis étude ouverte) était de 65 p. 100, soit 19 patients sur 29 se répartissant en 8/20 après un seul cycle de ciclosporine, 4/7 après 2 cycles de ciclosporine et 7/10 du groupe placebo. Parmi ces 19 patients, seuls 5 n'ont pas récidivé sur 6 mois. Les effets secondaires décrits sous ciclosporine étaient par ordre de fréquence des paresthésies, des céphalées, des troubles digestifs, une asthénie, une hypertrichose, des arthralgies, un malaise général, des infections respiratoires hautes. Il n'y avait aucune négativation de la réaction cutanée à l'injection de sérum autologue sous ciclosporine [97].

Une étude prospective sur des patients atteints d'UCI comparait la ciclosporine (5 mg/kg/jour pendant 8 semaines sur 10 patients) à la prednisone (20 mg/jour pendant 8 semaines sur 10 patients). L'ensemble des patients des 2 groupes était en rémission complète après 2 semaines de traitement. Deux patients récidivaient au bout de 3 mois dans le groupe ciclosporine et 4 patients dans le groupe prednisone. Les effets secondaires observés sous ciclosporine étaient des nausées et des céphalées régressant en diminuant la dose à 3 mg/kg/jour. Sous prednisone, une hypertension artérielle, une prise de poids, étaient observées. La distribution des lymphocytes T, B, NK étudiée dans les 2 groupes avant et après traitement, ne montrait pas de modification de la distribution lymphocytaire en dehors d'une baisse significative des CD4+ chez les patients traités par prednisone [98].

La ciclosporine pour certains patients non répondeurs aux autres thérapeutiques est bénéfique en utilisant des doses de 3 à 4 mg/kg/jour par un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire sans effet immunosuppresseur. Les modalités pratiques de prescription (doses, fréquence, durée de traitement) restent à préciser. Les effets secondaires sont fréquents malgré des doses relativement faibles.

MÉTHOTREXATE

Aucune étude contrôlée n'a été publiée. Seuls 4 cas traités efficacement par Méthotrexate ont été rapportés.

Deux patients atteints d'une urticaire avec angio-œdème évoluant depuis 3 semaines et 8 mois, nécessitant des corticoïdes (40 à 60 mg/jour) étaient traités par Méthotrexate (15 mg/semaine) avec une rémission en 2 mois permettant

l'arrêt ou la diminution des autres thérapeutiques associées. L'urticaire récidivait à l'arrêt du Méthotrexate, nécessitant sa reprise au long cours. La ciclosporine avait été prescrite chez ces 2 patients avec une récurrence sous ciclosporine pour l'un et l'arrêt de la ciclosporine pour effets secondaires pour l'autre [99].

Un patient atteint d'UCI (histologie cutanée non réalisée) évoluant depuis 24 ans associé à des angio-œdèmes, fièvre, arthralgies et arthrites nécessitant de fortes doses de corticoïdes (20 mg/jour) était traité par Méthotrexate 5 mg par jour pendant 3 jours par semaine. Une rémission complète était obtenue après 2 semaines de traitement permettant un arrêt de la corticothérapie. Une récurrence au bout de 6 mois était jugulée en 3 jours de Méthotrexate sans nouvelle récurrence à un an [100].

Stack a traité par Méthotrexate une patiente atteinte d'une UC sans atteinte systémique mais dont la biopsie cutanée retrouvait un important infiltrat péri-vasculaire lymphocytaire et neutrophilique faisant porter le diagnostic de vascularite urticarienne malgré l'absence de leucocytoclasie, de nécrose fibrinoïde et une immunofluorescence négative. Cette patiente était traitée par anti-histaminiques, colchicine, dapsone, indométacine, hydroxychloroquine seuls ou en association sans efficacité. Seule la prednisone permettait une rémission clinique avec une corticodépendance à la dose de 10 mg/jour. Sous Méthotrexate (7,5 mg par semaine pendant 4 mois), une rémission clinique et un sevrage en corticoïdes en quelques jours étaient obtenus. Le recul clinique était de 7 mois [101].

Borcé et Greaves rapportent le cas inverse d'une aggravation des signes cutanés chez une patiente atteinte d'une vascularite urticarienne évoluant depuis 17 ans résistante aux antihistaminiques, immunoglobulines, ciclosporine, colchicine, azathioprine. Sous Méthotrexate (30 mg par semaine) on notait l'apparition d'une éruption nodulaire prurigineuse des membres inférieurs régressant progressivement à l'arrêt du Méthotrexate. La symptomatologie urticarienne disparaissait également dans le même temps. Un test de réintroduction du Méthotrexate à la dose de 15 mg a été réalisé avec une récurrence de l'éruption des membres inférieurs. L'examen anatomo-pathologique de ces éléments retrouvait une image de vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux [102].

CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN®)

Il s'agit d'un agent alkylant. Son action passe par l'inhibition des lymphocytes B et de la sécrétion d'auto-anticorps présents chez un tiers des patients atteints d'UCI.

Un seul cas est rapporté. Il s'agit d'une patiente atteinte d'UCI uniquement contrôlée par une corticothérapie (prednisone 35 mg/jour), dont la réaction cutanée à l'injection de sérum autologue était positive. Elle était traitée par cyclophosphamide 500 mg en intra-veineux, suivi d'une augmentation de 100 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la dose totale de 1500 mg par mois maintenue pendant 8 mois. Une rémission était obtenue en 7 mois avec un arrêt des corticoïdes et une négativation de la réaction cutanée à l'injection de sérum autologue. Il n'y avait pas de récurrence clinique à 1 an en dehors

de quelques plaques urticariennes rapidement contrôlées par anti-histaminiques [103].

Plasmaphèreses

Une étude ouverte sur 8 patients atteints d'UCI avec une réaction cutanée positive à l'injection intra-dermique de sérum autologue étaient traités par des plasmaphèreses. Trois patients étaient cliniquement améliorés avec un recul de 2 mois, la symptomatologie ne nécessitant plus que la prise occasionnelle d'anti-histaminiques. Deux patients étaient en rémission complète pendant 4 et 8 semaines. Les trois autres patients n'étaient pas améliorés. Les tests biologiques faits dans cette étude montraient que les plasmaphèreses n'empêchent pas l'accumulation d'auto-anticorps responsables de la libération d'histamine [104].

Immunoglobulines

Il n'y a dans la littérature que 14 cas rapportés, dont 13 avaient une réaction cutanée positive à l'injection de sérum autologue.

Kroiss et al rapportent le cas d'une patiente atteinte d'une UC évoluant depuis 2 ans résistante aux anti-histaminiques, la dapsone, divers antibiotiques et antimycosiques et dont la réaction cutanée au sérum autologue était négative. Une rémission clinique était obtenue sous immunoglobulines intra-veineuses (IVIG, 0,2 g/kg/mois). L'évolution, la durée du traitement, le recul clinique ne sont pas décrits dans l'article [105].

Trois patients atteints d'UCI corticodépendante ont été traités par IVIG 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours, avec une rémission complète pendant 3 semaines pour l'un d'entre eux, aucune modification clinique pour un autre, et une rémission partielle pour le dernier [106].

Dix patients atteints d'une UC « auto immune » étaient traités par des injections intra-veineuses d'immunoglobulines à la dose de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs. L'auto-immunité était définie par une réaction positive à l'injection intra-dermique de sérum autologue et une libération d'histamine par des basophiles de donneurs sains mis en contact avec du sérum des patients *in vitro*.

Neuf patients sur les dix étaient significativement améliorés, avec une récurrence pour trois d'entre eux après 6, 8 et 21 semaines. Deux patients étaient en rémission complète prolongée (3 ans de recul). Un troisième patient après avoir récidivé à 21 semaines du traitement a reçu une seconde cure d'immunoglobulines permettant une rémission complète prolongée (3 ans). Quatre patients étaient en rémission partielle avec un recul de 24 semaines [107].

Autres traitements

Certaines molécules ont été utilisées dans divers cadres étiologiques particuliers et donc à la limite du cadre des UCI.

LES HORMONES THYROÏDIENNES

Des auto-anticorps thyroïdiens sont parfois trouvés chez des patients euthyroïdiens atteints d'UC. Le traitement par hormones thyroïdiennes semble intéressant chez ces patients, sans qu'il y ait de corrélation entre la réponse clinique et le taux d'auto-anticorps [108].

LA COLCHICINE, LA DAPSONE, L'INTERFERON

Ils ont été utilisés dans le cadre très particulier des vascularites urticariennes.

Un seul cas d'UCI sans vascularite, ne répondant pas aux diverses thérapeutiques (anti-H1, corticoïdes, cromoglycate) était amélioré par la dapson (50 mg/jour puis diminuée à 25 mg/semaine pendant 9 mois au total) avec un recul sans récurrence de 1 an [109].

L'IMMUNOSTIMULATION

Elle a été utilisée avec efficacité dans le cadre des urticaires infectieuses. Vingt-quatre enfants atteints d'UC survenant lors d'épisodes infectieux avec tests cutanés positifs aux allergènes bactériens étaient inclus dans une étude randomisée en double aveugle avec contrôle placebo. Un extrait bactérien dérivé de divers organismes impliqués dans les infections respiratoires était comparé à un placebo. Il existait une différence significative en faveur de l'immunostimulation sur le nombre de poussées, la dose d'anti-histaminiques co-prescrits [110].

Conclusion

L'attitude actuelle et unanime pour la prise en charge thérapeutique des UCI, associe l'éviction des facteurs aggravants et l'introduction d'un anti-H1 en monothérapie.

En cas d'échec, plusieurs solutions thérapeutiques sont possibles :

- remplacer l'anti-H1 inefficace par un autre anti-H1 ; il existe en effet une grande variabilité de réponse chez un même patient ;

- ajouter une autre molécule anti-H1 d'un groupe différent en associant un non sédatif le matin et un sédatif le soir. Cette attitude est classiquement faite mais aucune étude n'a prouvé son rationalité ;

- ajouter un anti-H2 ; les études restent controversées sur cette association qui toutefois pourrait améliorer un certain nombre de patients ;

- ajouter ou remplacer par un psychotrope avec en première intention la doxépine.

Les études actuellement disponibles sur l'efficacité des autres molécules sont insuffisantes, pour que l'on puisse les inclure dans une stratégie thérapeutique :

- l'efficacité des β mimétiques, du kétotifène, des inhibiteurs calciques, des anti-leucotriènes et de l'acide tranéxamique est variable selon les études et ne semble pas supérieure à celle des anti-H1 ;

- des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité des androgènes ;

- les ultra-violets, la sulfasalazine et la warfarine ont été utilisés avec bénéfice sans confirmation par des études contrôlées ;

- les immunosuppresseurs, les plasmaphérèses, les immunoglobulines doivent être réservés aux UCI avec auto-anticorps, résistant aux différents traitements cités.

Annexe 1. – Récapitulatif de l'ensemble des médicaments cités.

Classe médicamenteuse	Dénomination	Nom commercial
Anti-H1 sédatifs	Hydroxyzine	Atarax®
	Dexchlorphéniramine	Polaramine®
	Chlorphéniramine	
	Cyproheptadine	Périactine®
	Prométhazine	Phenergan®
	Méquitazine	Primalan®/Quitadrill®
Non sédatifs	Diphenhydramine	Nautamine®/Butix®
	Terfénadine	Teldane® retiré du marché
	Clémastine	Tagevyl® non disponible en France
	Cétirizine	Virlix® Zyrtec®
	Féxofénadine	Telfast®
	Loratadine	Clarityne®
	Mizolastine	Mistaline®/Mizollen®
	Desloratadine	Aérior®
Anti-H2	Cimétidine	Tagamet®/Stomédine®
	Ranitidine	Azantac®/Raniplex®
Inhibiteur synthèse histamine	Tritoqualine	Hypostamine®
βsympathomimétiques	Terbutaline	Bricanyl®
Inhibiteurs dégranulation mastocytaire	Kétotifène	Zaditen®
	Cromoglycate disodique	Nalcron®
	Oxatomide	Tinset®
Inhibiteurs calciques	Nifédipine	Adalate®
	Cinnarizine	Sureptil®
Psychotropes	Doxépine	Quitaxon®
	Alprazolam	Xanax®
	Fluoxétine	Prozac®
	Sertaline	Zoloft®
	Nortriptyline	Retiré du marché
Androgènes	Stanozolol	Non disponible en France
	Danazol	Danatrol®
Antagonistes leucotriènes	Montelukast	Singulair®
	Zafirlukast	Non disponible en France
	Zileuton	Non disponible en France
Autres	Warfarine	Coumadine®
	Acide tranéxamique	Exacyl®/Spotof Gé®
	Sulfasalazine	Salazopyrine®
	Cyclophosphamide	Endoxan®
	Ciclosporine A	Néoral®/Sandimmun®
	Méthotrexate	Ledertrexate®/Novatrex®/ Méthotrexate Bellon®

Références

1. Koziel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387-91.
2. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
3. Claveau J. Histamine-releasing factors in chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:333-4.
4. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-6.
5. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
6. Fox RW. Chronic urticaria: mechanisms and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:97-100.
7. Fiebiger E. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:333.
8. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:914-8.
9. Negro-Alvarez JM, Carreno-Rojo A, Funes-Vera E, Garcia-Canovas A, Abellan-Aleman AF, Rubio del Barrio R. Pharmacologic therapy for urticaria. *Allergol Immunopathol* 1997;25:36-51.
10. Castelain M. Urticaires aiguës et chroniques : discussion des schémas thérapeutiques. *Nouv Dermatol* 1994;13:211-30.
11. Tharp MD. Chronic urticaria: pathophysiology and treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S325-30.
12. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975;93:135-44.
13. Goodman DL, McDonnell JT, Nelson HS, Vaughan TR, Weber RW. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:570-5.
14. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki M. Pseudoallergen-free diet in treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:484-7.
15. Guida B, De Martino C, De Martino S, Tritto G, Patella V, Trio R, D'Agostino C, Pecoraro P, D'Agostino L. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:155-8.
16. Stoneham MD, Young E, Wilkinson JD. Dietary manipulation of fat in chronic urticaria. *J Dermatol Treat* 1993;4:183-5.
17. Alper BS. Choice of antihistamines for urticaria. *Arch Fam Med* 2000;9:748-51.
18. Prenner BM. The evolution of pharmacotherapy for rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:277-80.
19. Lee EE, Maibach HI. Treatment of urticaria. An evidence-based evaluation of antihistamines. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:27-32.
20. Slater JW, Zechin AD, Haxby DG. Second generation antihistamines. A comparative review. *Drugs* 1999;57:31-47.
21. Kennard CD, Ellis CN. Pharmacologic therapy for urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:176-89.
22. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CTC, Hindley F, Marks R, Hazell M, Rowell NR, Fairiss GM, Cartwright PH, Glenny HP, Howland K. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-center randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987;117:81-8.
23. Singh G. H2 blockers in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1984;23:627-8.
24. Minocha YC, Minocha KB, Sood VK, Dogra A. Evaluation of H2-receptor antagonists in chronic idiopathic urticaria. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1995;61:265-7.
25. Estelle F, Simons R. Antihistamine treatment of urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:339.
26. Harvey rémission partielle, Schocket AL. The effect of H1 and H2 blockade on cutaneous histamine response in man. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:136-9.
27. Salo OP, Kauppinen K, Mannisto PT. Cimetidine increases the plasma concentration of hydroxyzine. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;66:349-50.
28. Simons FE, Sussman GL, Simons KJ. Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:685-93.
29. Phanuphak P, Schocket A, Kohler PF. Treatment of chronic idiopathic urticaria with combined H1 and H2 blockers. *Clin Allergy* 1978;8:429-33.
30. Kaiser HB, Weisberg SC, Morris RJ. Cimetidine in chronic urticaria. *Lancet* 1980;26:206.
31. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, Schulz CI. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981;117:404-7.
32. Harvey rémission partielle, Wegs J, Schocket AL. A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:262-6.
33. Paul E, Bödeker RH. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized double-blind study in 45 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:277-80.
34. Wozel G, Sahre EM, Barth J. Efficacy of combined therapy of H1 (Tavegil®) and H2 receptor antagonists (Altramet®) chronic/chronically-recurrent urticaria. *Dermatol Monatsschr* 1990;176:653-9.
35. Commens CA, Greaves MW. Cimetidine in chronic idiopathic urticaria: a randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1978;99:675-9.
36. Diller G, Orfanos CE. Management of idiopathic urticaria with H1+H2 antagonists. A crossover double-blind long-term study. *Z Hautkr* 1983;58:785-93.
37. Marks R. Treatment of chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1980;102:240.
38. Cook LJ, Shuster S. Lack of effect of cimetidine in chronic idiopathic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983;63:265-7.
39. Guillot B, Meynadier J. Traitement de l'urticaire chronique par le kétotifène. *Allerg Immunol (Paris)* 1986;18:33-5.
40. Phanuphak P. Double-blind, placebo-controlled study of ketotifen in chronic urticaria. *Immunol Allergy Pract* 1987;9:138-43.
41. Kuokkanen K. Comparison of a new antihistamine HC 20-511 with cyproheptadine (peractin) in chronic urticaria. *Acta Allergol* 1977;32:316-20.
42. Kamide R, Niimura M, Ueda H, Imamura S, Yamamoto S, Yoshida H, Kukita A. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy* 1989;62:322-5.
43. Taskapan O, Harmanyeri Y. Ketotifen and chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:240-1.
44. Ortolani C, Cornelli U, Bellani M, Pastorello E, Zanussi C. Sodium cromoglycate and provocation tests in chronic urticaria. *Ann Allergy* 1982;48:50-2.
45. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;35:139-41.

46. Pacor ML, Peroli P, Favari F, Lunardi C. Controlled study of oxatomide vs disodium chromoglycate for treating adverse reactions to food. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18:119-23.
47. Kennard CD. Evaluation and treatment of urticaria. In Charlesworth EN, ed *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 1995;15:785-801.
48. Kennes B, De Maubeuge J, Delespesse G. Treatment of chronic urticaria with beta2-adrenergic stimulant. *Clin Allergy* 1977;7:35-9.
49. Spangler DL, Vanderpool GE, Carroll MS, Tinkelman DG. Terbutaline in the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy* 1980;45:246-7.
50. Saihan EM. Ketotifen and terbutaline in urticaria. *Br J Dermatol* 1981;104:205-6.
51. Mestre-Deharo C, Sayag J. Urticaire chronique : place de l'oxatomide. *Ann Dermatol Venerol* 1990;117 Suppl:10-4.
52. Halpern GM, Levy C, Benveniste P, Levy A. Traitement de l'urticaire chronique par le R35443. Etude clinique, pharmacologique et statistique. *Med Hyg* 1981;39:120-1.
53. Verhaegen H, De Cree J. Oxatomide in the treatment of idiopathic chronic urticaria. A placebo-controlled study. *Allergologie* 1980;3:530-3.
54. Dockx P, Vertommen J, Van Daele R, De Weert J, Amery W. Oxatomide effective in chronic urticaria: a double-blind comparison with placebo. *Curr Ther Res* 1981;29:510-6.
55. Peremans W, Mertens RL, Morias J, Campaert H. Oxatomide in the treatment of chronic urticaria. A double-blind placebo-controlled trial. *Dermatologica* 1981;162:42-50.
56. Demaubeuge J, Tennstedt D, Broux R. Does mast cell protection plus mediator antagonism surpass the effect of a classic antihistaminic in the treatment of chronic urticaria? A double-blind comparison of oxatomide and mequitazine. *Dermatologica* 1982;164:386-94.
57. Zabel M, Lindscheid KR. Die behandlung der chronisch rezidivierenden urtikaria mit den H1-antagonisten oxatomid und terfenadin. *Therapiewoche* 1984;30:4454-8.
58. Beck HI, Cramers M, Herlin T, Sondergaard I, Zachariae H. Comparison of oxatomide and clemastine in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 1985;171:49-51.
59. La Rosa M, Leonardi S, Marchese G, Corrias A, Barberio G, Oggiano N, Grimaldi I. Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatomide in chronic idiopathic urticaria in preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:48-53.
60. Figueiredo A, Tellechea O. Calcium channel blocking agents in the treatment of urticaria. *Diabetes Care* 1986;9:215-6.
61. Liu HN, Pan LM, Hwang SC, Chu TL. Nifedipine for the treatment of chronic urticaria: a double-blind cross-over study. *J Dermatol Treat* 1990;1:187-9.
62. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988;177:287-91.
63. Kalimo K, Jansen CT. Treatment of chronic urticaria with an inhibitor of complement activation (cinnarizine). *Ann Allergy* 1980;44:34-7.
64. Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:756-63.
65. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, Spector SL, Katz RM, Rachelefsky GS, Drayton G, Indianer L, Peter JB, Barr RJ, Gracey VL. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:867-73.
66. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:669-75.
67. Harto A, Sendagorta E, Ledo A. Doxepin in treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 1985;170:90-3.
68. Hashiro M, Yamatodani Y. A combination therapy of psychotropic drugs and antihistaminics or antiallergics in patients with chronic urticaria. *J Dermatol Sci* 1996;11:209-13.
69. Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria associated with panic disorder: a syndrome responsive to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants? *Cutis* 1995;56:53-4.
70. Morley WN. Nortriptyline in the treatment of chronic urticaria. *Br J Clin Pract* 1969;23:305-6.
71. Brestel EP, Thrush BL. The treatment of glucocorticosteroid-dependent chronic urticaria with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:265-9.
72. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Stanozolol in chronic urticaria: a double-blind, placebo controlled trial. *J Dermatol* 2001;28:299-302.
73. Ellis MH. Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:876-7.
74. Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:156-7.
75. Spector S. Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:572.
76. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001;56:456-7.
77. Bensch G, Borish L. Leukotriene modifiers in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:348.
78. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with urticaria and intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607-14.
79. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 2001;137:99-100.
80. Meyer de Schmid JJ, Neuman A. Le traitement de l'urticaire chronique par l'héparine. *Bull Soc Franc Dermat Syph* 1952;59:286-7.
81. Barlow RJ, Greaves MW. Warfarin in the treatment of chronic urticaria/angio-oedema. *Br J Dermatol* 1992;126:415-6.
82. Berth-Jones J, Hutchinson PE, Wicks ACB, Mitchell VE. Chronic urticaria with angio-oedema controlled by warfarin. *BMJ* 1988;297:1382-3.
83. Duvall LA, Boackle RJ, King RG. Warfarin sodium therapy for chronic urticaria and angioedema. *South Med J* 1986;79:389.
84. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1161-5.
85. Tant D. Tranexamic acid in chronic urticaria. *Br Med J* 1979;1:266.
86. Thompson RA, Felix-Davies DD. Response of idiopathic recurrent angioneurotic oedema to tranexamic acid. *Br Med J* 1978;2:608.
87. Laurberg G. Tranexamic acid (cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venerol (stockh)* 1977;57:369-70.
88. Jaffer AM. Sulfasalazine in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:964-5.
89. Hartmann K, Hani N, Hinrichs R, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Successful sulfasalazine treatment of severe chronic idiopathic urticaria associated with pressure urticaria. *Acta Derm Venerol* 2001;81:71.
90. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1985;65:449-50.

91. Olafsson JH, Larkö O, Roupe G, Granerus G, Bengtsson U. Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: a double-blind study. *Arch Dermatol Res* 1986;278:288-31.
92. Paradis L, Lavoie A, Brunet C, Bedard PM, Hebert J. Effects of systemic corticosteroids on cutaneous histamine secretion and histamine-releasing factor in patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1996;26:815-20.
93. Draberova L. Cyclosporin A inhibits rat mast cell activation. *Eur J Dermatol* 1990;20:1469-73.
94. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1065-7.
95. Barlow RJ, Kobza Black A, Greaves MW. Treatment of severe, chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993;3:273-5.
96. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-6.
97. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
98. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23:205-13.
99. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Kobza Black A. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001;145:340-3.
100. Weiner MJ. Methotrexate in corticosteroid-resistant urticaria. *Ann Intern Med* 1989;110:848.
101. Stack PS. Methotrexate for urticarial vasculitis. *Ann Allergy* 1994;72:36-8.
102. Borcea A, Greaves MW. Methotrexate-induced exacerbation of urticarial vasculitis: an usual adverse reaction. *Br J Dermatol* 2000;143:203-4.
103. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:212-4.
104. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-80.
105. Kroiss M, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. The effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000;80:225.
106. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy* 2000;55:1099-101.
107. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F, Niimi N, Barlow RJ, Winkelmann RK, Greaves MW. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-6.
108. Rumbyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:901-5.
109. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy* 1999;54:765-6.
110. Kelemen J, Gegesi Kiss A, Cserhati E, Mezei G, Puskas J. Immunostimulation therapy of chronic urticaria and angioedema. A pilot double-blind study. *Acta Ther* 1992;18:81-91.