

Quel bilan faut-il réaliser devant une urticaire chronique ?

D. BARCAT

Résumé

L'urticaire chronique est une maladie fréquente. Après exclusion des urticaires physiques et des urticaires liées à des phénomènes allergiques, la recherche d'une cause s'avère souvent décevante. Les étiologies suspectées sont nombreuses, mais beaucoup d'incertitudes persistent. La diversité des recommandations diagnostiques est le reflet de ces incertitudes. Nous avons donc réalisé une revue complète de la littérature, discutant systématiquement chacune des étiologies suspectées d'urticaire chronique, afin de déterminer le niveau de preuve de l'association entre chacune de ces étiologies et l'urticaire chronique. Pour cela, les bases de données Embase, Pascal, Cochrane Library, Medline ont été consultées sur une période de dix ans. La recherche a été étendue à partir des bibliographies des articles de la première sélection. Les causes infectieuses (infections virales, bactériennes, parasitaires, fongiques), thyroïdiennes, systémiques, néoplasiques ont été recherchées. Lorsque cela était possible, seuls les articles utilisant une méthodologie comparative ont été analysés (études cas-témoins essentiellement). Lorsque cela n'était pas possible, les articles de moins bonne méthodologie ont été retenus et discutés. Pour chacun, la méthodologie est discutée et les résultats sont rapportés.

Pour cette recherche bibliographique, les banques de données suivantes ont été interrogées : EMbase, Pascal, Cochrane Library, Medline, sur la période des dix dernières années (1992-2002). Des articles plus anciens ont pu être cherchés plus spécifiquement, à partir des bibliographies des articles de la première sélection. Quatre-vingt articles ont été sélectionnés à la lecture du titre et de l'abstract. Seuls 51 ont été retenus après lecture intégrale de la première sélection. Les cas cliniques et les articles généraux sur l'urticaire chronique (UC) ont été exclus. Quand cela était possible, seuls les articles utilisant une méthodologie comparative ont été pris en compte. Cependant, compte-tenu du faible nombre de ces articles dans certains domaines, nous avons été parfois amenés à retenir des séries de patients. L'angio-œdème sans urticaire, les vascularites urticariennes, les UC liées à des causes allergologiques et les urticaires physiques ont été exclus de la recherche.

Service de Médecine Interne, Hôpital Saint-André, 1, rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux.

Tirés à part : D. BARCAT, à l'adresse ci-dessus.

Summary

Chronic urticaria is frequent. Apart from physical and allergic urticaria, a cause is unfrequently identified. A lot of causes are suspected but frequently not well documented. As a consequence, very different diagnostic recommendations are proposed to the clinician. We have performed an extensive review of the literature, in order to determine the quality of evidence for each suspected etiology. The search has been performed in the following data base Embase, Pascal, Cochrane Library and Medline, on a ten years period. It has been completed with data from the selected articles. Infectious diseases, thyroid diseases, systemic diseases and cancer have been reviewed. When possible, only comparative articles have been included (case-control studies mainly). When not, articles with poor methodology have been included. For each article, methodology and results are reported.

Which investigations should be performed in chronic urticaria?

D. BARCAT

Ann Dermatol Venerol 2003;130:1S95-104

La population étudiée, la méthodologie, les résultats et, quand cela était disponible, les données statistiques sont rapportés sans interprétation. Les différentes causes envisagées sont successivement exposées. Le dernier chapitre concerne les revues générales et les séries de cas. Les limites méthodologiques sont discutées.

Urticaire chronique et infections parasitaires

PARASITES INTESTINAUX

Une seule étude cas-témoins a été trouvée [1]. Menée en Inde en 1993, elle a inclus 300 patients avec une UC idiopathique et 100 témoins sains appariés par âge et sexe. La recherche parasitaire a été faite par un examen parasitologique des selles 3 jours de suite chez les cas et les témoins. La prévalence d'examen positif a été comparée entre les deux groupes. Les cas infestés étaient traités par anti-parasitaires (traitements non précisés) et la fréquence et la sévérité des poussées d'urticaire étaient comparées avant et 8 semaines après traitement (traitement en ouvert, sans groupe

contrôle). L'évolution des UC non infestées non traitées n'est pas précisée.

Un examen des selles était positif chez 19,66 p. 100 des UC (59/300) (giardiase, amibiase, ascaridiose, ankylostomiase) et chez 18 p. 100 des témoins ($p > 0,05$, différence non significative). Quarante-huit patients sur les 59 ont pu être traités et suivis sur 8 semaines. La stérilisation des selles a été obtenue chez 93,8 p. 100 des sujets traités (45/48). 18,7 p. 100 d'entre eux ont eu une amélioration de l'urticaire (10,4 p. 100 de rémission totale, 8,3 p. 100 d'amélioration) et 81,3 p. 100 n'ont eu aucune amélioration.

L'évolution des patients non infestés n'est pas précisée, mais les auteurs concluent à l'absence d'association significative entre UC et infection parasitaire intestinale.

Tous les autres articles sont des cas cliniques [2], ou des séries de patients dans lesquelles seule la fréquence d'un examen parasitologique des selles est rapportée, sans groupe contrôle. Les résultats sont très disparates, du fait de la technique employée pour le diagnostic de parasitose et surtout de la population de l'étude. Alors que certains ne trouvent aucune infection parasitaire sur des cohortes de 125 et 107 patients [3, 4], d'autres rapportent une prévalence de 6,3 p. 100 [5], ou de 26,7 p. 100 dans une population marocaine [6]. Ces résultats ne permettent aucune conclusion.

TOXOCAROSE

Une étude cas-témoins chez des enfants de 3 à 6 ans a comparé la prévalence d'une sérologie pour *Toxocara canis* positive chez 30 enfants atteints d'UC idiopathique et chez 30 témoins appariés pour l'âge [7]. Celle-ci était de 13,3 p. 100 chez les patients et de 30 p. 100 chez les témoins (différence non significative). Les auteurs ont conclu à l'absence d'association.

Chez l'adulte, un seul travail de bonne méthodologie a été trouvé, publié à 2 reprises (résultats préliminaires [8], résultats définitifs [9]). C'est une étude prospective cas-témoins incluant 51 UC idiopathiques, adultes et enfants de plus de 6 mois (exclusion de toute UC avec une cause identifiée), sans traitement anti-parasitaire récent. 81 témoins sans antécédent d'urticaire ont été inclus. Le diagnostic d'infection par *Toxocara canis* était fait par sérologie (ELISA). Les patients infectés ont été traités par thiabendazole (25 mg/kg/j pendant 4 jours) ou par ivermectine (2 cas seulement), en ouvert, sans comparaison avec placebo.

64,7 % (33/51) des UC avaient une sérologie positive, contre 21 p. 100 des témoins (17/81) ($p < 0,001$; OR = 6,9 ; IC = 2,9-16,3). Après ajustement pour l'âge, le sexe, le type d'habitat et l'exposition à un animal domestique, l'association reste significative avec un OR de 6,8 (IC = 2,7-17,3). Douze sur 33 ont été traités. Avec un recul d'un an, 5 ont eu une rémission complète de l'UC, 1 une amélioration prolongée, 3 une amélioration transitoire (soit 9/12 améliorations) et 3 n'ont eu aucune amélioration. Sur les 19 restants, 7 ont été perdus de vue. Les 12 suivis et non traités n'ont eu aucune amélioration de l'UC. Les auteurs ne rapportent pas la valeur de p.

Les auteurs concluent à la présence d'une association entre UC et infection par *Toxocara canis*, et préconisent la réalisation de cette recherche dans le bilan d'une UC.

Urticaire chronique et infections virales

INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (HCV)

Les cas cliniques, nombreux, n'ont pas été retenus.

Travaux en faveur d'une association entre UC et HCV

Un seul travail a été trouvé [10]. Il s'agit d'une étude cas-témoins prospective japonaise, incluant 79 urticaires (dont 21 évoluant depuis moins de 6 semaines, 58 depuis plus de 6 semaines), et un groupe contrôle de 1 692 témoins sans urticaire, issus d'un centre de transfusion, et appariés avec les cas par âge et sexe. Le diagnostic d'infection par l'HCV a été fait par la sérologie puis la recherche d'ARN circulant en cas de positivité de la sérologie.

La sérologie a été positive chez 24 p. 100 des urticaires, contre 1,1 p. 100 des témoins (18/1 692) ($p < 0,001$). De même, la recherche d'ARN a été positive chez 22 p. 100 (17/79) des urticaires ($p < 0,001$). Sur les 17 patients avec présence d'ARN, 15 étaient atteints d'une urticaire évoluant depuis plus de 6 semaines (soit 15/58, 25,8 p. 100, d'HCV avec présence d'ARN chez les patients avec UC). Les auteurs ont conclu à l'association significative entre UC et HCV. Cependant, la recherche systématique d'une vascularite urticarienne et d'une cryoglobuline n'était pas mentionnée. Cette absence limite la portée de ce travail.

Travaux en défaveur d'une association entre UC et HCV

Trois études ont évalué la prévalence d'une sérologie HCV positive dans une cohorte de patients avec une UC. Aucune d'entre elles n'a comparé avec un groupe contrôle et n'a cherché la présence d'ARN circulant, ceci ne permettant pas de dire s'il s'agissait d'une hépatite active, d'une infection guérie.

En 1997, Smith *et al.* ne trouvent aucune sérologie positive dans un groupe de 50 UC non sélectionnées consécutives [13]. En 1998, Doutre *et al.* n'observent qu'une sérologie positive dans un groupe de 50 UC, chez un patient sans élévation des transaminases [12]. En 2001, Zauli *et al.* ne notent aucune sérologie positive parmi 125 UC consécutives [13].

Ces 3 auteurs concluent que, malgré l'absence de groupe contrôle, il est au moins possible de dire que l'HCV ne constitue pas une cause fréquente d'UC.

Une seule étude a utilisé une méthodologie comparative. Il s'agit d'une étude cas-témoins prospective [14]. Cent-dix patients atteints d'UC (exclusion en cas d'antécédent d'hépatite, d'infection par le VIH ou de suspicion de vascularite cutanée) et 110 témoins appariés pour l'âge et le sexe ont été inclus. Le diagnostic d'HCV a reposé sur la sérologie et la recherche systématique d'ARN circulant (afin d'éliminer une éventuelle infection sans séroconversion).

Il n'y a pas de différence de prévalence d'HCV entre les 2 groupes : 0,9 p. 100 (1/110) dans le groupe UC, et 0,9 p. 100

Tableau I. – Etudes de prévalence de l'infection à HP.

Auteur, Année [référence]	Type d'étude	Nb	Témoins	Diagnostic HP	Durée suivi	Prévalence HP	Statistique prévalence
Tebbe, 1996 [22]	série de patients	25	non	Urée + sérologie	6 à 10 sem	17/25-68 %	non
Liutu, 1998 [24]	série de patients	59	non	Sérologie Ig G	21 mois	43/59-72,8 %	non
Di Campli, 1998 [25]	série de patients	42	non	Urée	3 mois	23/42-55 %	non
Wedi, 1998 [23]	série de patients	100	non	Sérologie Ig G + A + FOGD	6 mois	47/100-47 %	non
Radenhausen, 2000 [18]	cas-témoins	45	45 psoriasis	Urée + FOGD	6 mois	64 % vs 40 %	p < 0,05
Ozkaya-Bayazit, 1998 [26]	série de patients	35	non	Urée + FOGD	4-6 mois	27/35-77 %	non
Schrutka-Koelbl, 1998 [27]	prospective randomisée double aveugle/placebo	85	comparaison tt à placebo chez UC infectées	FOGD	4 mois	39/85-47 %	non
Girardin, 2001 [28]	série de patients	94	non	Sérologie + FOGD	?	39/94-35 %	non
Hook-Nikamen, 2000 [29]	série de patients	231	non	Sérologie Ig G + A	5 mois	57/231-25 %	non
Erel, 2000 [30]	série de patients	38	non	Urée + FOGD	2 mois	29/38-76,3 %	non
Dauden, 2000 [20]	cas-témoins	25	25 sains	Urée	12 mois	68 % vs 84 %	?
Valsecchi, 1998 [21]	cas-témoins	125	46 sains	Urée + sérologie + FOGD	2 mois	62 % vs 43 %	?
Wustlich, 1999 [32]	série de patients	30 sélectionnés HP+	non	Urée	6 mois	—	
Schnyder, 1999 [31]	prospective double aveugle/placebo	50	comparaison tt à placebo chez UC infectées	Urée + sérologie	?	24 %	non
Burova, 1998 [19]	cas-témoins	20	20 urticaires physiques	Urée + sérologie	?	10 % vs 10 %	p > 0,05

FOGD : fibroscopie oro-gastro-duodénale ; ? : non rapporté.

(1/110) dans le groupe témoins. Les auteurs concluent à l'absence de lien entre HCV et UC.

INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE G (HGV)

Un seul travail a été réalisé. Il s'agit de la même étude que précédemment [14], dans laquelle la recherche systématique d'ARN HGV a été faite chez les 110 patients et les 110 témoins. Il n'existe pas de différence entre les 2 groupes (2/110, 8 p. 100 dans les 2 groupes).

INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Une seule publication rapportant deux observations a été trouvée [17].

Urticaire chronique et infections bactériennes

FOYERS INFECTIEUX DENTAIRES ET SINUSIENS

Une seule étude [16] a été trouvée dont le but était d'évaluer l'effet de l'éradication de foyers infectieux dentaires ou sinusiens sur l'évolution de l'UC chez 27 patients traités en double aveugle. Les auteurs concluaient que l'éradication ne modifiait pas significativement l'évolution de la maladie.

A l'exception de ce travail, seuls des cas cliniques [17] ou des résultats de prévalence de foyers infectieux dans des séries de patients, sans groupe contrôle, ont été publiés.

INFECTION À *HELICOBACTER PYLORI* (HP)

Les résultats des nombreuses publications sont résumés dans les *tableaux I et II*.

Quinze études ont été retenues, de méthodologies très diverses.

Etude de la prévalence de l'infection par HP

Quatre études de prévalence ont comparé la fréquence de l'infection chez les UC à un groupe témoin [18-21].

Dans la première, 45 UC et 45 patients avec un psoriasis ont été inclus et appariés par âge et par sexe [18]. Le diagnostic de l'infection a répondu aux critères reconnus actuellement. La différence de prévalence entre les UC (64 p. 100) et les psoriasis (40 p. 100) était statistiquement significative (p < 0,05).

Dans la deuxième, 20 UC idiopathiques ont été comparées à 20 urticaires physiques [19]. Le diagnostic a reposé sur le test respiratoire à l'urée. Sur ce petit effectif, il n'y avait pas de différence de prévalence entre les 2 groupes (10 p. 100 dans les 2).

Deux autres études cas-témoins ont comparé un groupe d'UC à un groupe de témoins sains (25 UC et 25 témoins dans la première [20], 125 UC et 46 témoins dans la deuxième [21]). Dans les deux, le diagnostic a été posé sur les données du test à l'urée. Les prévalences sont données, mais la valeur de p n'est pas précisée.

Tableau II. – Effet du traitement de l'infection à HP sur l'évolution de l'urticaire.

Auteur, Année [référence]	Traitement cas	Traitement témoins	Nb rémission chez infectés traités	Nb rémission chez infectés non traités	Nb rémission chez les non infectés	Statistique pour le traitement
Tebbe, 1996 [22]	amox ou clarith ou cycline + métro + oméprazole	non	14/17-82,3 %	0		non
Liutu, 1998 [24]	5 protocoles	non	78 %	27 %	44 %	p < 0,05
Di Campli, 1998 [25]	amox + clarith + oméprazole	non	88 %	0 %	0 %	non
Wedi, 1998 [23]	amox + clarith + oméprazole	non	19/21-91 %	50 %	63 %	non
Radenhausen, 2000 [18]	omé + amox + érythro ou métro	non	56 %	40 %	56 %	
Ozkaya-Bayazit, 1998 [26]	amox + clarith + oméprazole	non	17,60 %	25 %	43 %	non
Schrutka-Koelbl, 1998 [27]	amox + métro ou placebo comparés chez UC infectées		Pas de différence traitement/placebo			
Girardin, 2001 [28]	amox + clarith + oméprazole	non	77 %		80 %	p > 0,05
Hook-Nikamen, 2000 [29]	métro + amox + lanzoprazole	non	27 %	28 %	?	p > 0,05
Erel, 2000 [30]	amox + clarith + oméprazole	non	1/25-4 %	?	?	non
Dauden, 2000 [20]	amox + clarith + oméprazole	non	3/12-25 %	?	?	?
Valsecchi 1998 [21]	UC HP + trithérapie ou pas de tt	25 UC HP-trithérapie	HP + traités : 10 %	HP + non traités : 2,9 %	HP- traités : 4 %	?
Wustlich, 1999 [32]	omé + amox		26,70 %	?	?	non
Schnyder, 1999 [31]	amox + lanzo ou placebo comparés chez 11 UC infectées		2 rémissions sur 5 tt 1 rémission sur 6 placebo			effectif trop faible
Burova, 1998 [19]	amox + métro + omé pour ts les cas (HP + et -)	amox + métro + omé pour tous les témoins (HP + et -)	UC 3 rémissions sur 20	urticaire physique 0 rémission sur 20		non

amox : amoxicilline ; clarith : clarithromycine ; métro : métronidazole ; érythro : érythromycine ; omé : oméprazole ; lanzo : lanzoprazole ; ? : non rapporté.

Tous les autres travaux ne rapportent que la prévalence dans une série de patients étudiés, sans comparaison à une population témoin [22-31].

Sur l'argument de la fréquence de l'infection, il n'est pas possible de répondre à la question de l'association entre UC et infection à HP.

Etude de l'effet de l'éradication de HP sur l'évolution de la maladie urticarienne

• Etudes en faveur de l'effet favorable du traitement

Aucune étude comparative ne répond positivement à la question. Il ne s'agit que d'études de séries de patients [22, 24, 25]. Le traitement contre HP est donné, en ouvert, aux seuls patients dont l'infection est prouvée. Celui-ci est considéré comme efficace après contrôle de l'éradication de HP. La proportion d'évolutions favorables de l'urticaire est calculée chez ces patients traités et éradiqués, et comparée à l'évolu-

tion des patients non traités, ou non éradiqués. Les méthodes de diagnostic et de contrôle de l'éradication, ainsi que les traitements utilisés sont très variables. La valeur de p n'est jamais rapportée.

Tebbe *et al.* ont inclus 25 UC idiopathiques non sélectionnées [22]. L'infection et l'éradication ont été attestées par un test respiratoire à l'urée. 17 patients étaient infectés [FOGD (fibroscopie œso-gastro-duodénale) contrôlée chez 12] et ont tous été traités. La durée de suivi a été de 6 à 10 semaines. Chez 14 l'éradication a été obtenue, avec une amélioration (partielle chez 6 patients et totale chez 8 patients). Chez les 3 autres, l'éradication n'a pas été obtenue et il n'y a eu aucune amélioration de l'urticaire. Chez les 8 non infectés et non traités, il n'y a pas eu d'amélioration de la maladie.

Liutu *et al.* ont inclus 59 UC idiopathiques, suivies jusqu'à 21 mois [24]. L'infection et l'éradication n'ont été attestées que par la sérologie en IgG, avec contrôle du taux des

anticorps à 6 mois après le traitement. De plus, 5 protocoles de traitement différents ont été utilisés. Parmi les 32 patients considérés comme éradiqués, 78 p. 100 ont eu une amélioration de l'urticaire, contre 27 p. 100 chez les non éradiqués et 44 p. 100 chez les non infectés (non traités). La valeur de *p* est inférieure à 0,05 dans les 2 cas. En plus des réserves exprimées au début de ce chapitre, la méthode d'évaluation de l'infection et la disparité des traitements utilisés rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

Di Campli *et al.* ont étudié 42 UC idiopathiques, suivies 3 mois [25]. Le diagnostic et l'éradication ont été attestés par un test respiratoire à l'urée. Après traitement, sur les 16 patients éradiqués, 14 (88 p. 100) ont eu une amélioration de la maladie (totale pour 11, partielle pour 3). Chez les 2 patients non éradiqués et les 19 non infectés, il n'y a pas eu de modification de la maladie.

Il n'existe donc que 3 travaux, sans méthodologie rigoureuse, en faveur de l'effet favorable du traitement de l'infection à HP sur l'évolution de l'UC.

• Etudes en défaveur de l'effet du traitement

Quatre travaux ont choisi une méthode comparative.

Burova *et al.* ont inclus de façon prospective (étude cas-témoins) 20 UC idiopathiques et 20 urticaires physiques [19]. La durée de suivi n'a pas été précisée. L'infection a été diagnostiquée par un test respiratoire à l'urée. La fréquence de l'infection a été la même dans les 2 groupes (2 patients, 10 p. 100). Tous les patients et les témoins, infectés ou non, ont été traités par une trithérapie. Il n'y a eu aucune modification de la maladie dans le groupe urticaire physique. Dans le groupe UC, 8 patients ont eu une amélioration (partielle pour 5 (25 p. 100), totale pour 3 (15 p. 100), 12 (60 p. 100) n'ont pas eu d'amélioration. Le résultat de la trithérapie ne paraît donc pas dépendre de la présence ou non d'une infection par HP. Les auteurs concluent à l'absence de corrélation entre UC et HP.

Schnyder *et al.* ont étudié 50 UC idiopathiques, dont 12 (24 p. 100) étaient infectées (test à l'urée) [31]. Onze d'entre eux ont été inclus dans une étude en double aveugle randomisée, placebo contre bithérapie (amoxicilline + lanzoprazole). Compte-tenu de cette bithérapie, le taux d'éradication a été faible (27 p. 100). Les patients ont reçu le traitement ou le placebo avant le contrôle de l'éradication. Sur 5 ayant reçu le traitement, 2 ont eu une amélioration de l'urticaire, contre 1 sur les 6 ayant reçu le placebo. L'effectif est trop faible pour faire un calcul statistique. Il est précisé par les auteurs que 1 patient sur les 3 éradiqués a eu une résolution de l'urticaire, contre 3 sur les 8 non éradiqués. Il est conclu que le traitement de HP n'influe pas sur le cours de la maladie.

Valsecchi et Pigatto ont suivi 125 UC non sélectionnées pendant un an, dont 78 étaient infectées (62 p. 100) (test à l'urée puis FOGD) [21]. L'éradication a été attestée par un test respiratoire à l'urée. Soixante-cinq patients infectés ont été répartis au hasard en 2 groupes (en ouvert) : traitement par trithérapie (*n* = 31) ou pas de traitement (*n* = 34). Parallèlement, 25 patients avec UC non infectés ont reçu la même trithérapie. Parmi les patients infectés traités, 3 ont eu une rémission (10 p. 100), contre 1/34 (2,9 p. 100) chez les

infectés non traités et 1/25 chez les non infectés traités (4 p. 100). Les auteurs concluent à l'absence de significativité. La valeur de *p* n'est pas donnée.

Schrutka-Koelbl *et al.* ont suivi 85 UC dont 39 infectées (47 p. 100) (FOGD avec biopsies) [27]. Parmi les infectés, 26 ont accepté l'étude randomisée en double aveugle, comparant un placebo à une bithérapie (amoxicilline + métronidazole). Le critère de jugement a été l'apparition d'une récurrence d'urticaire dans les 4 mois après le traitement. L'éradication a été obtenue chez 90,9 p. 100 des patients traités. Le nombre de récurrence n'a pas été différent entre les 2 groupes (placebo et bithérapie). Les auteurs concluent à l'absence d'effet favorable du traitement.

Les autres travaux n'ont pas utilisé de méthodologie comparative. Seuls les patients infectés ont été traités, en ouvert.

Trois ne sont pas utilisables, car ils ne rapportent que le taux de rémission chez les patients éradiqués, sans donner celui des non éradiqués et des non traités [20, 30, 32].

Girardin *et al.* ont comparé l'évolution de la maladie chez 39 patients infectés traités et chez 55, non infectés et non traités [28]. Ces auteurs ont constaté une rémission précoce chez 44 p. 100 des patients infectés traités, mais un taux de rémission identique entre les 2 groupes lors d'un suivi plus prolongé (délai non précisé). L'éradication n'a pas été contrôlée. Ils concluent à l'absence d'effet favorable du traitement.

Ozkaya-Bayazit *et al.* ont inclus 35 UC idiopathiques [26]. Vingt-sept étaient infectées (77 p. 100) (test à l'urée et FOGD), 17 ont été éradiquées. Parmi ces patients, 3 ont eu une rémission complète prolongée (à 4 mois) (17,6 p. 100), contre 3 parmi les 8 non infectés non traités (43 p. 100), concluant à l'absence d'intérêt du traitement.

Radenhausen *et al.* ont suivi pendant 6 mois 45 UC, dont 64 p. 100 étaient infectés (test à l'urée et FOGD) [18]. Ces patients ont été traités par tri ou quadrithérapie. Une amélioration ou une rémission a été notée chez 56 p. 100 des traités éradiqués, chez 56 p. 100 des non infectés non traités, et chez 40 p. 100 des infectés non éradiqués.

Hook-Nikamen *et al.* ont étudié 57 UC infectées pendant 5 mois [29]. L'infection et l'éradication n'ont été évaluées que par la sérologie en Ig G et A. Une trithérapie a été faite chez 35 d'entre eux. L'éradication a été considérée comme obtenue chez 30 patients. Parmi ces 30 éradiqués, 27 p. 100 ont eu une rémission de la maladie, contre 28 p. 100 des infectés non traités. Le traitement n'a pas modifié l'évolution de la maladie.

Le travail de Wedi *et al.* n'est pas exploitable, car les différences d'évolution de la maladie suivant les groupes (infectés traités et non traités, non infectés) ne font pas l'objet d'un calcul statistique, ne permettant pas de dire si elles sont significatives [23].

Au total, les études ayant la méthodologie la plus rigoureuse sont en faveur de l'absence d'effet favorable du traitement d'une infection par HP sur l'évolution de la maladie urticaire.

Tableau III. – Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune.

Auteur, Année [référence]	Type d'étude	Nb cas	Nb témoins	Prévalence PTA cas	Prévalence PTA témoins	p
Collet, 1995 [33]	rétrospective	45	—	17,80 %	—	—
Leznoff, 1983 [35]	cas-témoins	140	477	12,10 %	5,60 %	< 0,02
Leznoff, 1989 [38]	cas-témoins	624	477	14 %	5,60 %	< 0,01
Turktas, 1997 [34]	cas-témoins	94	80	11,70 %	3,70 %	< 0,01
Zauli, 2001 [37]	cas-témoins	52 UC idiopathiques	70 UC de cause connue	23 %	33 %	> 0,05

Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune (tableau III)

Il s'agit de pathologie thyroïdienne liée à la présence d'anti-corps anti-thyropéroxydase (TPO), anti-thyroglobuline (TGB) ou anti-récepteur de la TSH (TRAK).

Sept travaux ont été retenus, les cas cliniques ayant été exclus. Il s'agit d'une étude rétrospective sans groupe contrôle [33], de 3 études prospectives cas-témoins comparant la prévalence de maladie thyroïdienne auto-immune chez des porteurs d'UC et chez des témoins sans UC [34-36], d'une étude prospective cas-témoins comparant la prévalence de pathologie thyroïdienne auto-immune (PTA) chez des UC idiopathiques et des UC de cause connue [37], d'une étude prospective cas-témoins comparant la prévalence d'UC chez des patients avec et sans PTA [38], et d'une étude cas-témoins rapportant l'effet du traitement hormonal sur l'évolution d'une UC [39].

PRÉVALENCE DES PTA AU COURS DE L'UC

Dans un travail rétrospectif sans groupe contrôle portant sur 45 UC non sélectionnées, Collet *et al.* rapportent une fréquence de 17,8 p. 100 (8/45 patients avec UC) [33]. La définition de la pathologie thyroïdienne repose sur la présence de TPO et/ou TGB et/ou TRAK, avec ou sans dysthyroïdie biologique.

Les 8 patients ont un goitre. Il s'agit de 1 thyroïdite chronique juvénile (2,2 p. 100), 1 maladie de Basedow (2,2 p. 100), 6 thyroïdites auto-immunes (4 avec hypothyroïdie, 2 en euthyroïdie) (13,3 p. 100).

Après le traitement, seule l'évolution des 8 malades est rapportée, pas celle des 37 UC sans pathologie thyroïdienne : guérison de l'UC pour la maladie de Basedow, amélioration de l'UC d'une thyroïdite auto-immune sur les 5 traitées par L-thyroxine, guérison spontanée, sans traitement, de l'UC d'une thyroïdite auto-immune.

Les 3 études prospectives cas-témoins de prévalence de PTA [34-36] rapportent une association significative entre PTA et UC.

Les 2 premiers travaux [35, 36] ont pris comme critère de PTA la présence de TPO avec soit un goitre, soit une dysthyroïdie, soit une preuve histologique de thyroïdite. Dans ces 2 travaux, le groupe contrôle est constitué de patients indemnes d'UC non sélectionnés, issus de la même institu-

tion que les cas, mais non appariés par sexe et âge. Les données concernant ce groupe témoin ne sont pas mentionnées dans le texte.

Le premier [35] rapporte une prévalence de PTA de 12,1 p. 100 (17/140 patients) chez les UC contre 5,6 p. 100 (27/477) chez les témoins ($p < 0,02$). Quatorze sur les 17 étaient euthyroïdiens, 4 avaient un goitre, 3 avaient une hyperthyroïdie, aucun n'était en hypothyroïdie.

Dans le deuxième [36], le même auteur rapporte une prévalence de 14 p. 100 de PTA parmi 624 UC (90/624). Le groupe témoin est le même que celui utilisé en 1983. Considérant cette donnée antérieure, l'auteur estime que le nombre attendu de PTA dans cette cohorte est de 37. La différence aurait alors été significative ($p < 0,01$). Quarante-quatre sur les 90 étaient soit en hypo, soit en hyperthyroïdie, soit porteurs d'un goitre.

Dans ce travail, 46/90 ont été traités (hypothyroïdie ou UC sévère) par L-thyroxine. Quatre ont eu une rémission complète (8,6 p. 100), 4 une amélioration partielle de l'UC. L'évolution des patients avec PTA non traités et des patients sans PTA n'était pas donnée dans l'article.

Turktas *et al.* ont réalisé une étude cas-témoins prospective avec 94 UC consécutives non sélectionnées et 80 témoins sains appariés par âge et sexe [34]. La PTA était définie par la présence de TPO et/ou TGB. 11,7 p. 100 (11/94) des cas avaient une PTA, contre 3,7 p. 100 des témoins (3/80) ($p < 0,01$). Sur les 11, 5 avaient une hypothyroïdie (45,6 p. 100) et 5 étaient euthyroïdiens (45,4 p. 100), 1 avait une maladie de Basedow (9 p. 100).

Zauli *et al.* ont mené un travail prospectif cas-témoins différent [37]. Ils ont comparé la prévalence de PTA entre 70 patients avec une UC de cause connue (groupe atopique) et 52 patients avec une UC idiopathique. La PTA était définie par la présence de TPO et/ou de TGB. Ces auteurs rapportent une fréquence de 33 p. 100 (23/70) dans le premier groupe et de 23 p. 100 dans le deuxième (12/52) ($p > 0,05$). De plus, la prévalence de dysthyroïdie avec ou sans anticorps était de 39 p. 100 contre 42 p. 100 ($p > 0,05$). Ils concluaient à l'absence de mécanisme auto-immun commun entre l'atteinte thyroïdienne et l'atteinte cutanée au cours de l'UC.

PRÉVALENCE DE L'UC CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE PTA

Lanigan *et al.* en 1987 [38] ont comparé la prévalence d'UC dans 3 groupes : 50 patients avec TPO et/ou TGB, 50 patients

avec dysthyroïdie sans anticorps, 50 patients sans anomalie thyroïdienne. Ils ont trouvé une fréquence d'UC de 28 p. 100 dans le groupe PTA comparée à 4 et 6 p. 100 pour les deux autres groupes ($p < 0,05$), concluant à l'association significative entre PTA et UC.

INTÉRÊT DU TRAITEMENT DE LA MALADIE THYROÏDIENNE SUR L'ÉVOLUTION DE L'UC

Rumbyrt *et al.* ont mené le seul travail prospectif pour répondre à cette question [39]. Cependant, les effectifs étaient trop petits pour dégager des données statistiques. Ils ont inclus de façon prospective 10 patients avec une UC dans une étude cas-témoins. 7 étaient euthyroïdiens avec présence de TPO et/ou de TGB, 3 n'avaient pas de maladie thyroïdienne. Les 10 patients ont reçu en ouvert un traitement par L-thyroxine (de 25 à 100 µg/j en fonction de l'âge et des pathologies associées) et ont été suivis pendant 12 semaines. La dose pouvait être augmentée en cas de non-réponse clinique.

Les critères de jugement étaient la disparition de l'urticaire, ou la réduction de la fréquence des éruptions, ou la réduction des besoins médicamenteux (anti-histaminiques).

Les 7 patients avec PTA ont eu une amélioration nette des symptômes au bout de 4 semaines, alors qu'aucun des contrôles n'était amélioré. Le traitement a été stoppé chez les 7 répondeurs, avec réapparition de l'urticaire en 4 semaines chez 5 d'entre eux. La reprise du traitement a permis la rémission chez les 5 patients après 4 nouvelles semaines de traitement. Il n'y avait pas de corrélation entre le taux d'anticorps, le traitement et la réponse clinique.

Les autres résultats sont tirés de 2 travaux sus-cités, dont le but initial n'était pas d'évaluer l'effet du traitement, et dont la méthodologie n'utilisait pas de groupe contrôle [33, 36]. De plus, dans le travail de Leznoff *et al.* [36], seuls les patients en hypothyroïdie, ou dont l'UC était sévère ont été traités, au contraire des patients de Rumbyrt *et al.* [39].

Urticaire chronique et maladies systémiques

Les cas cliniques ont été exclus. Dans les études de séries de patients, la recherche d'une maladie systémique n'a été faite qu'en présence de signes cliniques ou biologiques d'orientation ou en présence d'une suspicion de vascularite, sans groupe contrôle [7, 8]. Parfois les critères diagnostique de la maladie ne sont pas exposés [5]. Ces travaux n'ont donc pas été retenus.

En dehors du cadre de la vascularite urticarienne, seules deux études ont été analysées. Dans un travail prospectif cas-témoins, Passeron *et al.* ont comparé la fréquence de l'abaissement du complément dans un groupe de 40 UC et dans un groupe de 80 témoins appariés pour l'âge et le sexe [40]. Les patients ayant des signes cliniques en faveur d'une vascularite, ou ayant des antécédents définis de maladie auto-immune ont été exclus. Il n'existe pas de différence de taux des fractions C3 et C4 du complément entre les 2 groupes ($p = 0,19$ et $p = 0,64$ respectivement). Le CH50 est

par contre plus élevé chez les patients avec UC ($p = 0,01$) (syndrome inflammatoire ?). Les auteurs concluent à l'absence d'anomalies du complément chez les patients atteints d'UC.

Ryhal *et al.* ont étudié (étude cas-témoins prospective) la prévalence de certains auto-anticorps chez 25 UC et 75 patients allergiques mais sans UC [41]. Les anticorps recherchés étaient : AC anti-noyaux (ACAN), anti-ADN, anti-ECT, AC anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, AC anti-mitochondries, AC anti-muscle lisse, AC anticardioline, AC anti-β2glycoprotéine I, facteurs rhumatoïdes, AC anti-thyropéroxydase, AC anti-thyroglobuline. Seuls 2 anticorps, facteurs rhumatoïdes et AC anti-thyropéroxydase, étaient significativement plus fréquents chez les UC ($p < 0,05$). Cependant aucun des patients avec ces anticorps n'avait de signe clinique ou biologique évocateur de la maladie liée à ces anticorps. Les auteurs concluent à l'absence d'association significative entre maladie systémique et UC.

Urticaire chronique et cancer

Une seule étude a tenté de répondre spécifiquement à cette question [42]. Il s'agit d'une étude cas-témoins destinée à comparer la fréquence des cancers (incluant les hémopathies) dans un groupe de 1 155 UC à celle attendue dans la population générale de même âge et sexe. Cette fréquence attendue a été calculée à partir des données d'un registre des cancers établi dans le même pays, la Finlande. Les patients ont été suivis pendant 8,2 ans.

Parmi les 1 155 UC, 36 avaient un cancer (3,1 p. 100). Le nombre attendu était de 41. La différence n'est pas significative ($p > 0,05$; OR = 0,88 ; IC = 0,61-1,22). Dans 2/3 des cas, le cancer avait été diagnostiqué avant l'urticaire, dans 1/3 dans les 5 ans après l'apparition de l'urticaire. Les auteurs ont conclu à l'absence d'association entre cancer et UC.

Une étude visant à évaluer l'incidence des cancers dans une population de patients allergiques n'a pas été retenue, car la définition d'antécédents allergiques ne reposait que sur l'interrogatoire du patient et il n'était pas précisé s'il s'agissait d'une UC ou d'un seul épisode d'U aiguë.

Revues générales

Il n'existe aucune méta-analyse sur les causes d'UC. Nous avons trouvé 6 articles de revue générale, soit sous forme de revue de la littérature [44-47], soit sous forme de recommandations de comités d'experts [48, 49].

Aucune n'expose les méthodes utilisées, le type de recherche, les mots-clés utilisés, l'étendue de la période de recherche, l'exhaustivité des recherches. Les revues de la littérature ne peuvent être retenues, car elles correspondent à l'avis des auteurs, qui ne donnent pas les méthodes employées. De plus, la recherche bibliographique est sélectionnée et non exhaustive [44-47]. De même, les recommandations diagnostiques ne sont pas retenues car les méthodes employées ne sont pas exposées, la bibliographie n'est pas fournie [49].

Tableau IV. – Séries de cas d'UC.

Auteur, Année [référence]	Nb cas	Exclusion	Témoins	Infection bactérienne	H pylori	Parasites intestinaux	Hépatite virale	Cancer	Pathologie thyroïdienne	Maladie auto-immune
Jacobson, 1980 [5]	125	U physique U cholinergique	Non	sinus 17 % dents 16 % urines 3,5 %	non fait	o	non fait	non signalé	non fait	LED 1 %
Juhlin, 1981 [50]	330	U physique angio-œdème héréditaire	Non	dents 6 % sinus 4 % urines 2 %	non fait	non fait	non fait	non signalé	6 % (Ac non faits)	ACAN 8 %
Liutu, 1998 [6]	107	U physique	Non	dents 7,4 % sinus 1,8 % angine 5,6 %	38,3 % (sérologie)	o	non fait	non signalé	1,8 % hypothyroïdie (Ac non faits)	maladie cœliaque 1,8 % diabète type 1 1,8 % o
Pigatto, 2000 [7]	348	U physique	Non	dents 3,4 % sinus 1,7 % urines 0,5 %	62,4 % (sérologie)	6,3 % giardia 3,7 % ascaris 2,2 % taenia 0,2 %	0,5 % (sérologie HCV)	0,5 % 1 LMNH 1 K. estomac	2,8 % hypothyroïdie 1,1 % hyperthyroïdie 1,7 %	o
Khadir, 2001 [8]	281	non signalé	Non	angine 1 %	non fait	26,70 %	1,4 % (3 HBV 1 HCV) sinus 0,7 %	non fait	non signalé	4,9 % vascularite

Une seule publication rapporte une lecture critique d'une bibliographie non exhaustive [48]. Dans cet article, Grattan *et al.* n'exposent pas toutes les méthodes mais fournissent une analyse critique des références utilisées en rapportant la force de la preuve apportée par les travaux retenus dans leur analyse. Seules quelques causes sont discutées (infections dentaires, pathologie thyroïdienne auto-immune, cancer). L'association entre UC et infection dentaire repose sur un niveau de preuves de niveau III (opinion d'autorité, basée sur l'expérience clinique, ou des études descriptives, ou sur le rapport de comités d'experts). Les références ne sont pas citées. L'association UC et pathologie thyroïdienne auto-immune repose sur un niveau de preuve de niveau IIi (étude de cohorte ou cas-témoins de bonne qualité méthodologique) (un seul travail rapporté). L'absence d'association entre UC et cancer repose également sur une étude de niveau IIIi.

A partir de ces données, pour les trois causes prises en compte, les auteurs recommandent de ne réaliser qu'un bilan de la fonction thyroïdienne et la recherche d'auto-anticorps thyroïdiens de façon systématique devant une UC.

Séries de cas

Les travaux destinés à étudier la prévalence des différentes causes des UC sont des études de séries. Dans celles-ci, seule la prévalence de la positivité des différents tests diagnostiques utilisées est rapportée. Il n'y a jamais de comparaison avec un groupe contrôle, ce qui n'autorise pas à établir un lien de causalité. De plus, les méthodes diagnostiques ne sont pas homogènes (sérologies de parasitoses, d'*Helicobacter pylori*, auto-anticorps, recherche de maladie thyroïdienne...) et ne

sont pas toujours rapportées. Malgré l'insuffisance méthodologique de ce type de travail, et compte-tenu de la pauvreté de la littérature, nous avons choisi d'en rapporter les résultats.

Avec ces limites, 5 séries ont été retenues. Les résultats sont regroupés dans le *tableau IV*.

Jacobson *et al.* [3] ont inclus de façon prospective 125 patients. Pour tous, le même bilan clinique et paraclinique a été fait, comprenant : NFS, VS, examen cyto bactériologique des urines, ACAN, facteurs rhumatoïdes, fractions C3 et C4 du complément, cryoglobuline, examen parasitologique des selles, radiographies des dents et des sinus. Il existe une anomalie au moins de l'un de ces examens chez 26 patients (20,8 p. 100). Tous les patients ayant une infection dentaire (16 p. 100) ou sinusienne (17 p. 100) ont été traités et ont eu une rémission de l'UC. La durée de suivi, les modalités de traitement, les autres traitements associés ne sont pas précisés. Aucune infection parasitaire intestinale n'est mise en évidence. Un patient a un lupus.

Juhlin [50] ne précise pas quel bilan systématique a été fait. 330 patients ont été inclus de façon prospective. La recherche d'une infection dentaire, sinusienne ou urinaire n'a été faite qu'en présence d'une suspicion clinique. Les anticorps anti-thyroïdiens n'ont pas été recherchés. Enfin, il n'y a pas de précision sur le diagnostic de maladie auto-immune, seule la prévalence des ACAN étant rapportée.

Liutu *et al.* [4] ont réalisé des examens systématiques chez 107 patients inclus de façon prospective : NFS, VS, IgG et IgA antigliadine, ACAN, facteurs rhumatoïdes, TSH, radiographies dentaires et des sinus, sérologie *Helicobacter pylori* (IgG). Les prévalences obtenues ne sont pas comparées à un

Tableau V. – Etude de Kozel *et al.*

Examens paracliniques : recherche étendue systématique			
Biologie	Infection	Maladie auto-immune	Allergie
— NFS VS	— hépatite B	— complément	— RAST allergènes inhalés et alimentaires
— bilan hépatique	— TPHA	— immuns complexes	— IgE
— créatininémie	— antistreptolysines	— ACAN, anti-ADN	
— glycémie	— ECBU	— facteurs rhumatoïdes	
— protidémie	— coproculture	— cryoglobuline	
	— examen parasitologique des selles	— biopsie cutanée	
	— prélèvement de gorge		
	— prélèvement vaginal		
	— radios sinus, cliché pulmonaire		
	— panoramique dentaire		

groupe contrôle mais à la fréquence attendue dans la population générale finlandaise.

Pigatto et Valsecchi [5] ont inclus 348 patients de façon prospective, chez lesquels un bilan paraclinique systématique a été fait. La recherche d'un foyer infectieux (radiographies des dents et des sinus, examen cytotabériologique des urines, sérologie salmonellose et toxoplasmose, prélèvement bactériologique et mycologique vaginal) n'a été faite qu'en présence de signes d'orientation clinique ou biologique (syndrome inflammatoire). La recherche d'une maladie auto-immune (dosage du complément, ACAN, facteurs rhumatoïdes, cryoglobuline, biopsie cutanée) n'a été réalisée qu'en présence de fièvre, d'arthralgies ou d'un syndrome inflammatoire. Sur les 20 infections diagnostiquées et traitées (12 infections dentaires, 6 infections sinusiennes, 2 infections urinaires), seuls 5 patients ont eu une rémission de l'UC. La durée de suivi n'est pas précisée. Sur les 22 infections parasitaires, toutes associées à une hyperéosinophilie, et traitées, seuls 5 patients ont eu une rémission de l'UC. La recherche d'anticorps anti-thyroïdiens (anti-thyroperoxydase, anti-thyroglobuline) n'a pas été faite. La sérologie pour *Helicobacter pylori* n'a été faite que chez 125 patients, positive dans 62,4 p. 100.

Khadir *et al.* [6] ont réalisé une étude rétrospective sur 281 UC. Le bilan initial ne comprenait de façon systématique que NFS, VS, bilan hépatique, ionogramme sanguin, examen parasitologique des selles, radiographie des poumons. En fonction de l'orientation initiale étaient réalisés les sérologies des hépatites virales B et C, un dosage de la TSH, une recherche de cryoglobuline, un dosage du complément, des ACAN, une biopsie cutanée. La grande fréquence d'infection parasitaire (26 p. 100) n'est trouvée dans aucun autre travail, et doit tenir compte de l'origine géographique des patients, cette étude ayant été faite au Maroc.

Intérêt d'un bilan étiologique systématique

Kozel *et al.* en 1998 ont mené un travail prospectif de suivi de cohorte afin d'évaluer l'efficacité en terme de diagnostic de deux stratégies différentes [51]. L'une est basée sur un interrogatoire rigoureux, aidé d'examens paracliniques réali-

sés uniquement s'il existe une orientation. L'autre est basée sur le même interrogatoire et un screening paraclinique étendu d'emblée. Deux cent vingt patients ont été inclus de façon prospective. Lors d'une première visite, après un interrogatoire détaillé et deux examens complémentaires (NFS et VS), un premier diagnostic est posé par un praticien dermatologue et parallèlement par un comité d'experts. Le screening complet (tableau V) est fait en même temps mais les résultats en sont gardés secrets. Après 4 à 6 mois, les résultats sont dévoilés, et un second diagnostic par le praticien et le comité d'experts est porté à la lumière de ces résultats. Le diagnostic final est porté par le comité d'experts après un suivi d'un an.

Le critère de jugement est la comparaison du nombre de bons diagnostics établis par la stratégie orientée uniquement par l'interrogatoire comparé au diagnostic final. La correspondance finale est de 87 p. 100. Seuls 20 diagnostics ont été ignorés du fait de la stratégie minimaliste : 9 causes médicamenteuses, 6 causes alimentaires, 1 infection parasitaire, 4 urticaires à la pression. Aucun diagnostic de maladie sévère n'a été retardé.

Cette étude répond à la question initiale : pour l'auteur, le recours à un bilan paraclinique extensif systématique ne se justifie pas pour la prise en charge des malades atteints d'UC.

Références

1. Ghosh S, Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Role of gastrointestinal parasites in urticaria. *Ind J Dermatol Venerol Leprol* 1993;59:117-9.
2. De Gentile L, Grandière-Perez L, Chabasse D. Urticaire et parasites. *Allergy Immunol* 1999;31:288-91.
3. Jacobson MKW, Branch LB, Nelson HS. Laboratory tests in chronic urticaria. *JAMA* 1980;243:1644-6.
4. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998;37:515-9.
5. Pigatto D, Valsecchi RH. Clinical and laboratory evaluations in 348 chronic urticaria patients. *Ann Ital Dermatologia* 2000;54:13-8.
6. Khadir K, El Ouazzani T, Lakhdar H. Les urticaires chroniques. A propos de 281 cas. *Nouv Dermatol* 2001;20:24-6.
7. Oteifa NM, Moustafa MA, Elgozamy BMR. Toxocariasis as a possible cause of allergic diseases in children. *J Egypt Soc Parasitol* 1998;28:365-72.

8. Wolfrom E, Chène G, Boisseau H, Beylot C, Géniaux M, Taïeb A. Chronic urticaria and *Toxocara canis*. *Lancet* 1995;345:196.
9. Wolfrom E, Chène G, Lejoly-Boisseau H, Beylot C, Géniaux M, Taïeb A. Urticaire chronique et *Toxocara canis*. Etude cas-témoins. *Ann Dermatol Venerol* 1996;123:240-6.
10. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:195-8.
11. Smith R, Caul EO, Burton JL. Urticaria and hepatitis C. *Br J Dermatol* 1997;136:968-81.
12. Doutre MS, Beylot-Barry M, Beylot C. Urticaria and hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 1998;138:188-203.
13. Zauli D, Deleonardi G, Grassi A, Bortolotti R, Lari F, Ballardini G et al. Chronic urticaria. *Arch Dermatol* 2001;137:504.
14. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F, Grosshans E. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection. *Arch Dermatol* 1999;135:1335-9.
15. Friedman D, Picard-Dahan C, Grossin M, Belaïch S. Chronic urticaria revealing an HIV infection. *Eur J Dermatol* 1995;5:40-1.
16. Goga D, Vaillant L, Pandraud L, Mateu J, Ballon G, Beutter P. The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1988;89:273-5.
17. Sonoda T, Anan T, Ono K, Yanagisawa S. Chronic urticaria associated with dental infection. *Br J Dermatol* 2001;145:505-26.
18. Radenhausen M, Schulzke JD, Geilen CC, Mansmann U, Treudler R, Bojarski C et al. Frequent presence of *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria. *Acta Dermatol Venerol* 2000;80:48-79.
19. Burova EP, Mallet A, Greaves MW. Is *Helicobacter pylori* a cause of chronic urticaria? *Br J Dermatol* 1998;139 (suppl 51) :42.
20. Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia-Diez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:446-52.
21. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venerol* 1998;78:440-2.
22. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:685-6.
23. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:288-94.
24. Liutu M, Kalimo K, Leino R. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori* infection. *J Dermatol Treat* 1998;9:31-3.
25. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Digest Dis Sci* 1998;43:1226-9.
26. Ozkaya-Bayazit E, Demir K, Özgüroğlu E, Kaymakoglu S, Ozarmagan G. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:1165-6.
27. Schrutka-Koelbl C, Wasilewicz-Stephani G, Gschwantler M, Soeltz-Szoets J, Weiss W. Has eradication therapy an effect in *Helicobacter*-positive patients with chronic urticaria? *Am J Gastroenterol* 1998;93:2632-3.
28. Girardin P, Barthaux C, Drobacheff C, Vigan M, Adessi B, Salard D et al. Infection à *Helicobacter pylori* et urticaire chronique : à propos d'une étude prospective de 118 patients. *Nouv Dermatol* 2001;20:200.
29. Höök-Nikanne J, Varjonen E, Harvima RJ, Kosunen TU. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic urticaria? *Acta Derm Venerol* 2000;80:425-6.
30. Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gür G, Caliskaner Z et al. Impact of *Helicobacter pylori* and *Giardia lamblia* infections on chronic urticaria. *Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:94-7.
31. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria : natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:60-3.
32. Wustlich S, Brehler R, Luger TA, Pohle T, Domschke W, Foerster EC. *Helicobacter pylori* as a possible bacterial focus of chronic urticaria. *Dermatology* 1999;198:130-2.
33. Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morvan C, Lambert D. Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune. *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:413-6.
34. Turkas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997;36:187-90.
35. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119:636-40.
36. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
37. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy and Asthma Proc* 2001;22:93-5.
38. Lanigan SW, Short P, Moul P. The association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:335-8.
39. Rumbly JS, Katz JL, Schock. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:901-5.
40. Passeron T, Bahadoran P, Pugliese P, Lacour JP, Ortonne JP. Lack of hypocomplementemia in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 2000;136:558-9.
41. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:16-20.
42. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990;123:453-6.
43. McWhorter WP. Allergy and risk of cancer. *Cancer* 1988;62:451-5.
44. Grattan CEH, Sabroo RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
45. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-72.
46. Leznoff A. Chronic urticaria. *Can Fam Physician* 1998;44:2170-6.
47. Sharma JK, Miller R. Chronic urticaria: review of the literature. *J Cut Med Surg* 1999;3:221-8.
48. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001;144:708-14.
49. Bindslev-Jensen C, Finzi A, Greaves M, Caramasa J, Ortonne JP, Schöpp E et al. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000;14:175-80.
50. Juhlin. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369-81.
51. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80.