



ISSN 0248-8663

Juln 2010  
Vol. 31 – Suppl. 1 – p. S1–S204

# la revue de médecine interne

61<sup>e</sup> CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ NATIONALE  
FRANÇAISE DE MÉDECINE INTERNE  
Reims, 10–12 juin 2010



ÉDITORIAL  
Un congrès plein d'attentes  
*J.-L. Pennefort* ..... S1

**SYNDROME DE GOUGEROT SJÖGREN**  
Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren  
*X. Mariette* ..... S2

Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren  
*B. Crestani* ..... S7

Les manifestations neurologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren  
*S. Delalande, J. De Seze, D. Ferrity et P. Vermersch* ..... S8

Approche thérapeutique du syndrome de Gougerot-Sjögren  
*A. Sarret* ..... S16

**URTICAIRE ET ANGIO-ŒDÈME**  
Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques  
*A. Nosbaum, F. Auger, J.-F. Nicolas et F. Bérard* ..... S18

Les urticaires systémiques  
*E. Collet* ..... S23

Les angioedèmes héréditaires  
*L. Bouillet* ..... S29

Les angioedèmes bradykininiques acquis  
*O. Fain* ..... S32

**ABSTRACTS** ..... S35

**INDEX** ..... S194

08802


This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



## Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques

### *Pathophysiology of urticaria and therapeutic approaches*

A. Nosbaum<sup>a,\*</sup>, F. Augey<sup>a</sup>, J.-F. Nicolas<sup>a,b</sup>, F. Bérard<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Service d'allergologie et d'immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite, France

<sup>b</sup> Unité Inserm 851, IFR 128 biosciences Lyon-Gerland, 21, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

#### INFO ARTICLE

##### Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 24 avril 2010

##### Mots clés :

Urticaire  
 Physiopathologie  
 Traitement  
 Mastocyte  
 Hypersensibilité

##### Keywords:

Urticaria  
 Pathophysiology  
 Treatment  
 Mastocyte  
 Hypersensitivity

### 1. Introduction

L'urticaire (nom féminin dérivé d'*urtica* ou ortie) est un syndrome cutanéomuqueux inflammatoire très fréquent, puisque 12 à 20% de la population présente au moins un épisode d'urticaire au cours de son existence. Il s'agit d'une éruption papuleuse, érythémateuse, prurigineuse et fugace (moins de 24 heures d'évolution pour chaque lésion). L'urticaire peut être superficielle (œdème dermique) ou profonde (angio-œdème ou œdème du tissu sous-cutané) et disparaît sans laisser de cicatrice ni de pigmentation résiduelle. Toute éruption qui ne rentre pas dans cette définition est dite « urticariforme » mais ce n'est pas a priori de l'urticaire.

La cellule clé de l'urticaire est le mastocyte ; son rôle physiologique est d'établir une première ligne de défense sous-épithéliale contre les microorganismes pathogènes et les parasites pénétrant par cette voie. L'activation des mastocytes cutanés a schématiquement trois conséquences (Fig. 1) : la dégranulation brutale avec

relargage de médiateurs préformés dont l'histamine, la synthèse secondaire de leucotriènes et de prostaglandines et enfin la synthèse de cytokines et de chimiokines responsables de la phase tardive clinique. L'ensemble de ces mécanismes active rapidement les vaisseaux, sans traduction clinique dans la majorité des cas, avec un effet bénéfique pour l'individu dans l'organisation des défenses locales contre les pathogènes. Dans l'urticaire, l'activation vasculaire est excessive et est à l'origine d'une vasodilatation (érythème) et d'un œdème (papule) cliniquement visibles. Les mécanismes d'activation des mastocytes sont schématiquement séparés en immunologiques et non immunologiques.

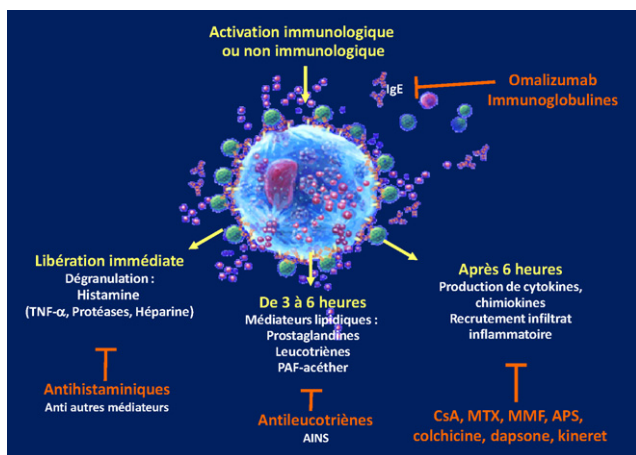
### 2. Mécanismes d'activation du mastocyte

#### 2.1. Voies d'activation immunologique

Les urticaires immunologiques peuvent être définies comme étant la conséquence de l'activation impliquant des effecteurs de l'immunité adaptative : les anticorps ou les lymphocytes T (LT). Ainsi une urticaire peut être une manifestation d'hypersensibilité (HS) allergique de type I, médiée par les IgE, de type II (IgG), de

\* Auteur correspondant.

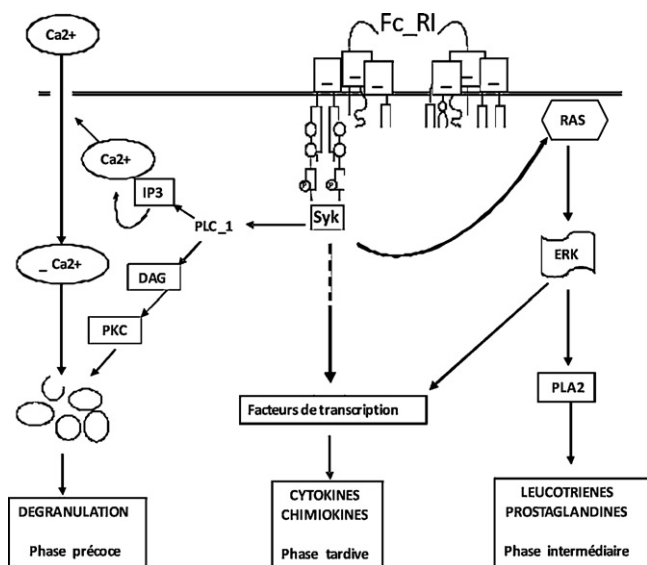
Adresse e-mail : [audrey.nosbaum@chu-lyon.fr](mailto:audrey.nosbaum@chu-lyon.fr) (A. Nosbaum).



**Fig. 1.** Activation mastocytaire dans l'urticaire : les cibles thérapeutiques. (AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CsA : ciclosporine ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofétile ; APS : antipaludéens de synthèse ; TNF : *tumor necrosis factor* ; PAF : *platelet activator factor*).

type III (complexes immuns circulants) ou de type IV (LT CD4 ou CD8). L'activation des mastocytes due aux IgE est connue depuis longtemps. Sur un plan expérimental, cela correspond à la lésion d'urticaire induite par les prick-tests aux pneumallergènes chez les patients atopiques. Ces réactions sont la conséquence de deux phases successives [1] :

- une phase cliniquement muette de sensibilisation. Cette phase conduit à la production d'IgE spécifiques et leur fixation aux récepteurs de forte affinité des IgE (FcεRI) à la surface des mastocytes. Les IgE ont une demi-vie de quelques jours dans le sérum et de plusieurs mois en surface des mastocytes. Cela est la conséquence de la très forte affinité du FcεRI pour l'anticorps d'où un « captage » extrêmement efficace des IgE circulantes par les mastocytes tissulaires au fur et à mesure de leur production ;
- une phase d'expression clinique de cette sensibilisation (Fig. 2). Lors d'un nouveau contact entre le patiente sensibilisé et l'allergène, ce dernier interagit avec plusieurs IgE fixées sur la membrane du mastocyte, induisant le pontage et l'agrégation des récepteurs, avec pour conséquence l'activation des voies de signalisation intracellulaire impliquant des protéines tyrosine



**Fig. 2.** Voies d'activation du mastocyte via le FcεRI d'après Hennino et al. [1].

kinase de la famille Src, syk et lyn. Le FcεRI est un complexe moléculaire constitué de quatre sous-unités : une chaîne α qui lie les IgE, une chaîne β et un dimère de chaînes γ. La signalisation intracellulaire s'effectue par l'intermédiaire des chaînes β et γ. Leur portion intracytoplasmique comporte des résidus tyrosine et leucine représentant un motif *immune recognition receptor tyrosine activation motif* (ITAM), associé à lyn. Ces enzymes permettent la phosphorylation du motif ITAM entraînant la phosphorylation secondaire de la phospholipase γ 1 (PLCγ1) grâce au recrutement de syk. L'activation de la PLCγ1 est à l'origine de l'apparition de messagers constitués de l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) et du diacylglycérol (DAG) responsables respectivement de la mobilisation intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> et de l'activation de la phosphokinase C (PKC).

Si la voie d'activation du mastocyte par le FcεRI est la mieux connue, les urticaires IgE-dépendantes ne représentent en réalité qu'une minorité des urticaires (urticaire de contact, par exemple au latex, certaines urticaires médicamenteuses ou alimentaires). À côté de l'activation due aux IgE, des travaux démontrent la possibilité d'activation mastocytaire via des IgG (récepteur aux IgG/FcγRI), des CIC ou des LT spécifiques d'antigènes.

### 2.1.1. Cas des urticaires par HS type II (IgG)

C'est dans ce cadre qu'il faut probablement intégrer les urticaires auto-immunes. Il a été démontré il y a une quinzaine d'années que l'urticaire chronique était associée à la présence d'anticorps libérant l'histamine, dans 24 à 48% des malades présentant une urticaire chronique [2]. Ces anticorps peuvent être détectés par le test au sérum autologue (TSA) qui déclenche une réaction inflammatoire locale [3]. Il s'agit d'autoanticorps de type IgG1 et IgG3 anti-sous-unité α du récepteur FcεRI et plus rarement d'IgG anti-IgE. Ces autoanticorps sont le plus souvent fonctionnels (pouvoir histaminolibérateur) mais dépendent pour cela de la voie classique du complément (activation des récepteurs aux anaphylatoxines C3a et/ou C5a exprimés à la surface des mastocytes, cf. infra) : le mélange d'IgG anti-FcεRI à des sérums de donneurs déficients en C2 ou C5 est incapable d'activer les basophiles [4,5]. D'autres autoanticorps (anticorps antithyroïde, antinucléaires) sont fréquemment associés chez ces patients [6]. Ces urticaires auto-immunes ne semblent pas différentes des urticaires sans autoanticorps, en termes de durée d'évolution, de gravité et de réponse au traitement.

Enfin, d'autres types d'autoanticorps dirigés contre différentes molécules membranaires des mastocytes pourraient être en cause dans les urticaires chroniques, pourvu que leur liaison à leur ligand soit capable d'induire un signal d'activation cellulaire.

### 2.2. Voies d'activation non spécifiques d'antigène (non immunologiques)

Ces urticaires ne mettent pas en jeu les effecteurs de l'immunité adaptative, mais résultent de la stimulation de récepteurs de l'immunité innée ou « récepteurs de danger ». Le mastocyte possède en effet de nombreux récepteurs membranaires capables d'induire l'activation mastocytaire :

- récepteurs pour certains neuromédiateurs et neuropeptides, ce qui pourrait expliquer les poussées d'urticaire en période de stress chez les patients porteurs d'une urticaire chronique ;
- récepteurs pour les composés du complément, dont les anaphylatoxines C3a et C5a ;
- *Toll-like* récepteurs (TLR) capables de lier des micro-organismes,
- récepteurs de cytokines et de chimiokines. Plusieurs chimiokines sont capables de se lier à leur récepteur membranaire et d'induire la dégranulation mastocytaire, une des plus puissante étant *regu-*

lated on activation normal T-cell excreted and secreted (RANTES), produite en particulier par les LT activés ;

- récepteurs stimulés par le froid ou la chaleur ;
- récemment, il a été montré que les récepteurs *proteinase activated receptors* (PAR), exprimés par le mastocyte, sont activés par la thrombine et le facteur VIIa, indiquant un rôle possible de la voie extrinsèque de la coagulation dans le développement de l'urticaire [7,8] corrélée pour les formes les plus sévères à une augmentation des D-dimères [9].

Enfin, les multiples molécules de signalisation intracellulaire peuvent être la cible directe de plusieurs substances chimiques ou protéines qui, en se liant, sont également capables d'induire une activation mastocytaire. Le prototype de l'urticaire non immunologique est par exemple représenté par la réaction obtenue par prick-test à la codéine, utilisé comme témoin positif des prick-tests aux pneumallergènes. En clinique, la majorité des urticaires médicamenteuses ou alimentaires (fraises, crustacés) sont des réactions non immunologiques, par effet pharmacologique ou toxique direct du médicament ou de l'aliment sur les mastocytes.

### 3. Médiateurs impliqués dans le développement de la lésion d'urticaire

#### 3.1. Phase immédiate : dégranulation

La dégranulation mastocytaire permet le relargage de médiateurs préformés dont l'histamine, responsable en quelques minutes de la vasodilatation et du recrutement de plasma dans le tissu. D'autres molécules sont également libérées immédiatement, comme le TNF- $\alpha$ , la sérotonine, l'héparine, des protéases neutres, des protéoglycannes, directement ou indirectement liées à l'apparition de l'urticaire.

#### 3.2. Phase intermédiaire : synthèse de prostaglandines et de leucotriènes

Deux systèmes enzymatiques, la voie des cyclo-oxygénases (COX1 et COX2, voie des prostaglandines) et celle de la lipo-oxygénase (voie des leucotriènes), participent à la synthèse de leucotriènes et prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, en trois à six heures après l'activation mastocytaire. Le PAF-acéther est également un médiateur néoformé, produit comme l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et libéré lors de l'activation mastocytaire.

Bien que le rôle exact de ces molécules dans le développement de l'urticaire ne semble pas encore établi, les leucotriènes semblent jouer un rôle important dans ce type de réponse inflammatoire mastocytaire, en particulier le leucotriène B4 serait très important dans le recrutement précoce et sélectif des leucocytes au sein du foyer inflammatoire. Les AINS, en inhibant la voie des COX, peuvent ainsi déclencher des accidents urticariens immédiats chez des malades prédisposés, chez qui le métabolisme de l'acide arachidonique va alors être fortement dévié vers la production de leucotriènes. Chez ces malades, le recours aux antileucotriènes peut d'ailleurs permettre d'induire une tolérance aux AINS.

#### 3.3. Phase tardive : synthèse de cytokines et chimiokines

Au-delà de six heures d'activation, le mastocyte produit de nombreuses cytokines et chimiokines, aboutissant au recrutement local de leucocytes depuis le sang (phase tardive de la réponse immédiate). L'interleukine (IL)-1 et le TNF- $\alpha$ , cytokines de la phase aiguë de l'inflammation, sont responsables de l'activation de l'endothélium permettant le recrutement de leucocytes et la production de cytokines par d'autres types cellulaires. D'autres

molécules sont produites (IL-3, -4, -5, -6, -8, -9 et -13, *transforming growth factor- $\beta$* , *granulocyte macrophage-colony-stimulating factor*, *stem cell factor*, *interferon-inducible protein-10*, . . .), permettant le recrutement et l'activation d'éosinophiles, de basophiles et de LT dans les tissus.

L'activation mastocytaire peut aboutir aux trois phénomènes biologiques détaillés ci-dessus ou à une partie d'entre eux seulement. Il est ainsi possible d'induire une production de cytokines par les mastocytes sans que le phénomène de dégranulation n'ait lieu [10], expliquant probablement les différentes expressions cliniques de l'urticaire en fonction de la nature du stimulus.

#### 3.4. Approches thérapeutiques

Au-delà du traitement étiologique de l'urticaire qui est souvent limité, les principales stratégies thérapeutiques se placent, soit en amont, soit en aval de l'activation mastocytaire. En amont, elles visent actuellement à augmenter le seuil d'activation, voire empêcher l'activation mastocytaire. En aval, elles consistent à bloquer les effets de l'histamine ou d'autres médiateurs que l'histamine libérés par le mastocyte [11].

#### 3.5. Identifier et supprimer un éventuel facteur déclenchant

La conférence de consensus française de 2003 et les recommandations européennes de 2009 ont souligné l'importance des mesures symptomatiques dans le traitement de l'urticaire [12,13], mais aussi l'intérêt d'identifier et de supprimer ou traiter un facteur déclenchant s'il est mis en évidence : un médicament, un facteur physique, une infection, un aliment. En cas de rémission de l'urticaire, seul un test de provocation en double insu peut fournir la preuve définitive de l'étiologie suspectée (l'urticaire pouvant aussi disparaître spontanément). Cette attitude n'est cependant pas envisageable dans la plupart des cas (comme en cas d'infection), ce qui souligne la difficulté de faire la preuve définitive quant à la pertinence des causes initiales et des facteurs déclenchants des exacerbations qui peuvent être différents.

#### 3.6. Augmenter le seuil d'activation mastocytaire

##### 3.6.1. Induction de tolérance

L'induction de tolérance, ou désensibilisation, permet d'augmenter progressivement le seuil d'activation des mastocytes et des basophiles, notamment pour les urticaires immunologiques. Elle doit être pratiquée en milieu hospitalier et s'adresse aux patients porteurs d'HS de type I alimentaires ou médicamenteuses, pour lesquels l'éviction complète de l'antigène n'est pas possible (cacahuètes) ou induirait une rupture de traitement avec perte de chance pour le patient (chimiothérapie, antibiothérapie, biothérapie). La réintroduction de l'antigène cible se fait à doses progressivement croissantes, soit pendant une journée pour les médicaments [14] ou pendant quelques semaines pour les aliments [15]. La tolérance induite pour les médicaments est antigène-spécifique, dose-dépendante et surtout n'est que temporaire. In vitro, la désensibilisation rapide aux médicaments induit une déplétion de syk, une protéine tyrosine kinase essentielle dans l'activation mastocytaire et altère spécifiquement les influx intracellulaires de calcium [16]. Il s'agit donc d'un traitement symptomatique pour les HS médicamenteuses car chaque nouvelle cure médicamenteuse doit suivre le même protocole d'augmentation répétée de doses suboptimales d'antigène.

Une tolérance peut également être obtenue pour des urticaires non immunologiques, comme l'urticaire au froid, l'urticaire cholinergique et l'urticaire solaire, où une induction de tolérance par UVA peut être efficace en trois jours [17].



### 3.6.2. Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière sélective aux IgE libres et empêche leur liaison au récepteur FcεRI à la surface des mastocytes. L'anti-IgE provoque une décroissance rapide du taux d'IgE libres (89% à 99% des IgE totales de base), qui induit une diminution de l'expression du FcεRI à la surface des mastocytes et des basophiles [18]. Sous omalizumab, la dose d'allergène nécessaire à positiver un prick-test augmente d'un facteur 100 et est de ce fait utilisé au cours des inductions de tolérance, notamment en cas d'allergie alimentaire sévère [19].

L'omalizumab a surtout montré une excellente efficacité dans le traitement des urticaires auto-immunes, en prévenant la liaison des IgG anti-FcεRI aux récepteurs FcεRI dont l'expression est diminuée, empêchant ainsi l'activation mastocytaire [20].

### 3.6.3. Héparines et inhibiteurs des protéases

Les héparines et les inhibiteurs des protéases permettraient d'empêcher la stimulation des récepteurs PAR à la surface des mastocytes, en inhibant la voie extrinsèque de la coagulation et la fibrinolyse. En effet, l'adjonction d'héparine négative le TSA [21], l'héparine non fractionnée ou la persantine améliorent certaines urticaires chroniques [7,22,23]. Plus récemment, des patients ayant une urticaire chronique sévère avec des D-dimères augmentés ont été traités avec succès par nadroparine (héparine de bas poids moléculaire) et acide tranexamique, un inhibiteur de la plasmine antifibrinolytique [24].

## 3.7. Bloquer les effets des médiateurs libérés par le mastocyte

### 3.7.1. Les antihistaminiques (anti-H1)

Ils agissent non seulement en bloquant l'action de l'histamine sur ses récepteurs H1, mais aussi en inhibant la libération d'histamine par le mastocyte, et, pour les anti-H1 les plus récents, par d'autres effets antiallergiques. La cétirizine possède une action inhibitrice sur le chimiotactisme des éosinophiles, la sécrétion de PAF-acéther, la dégranulation des neutrophiles et la production de certains leucotriènes. La loratadine inhibe l'expression de certaines molécules d'adhésion exprimées sur les cellules de la réponse inflammatoire. Plus récemment, la rupatadine a également montré une action anti-PAF-acéther.

L'utilisation des anti-H1 de « première génération » n'est actuellement plus conseillée, du fait de leurs effets secondaires anticholinergiques, de l'effet sédatif central et des interactions médicamenteuses potentielles. Les anti-H1 de « seconde génération » possèdent de nombreux avantages sur les précédents liés à leur efficacité et à leur meilleure tolérance. Ils n'ont pas d'action anticholinergique et leur action sédatrice est minime. Ils sont préconisés en première ligne de traitement de l'urticaire, leur posologie pouvant être augmentée jusqu'à quatre fois la dose recommandée, notamment pour la levocetirizine, la desloratadine et la rupatadine [13].

### 3.7.2. Les anti-H2

Ils ont un effet très réduit ou nul dans l'urticaire lorsqu'ils sont utilisés seuls. La cimétidine, la ranitidine ou la famotidine peuvent être prescrites dans certaines formes d'urticaire en association avec les anti-H1 dont ils potentialisent l'action.

### 3.7.3. Les antileucotriènes

Le montelukast, commercialisé depuis 1998 pour le traitement de l'asthme, est un antagoniste spécifique des récepteurs des leucotriènes. En bloquant l'action des LTC4, LTD4 et des LTE4, cette molécule a des propriétés anti-inflammatoires qui sont exploitées dans la prise en charge d'urticaires chroniques idiopathiques résistantes, associée aux anti-H1.

### 3.7.4. Alprazolam

L'alprazolam a récemment montré un effet compétitif antagoniste sur les récepteurs muscariniques et les récepteurs H1, associé à un effet non compétitif antagoniste sur les récepteurs H2. Cette benzodiazépine pourrait être utile dans le traitement des urticaires chroniques réfractaires, utilisée à 6 mg par jour en trois prises [25].

### 3.7.5. Les immunosuppresseurs

La ciclosporine, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil ont un effet direct modéré sur la dégranulation mastocytaire, mais agissent sur les phases tardives de l'activation mastocytaire, en limitant la sécrétion de cytokines et de chimiokines et le recrutement de cellules inflammatoires. L'incidence des effets secondaires étant élevée pour ces traitements, ils sont à réserver aux patients porteurs d'une urticaire sévère, résistante aux thérapeutiques conventionnelles.

### 3.7.6. Autres molécules

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine et l'indométacine, la colchicine, la dapsone et les antipaludéens de synthèse ont des actions diverses, notamment en inhibant la formation de prostaglandines et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Les immunoglobulines polyvalentes agissent en amont en se fixant à d'éventuels autoanticorps. Ces molécules peuvent donc être associées aux anti-H1 dans le traitement de l'urticaire mais n'ont qu'un faible intérêt en pratique.

Enfin, les corticoïdes ont la particularité de bloquer la réponse inflammatoire en empêchant la formation des leucotriènes. Ils n'ont donc pas d'effets sur la libération des médiateurs préformés par les mastocytes mais limitent les phases tardives de la réaction inflammatoire. Ils entraînent des perturbations de l'axe surrénalien, ce qui explique probablement en grande partie les phénomènes de rebond, notamment nocturnes observés chez les malades au moment du sevrage. Ils sont donc à éviter dans le traitement de l'urticaire chronique et pourraient de plus favoriser à terme la résistance aux anti-H1 [26].

## Conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt.

## Références

- [1] Hennino A, Berard F, Guillot I, Saad N, Rozieres A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30(1):3–11.
- [2] Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328(22):1599–604.
- [3] Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140(3):446–52.
- [4] Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):492–9.
- [5] Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):169–72.
- [6] Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):218.
- [7] Wang F, Tang H, Xu JH, Kang KF. Activation of the blood coagulation cascade is involved in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(4):972–3 [author reply 3–4].
- [8] Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med* 2009;1.
- [9] Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008;63(2):176–80.
- [10] Zhu FG, Marshall JS. CpG-containing oligodeoxynucleotides induce TNF-alpha and IL-6 production but not degranulation from murine bone marrow-derived mast cells. *J Leukoc Biol* 2001;69(2):253–62.
- [11] Staumont-Salle D, Piette F, Delaporte E. Etiological diagnosis and treatment of chronic urticaria. *Rev Med Interne* 2003;24(1):34–44.

- [12] Consensus conference: management of chronic urticaria. Wednesday 8 January 2003. Institut Pasteur, Paris, France. Recommendations (short version). *Eur J Dermatol* 2003;13(4):385–92.
- [13] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427–43.
- [14] Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):585–606.
- [15] Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):286–91 [91 e1–6].
- [16] Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(6):476–81.
- [17] Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(6):1030–2.
- [18] MacGlashan Jr DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158(3):1438–45.
- [19] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks Jr AW, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348(11):986–93.
- [20] Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):569–73.
- [21] Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A, Amadori A. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):1143–7.
- [22] Chua SL, Gibbs S. Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol* 2005;153(1):216–7.
- [23] Khalaf AT, Liu XM, Sheng WX, Tan JQ, Abdalla AN. Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyrindamole in the treatment of chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(4):487–92.
- [24] Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated D-dimer: A pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 4, 2010;152(4):384–9.
- [25] Duenas-Laita A, Ruiz-Munoz P, Armentia A, Pinacho F, Martin-Armentia B. Successful treatment of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):504–5.
- [26] Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. Impact of corticosteroid withdrawal in chronic urticaria: a prospective study of 17 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135(1):21–5.