

Multiples étiologies de l'angioœdème



Rev Med Suisse 2008; 4: 1030-8

S. Petitpierre
P.-A. Bart
F. Spertini
A. Leimgruber

Drs Stéphanie Petitpierre,
 Pierre-Alexandre Bart
 et Annette Leimgruber
 Pr François Spertini
 Service d'immunologie et d'allergie
 CHUV, 1011 Lausanne
 Stephanie.Petitpierre@chuv.ch
 Annette.Leimgruber@chuv.ch
 Pierre-Alexandre.Bart@chuv.ch
 Francois.Spertini@chuv.ch

The multiple aetiologies of angioedema

Angioedema is a frequent disorder with multiple aetiologies. Angioedemas associated with urticaria are usually caused by histamine release and respond to anti-histamines and adrenalin. They include allergic angioedemas, anaphylactoid reactions (mostly drug-induced, e.g. NSAID), physical angioedemas and recurrent idiopathic angioedema. Bradykinin probably plays a causative role in the pathogenesis of ACE-inhibitor or angiotensin II receptor blocker related angioedemas, as well as in the pathogenesis of the rare hereditary or acquired C1-inhibitor deficiency angioedemas. Urticaria is then typically absent and anti-histamines, as well as adrenalin, are ineffective.

L'angioœdème est une affection fréquente, dont les étiologies sont multiples. Les angioœdèmes habituellement associés à une urticaire sont en géneral dus à une libération d'histamine et répondent en principe aux antihistaminiques et à l'adrénaline. Il s'agit des angioœdèmes d'origine allergique, des réactions anaphylactoïdes, souvent d'origine médicamenteuse (AINS), des angioœdèmes physiques et de l'angioœdème récurrent idiopathique. La bradykinine joue certainement un rôle dans la génése des angioœdèmes associés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et rarement aux antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, ainsi que dans celle des rares angioœdèmes héréditaires ou liés à un déficit acquis en C1-inhibiteur. L'urticaire est alors absente et les antihistaminiques ainsi que l'adrénaline sont inefficaces.

INTRODUCTION

L'angioœdème est une affection dont les étiologies sont multiples. Il s'agit d'une tuméfaction transitoire, mal délimitée, située au niveau des tissus profonds du derme, des tissus sous-cutanés, ou des muqueuses. C'est le résultat d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Si l'angioœdème est localisé préférentiellement dans les endroits où la peau est plus lâche, tels que le visage ou les parties génitales, il touche également fréquemment les régions palmo-plantaires et peut apparaître n'importe où sur le corps. Une

atteinte du tube digestif peut occasionner des douleurs épigastriques ou abdominales et parfois des diarréhées. L'atteinte la plus dangereuse, potentiellement mortelle, est la localisation laryngée. L'angioœdème peut survenir seul mais peut également être associé à une urticaire ou à d'autres manifestations de l'anaphylaxie. L'urticaire, qui résulte du même mécanisme, diffère de l'angioœdème par sa localisation dans les couches superficielles du derme. Cliniquement, il s'agit d'une plaque ou d'une papule érythémateuse prurigineuse bien délimitée et qui se caractérise par son aspect migrant.

L'angioœdème est la conséquence de la libération de médiateurs inflammatoires qui provoquent une augmentation de la perméabilité des capillaires et des veinules. Cette perte de l'intégrité vasculaire permet aux liquides d'infiltrer les tissus. Par opposition, l'œdème associé à une pathologie cardiaque, rénale ou hépatique est habituellement dû à une modification des forces décrites dans l'équation de Starling, c'est-à-dire à une augmentation de la pression intracapillaire ou à une diminution de la pression oncotique plasmatique, sans altération de la paroi des vaisseaux.

Les angioœdèmes peuvent être divisés en deux catégories selon leur étiologie : les angioœdèmes liés aux substances libérées par la dégranulation des mastocytes et les angioœdèmes causés par la bradykinine principalement.¹ Les angioœdèmes résultant de la dégranulation mastocytaire sont typiquement associés à une urticaire. Ce sont les angioœdèmes dont l'origine est avant tout allergique ou anaphylactoïde et probablement une grande partie des angioœdèmes



récurrents idiopathiques. Les angioedèmes dont la bradykinine est le principal médiateur ne sont pas associés à une urticaire. Ce sont les angioedèmes liés à la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les angioedèmes héréditaires avec ou sans déficit en C1-inhibiteur (C1-INH) et le déficit acquis en C1-INH (tableau 1).

ANGIOEDÈME D'ORIGINE ALLERGIQUE MÉDIÉ PAR LES IGE

L'angioedème et l'urticaire sont les manifestations les plus fréquentes de l'anaphylaxie. Les symptômes apparaissent habituellement dans les 5 à 30 minutes si l'allergène a été administré par voie intraveineuse et dans les deux heures si l'allergène a été ingéré, mais le délai peut être plus long. L'angioedème d'origine allergique peut survenir seul mais, comme déjà mentionné, il est très souvent accompagné d'une urticaire et parfois d'autres symptômes de l'anaphylaxie, tels qu'un asthme ou un état de choc.²

Par définition, les réactions anaphylactiques sont médiées par les IgE. Ces réactions surviennent après une première phase de sensibilisation. La réexposition à l'allergène permet la fixation des immunoglobulines E (IgE) spécifiques, couplées à l'allergène, au récepteur FcεR1 des mastocytes. Ceci provoque une dégranulation massive des mastocytes qui libèrent des médiateurs de l'inflammation, dont font partie l'histamine et la tryptase. L'œdème est alors le résultat de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire induites par ces substances libérées.

Les causes identifiables les plus fréquentes de l'anaphylaxie sont les médicaments (notamment les antibiotiques de la famille des bêta-lactames, les médicaments antitumoraux), les piqûres d'insectes, les aliments (fruits de mer, poisson, cacahuètes, noix, par exemple), le latex et l'exercice physique. L'anamnèse est alors cruciale lors de la recherche de la cause. Toutefois, l'allergène responsable n'est souvent pas identifié lors d'un premier épisode malgré un bilan allergologique complet. Les allergies alimentaires représentent probablement 20% des urticaires ou angioedèmes aigus; par contre, les urticaires et les angioedèmes chroniques sont rarement d'origine alimentaire.

Le diagnostic de réaction anaphylactique est évoqué par l'anamnèse et la clinique. Il peut être confirmé par une élévation de la tryptase, à condition que ce dosage soit

effectué dans les six heures qui suivent la réaction, mais n'est en aucun cas exclu si celle-ci est normale.

L'angioedème d'origine allergique répond aux antihistaminiques. Le traitement de la phase aiguë comprend donc des antihistaminiques, administrés seuls si l'angioedème est uniquement cutané et ne touche pas les voies aériennes. En cas d'atteinte laryngée, l'administration d'adrénaline est indispensable, de même que celle de corticostéroïdes. Ces derniers servent à prévenir la phase tardive qui suit souvent la réaction immédiate des réactions anaphylactiques. En cas d'atteinte laryngée, il s'agira alors de proposer au patient un traitement de secours qu'il devra avoir sur lui en réserve en cas de récurrence, et qui comprend un antihistaminique d'action rapide, par exemple l'acrivatine (Semprex), un stylo auto-injecteur d'adrénaline et de la prednisone.

ANGIOEDÈME SUR INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSE

L'angioedème est une des manifestations de l'intolérance aux AINS. Alors que les symptômes respiratoires (asthme, rhinite obstructive et parfois larmoiement) apparaissent souvent une demi-heure à deux heures après la prise d'AINS, les manifestations cutanées (urticaire, angioedème) débutent en général plus tardivement, soit 4 à 24 heures après la prise d'AINS. L'angioedème est toutefois plus souvent associé à des symptômes respiratoires que l'urticaire.³

Le mécanisme est lié aux propriétés pharmacologiques de ces médicaments qui induisent l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX). Cette inhibition a pour conséquence une diminution de la formation de prostaglandines et une libération accrue de leucotriènes pro-inflammatoires à partir de l'acide arachidonique issu des phospholipides des membranes cellulaires. Ce sont les AINS non sélectifs ou semi-sélectifs avec effet anti-COX-1 et anti-COX-2 qui provoquent ces réactions, alors que les AINS sélectifs, qui inhibent uniquement l'enzyme COX-2 ne sont que très rarement en cause.

Ainsi, après une réaction d'angioedème due à un AINS, tous sont à proscrire, hormis ceux qui sont sélectifs (comme le célécoxib, par exemple), et qu'on prescrit, par prudence, après un test de provocation.

Certains médicaments, dits «histamino-libérateurs», tels que les opiacés ou les produits de contraste iodés, peuvent provoquer des angioedèmes en activant les mastocytes de façon non spécifique, c'est-à-dire sans médiation par les IgE. Il s'agit alors de réactions anaphylactoïdes cli-

Tableau 1. Classification des angioedèmes selon leur étiologie

Urticaire souvent associée		Pas d'urticaire
Angioedèmes liés surtout à une dégranulation mastocytaire	Angioedèmes causés par les leucotriènes	Angioedèmes causés par la bradykinine
<ul style="list-style-type: none"> • Réactions allergiques médiées par les IgE • Réactions anaphylactoïdes • Angioedèmes récurrents idiopathiques • Angioedèmes physiques (pression, froid) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance à l'aspirine et aux autres AINS non ou semi-sélectifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Angioedème héréditaire sur déficit en C1-INH (types I et II) • Angioedème héréditaire sans déficit en C1-INH (type III) • Angioedème sur déficit acquis en C1-INH • Angioedème sur IECA ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II



niquement semblables aux réactions anaphylactiques et dont la prise en charge est identique.

ANGIÈDÈMES PHYSIQUES

L'urticaire et l'angioedème peuvent également être provoqués par des stimuli physiques tels que des changements de température ou de pression.⁴ Les urticaires ou angioedèmes physiques suivants ont été décrits : le dermatographisme, l'urticaire à la pression, l'angioedème vibratoire, l'urticaire cholinergique, l'urticaire solaire, l'urticaire aquagénique, l'urticaire au froid et l'anaphylaxie à l'effort. L'angioedème peut être associé à l'urticaire en particulier dans l'urticaire au froid, l'urticaire à la pression ou l'anaphylaxie à l'effort.

Urticaire au froid

Elle est caractérisée par la survenue rapide d'un prurit, d'un érythème ou d'une tuméfaction après l'exposition à un stimulus froid. L'urticaire au froid peut être associée à une maladie sous-jacente, (par exemple une cryoglobulinémie) et de rares cas familiaux ont été décrits. Elle est toutefois le plus souvent idiopathique.

Cliniquement, la tuméfaction est limitée à l'endroit du corps qui était en contact avec un objet froid (main par exemple) ou un aliment glacé (tuméfaction des lèvres). Le mécanisme pathogénique n'est pas élucidé, bien que l'histamine et possiblement les IgE semblent jouer un rôle.⁴ Le diagnostic se fait par le «test du glaçon» qui consiste en l'application d'un cube de glace sur l'avant-bras pendant quatre minutes, ce qui provoque un prurit deux minutes plus tard, et une plaque urticarienne dans les dix minutes. Les antihistaminiques sont en général efficaces.

Anaphylaxie à l'effort

Elle se présente le plus souvent par une urticaire, un angioedème ou une hypotension. Elle touche fréquemment des patients connus pour une atopie. Dans certains cas, l'exercice physique seul n'est pas un stimulus suffisant. Les symptômes surviennent alors uniquement si les patients ont consommé auparavant certains aliments, le plus souvent des céréales, qui ne provoquent chez ces patients aucun symptôme si leur ingestion n'est pas suivie d'un effort.⁵ Une prévention par des antihistaminiques ne semble pas être très efficace.

Urticaire à la pression

Elle a une présentation hétérogène, car elle peut se présenter sous la forme d'une urticaire chez certains patients et d'un angioedème chez d'autres. On observe en général un délai de quatre à six heures entre l'application de la pression et les symptômes. Ceux-ci apparaissent typiquement lors du port de vêtements serrés, sur la plante des pieds après une longue marche ou sur les fesses après une position assise prolongée. La pathogenèse est peu claire et les antihistaminiques n'ont que peu d'effets.

Angioedème d'origine vibratoire

Il peut être sporadique ou rarement héréditaire. Une présentation typique est celle de l'angioedème des mains

survenant après avoir passé la tondeuse à gazon. Le traitement consiste uniquement en l'éviction des stimuli vibratoires.

ANGIÈDÈME RÉCURRENT IDIOPATHIQUE

Lors d'angioedèmes récidivants, il n'est pas rare qu'aucune étiologie ne puisse être mise en évidence. Il s'agit alors d'un angioedème récurrent idiopathique qui est un diagnostic d'exclusion. Ce diagnostic peut être retenu lorsqu'au minimum trois épisodes sont survenus sur une période de six mois à un an, sans qu'une origine ait pu être identifiée, malgré un bilan initial et des réévaluations périodiques.⁶ Il faut en effet avoir recherché de façon approfondie une autre étiologie, notamment une allergie alimentaire parfois peu évidente, en ne négligeant surtout pas l'anamnèse. L'angioedème récurrent idiopathique est très souvent accompagné d'une urticaire chronique idiopathique concomitante.

La pathogenèse de l'angioedème récurrent idiopathique, avec ou sans urticaire, n'est pas claire. Comme pour l'urticaire chronique, une étiologie auto-immune est évoquée. Celle-ci est suggérée indirectement, entre autres, chez certains patients présentant une urticaire chronique avec ou sans angioedème, par l'efficacité de certains traitements immunosuppresseurs (ciclosporine, notamment), par la mise en évidence d'anticorps de type IgG dirigés contre le récepteur des IgE, ainsi que par l'association avec des thyroïdites auto-immunes en présence d'anticorps antimicrosomaux et antithyroglobuline.^{3,7}

Le traitement est le même pour l'urticaire chronique isolée, l'angioedème associé à une urticaire chronique et l'angioedème seul. L'efficacité des antihistaminiques varie selon les patients. En général, on débute avec un seul antihistaminique, puis, si cela est insuffisant, on en associe plusieurs de classes différentes. Dans les cas les plus sévères et les plus récalcitrants, on peut ajouter un traitement immunosuppresseur, par exemple des corticostéroïdes, du méthotrexate ou de la ciclosporine. Néanmoins, au vu des effets secondaires importants de ces médicaments, il s'agit de bien évaluer le rapport risque/bénéfice. Si le patient a présenté une atteinte concomitante des voies respiratoires, un traitement de secours avec auto-injecteur d'adrénaline doit être prescrit.

ANGIÈDÈME ASSOCIÉ AUX INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE ET AUX ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE II

L'angioedème associé aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est un effet secondaire rare de ces médicaments, mais potentiellement léthal. Il touche 0,1 à 0,7% des patients traités par IECA. Les réactions vont d'une tuméfaction plus ou moins importante de la langue, des lèvres, d'autres parties de la face, des mains, des pieds ou rarement des intestins, à une atteinte sévère des voies aériennes mettant la vie en danger. Prurit et urticaire sont typiquement absents. La moitié des cas d'angioedème associé aux IECA survient pendant la première



semaine de traitement, et leur incidence est estimée comme étant neuf fois plus élevée pendant le premier mois de traitement que par la suite.⁸ Toutefois, jusqu'à 27% des cas se présentent plus de six mois, voire des années, après l'initiation d'un traitement par IECA.⁹ Les IECA sont par ailleurs contre-indiqués chez tous les patients qui ont déjà présenté un angioedème, quelle qu'en soit l'origine.

Le médiateur de l'angioedème associé aux IECA est très probablement la bradykinine dont le catabolisme est inhibé par la prise d'IECA. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (vasoconstricteur qui augmente la tension artérielle) et dégrade la bradykinine (vasodilatateur qui s'oppose aux effets de l'angiotensine II). L'inhibition de cette enzyme par les IECA diminue donc le catabolisme de la bradykinine. L'angioedème secondaire aux IECA étant un effet de classe, tous les IECA sont formellement contre-indiqués chez ces patients.

De plus, les patients sous IECA qui reçoivent un traitement de rétéplase (ou *tissue plasminogen activator*, tPA, activateur tissulaire du plasminogène) pour un accident vasculaire cérébral aigu d'origine ischémique, ont un risque augmenté de présenter un angioedème de la sphère orale, localisé du côté opposé à l'hémisphère ischémique. Selon une étude prospective, sur 176 patients traités par tPA, neuf (5,1%) ont présenté un angioedème oro-lingual et, parmi eux, sept étaient sous IECA.¹⁰ Le tPA hydrolyse le plasminogène en plasmine, qui induit la formation de bradykinine à partir du kininogène de haut poids moléculaire. Cette augmentation de la bradykinine s'ajoute alors à celle provoquée par les IECA. La localisation hémi-orolinguale de ces angioedèmes s'explique probablement par des changements localisés du contrôle assuré par le système nerveux autonome.

Etant donné que les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II n'interfèrent pas avec la dégradation de la bradykinine, on ne s'attendrait pas à retrouver cet effet secondaire. Toutefois, une étude a montré que ces médicaments peuvent également provoquer une augmentation des taux sanguins de bradykinine,¹¹ et un certain nombre de cas d'angioedème sous antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ont été rapportés.¹² L'incidence semble toutefois plus faible et elle a été estimée entre 0,2 à 0,4%.¹³ Selon une étude rétrospective, portant sur 26 patients qui avaient présenté un angioedème sous IECA, deux, soit 8%, ont également présenté un angioedème sous antagonistes du récepteur de l'angiotensine II qui a disparu après l'arrêt de ce traitement.¹⁴ Ces observations suggèrent donc qu'en évaluant le rapport risque/bénéfice, ces médicaments peuvent être introduits chez les patients ayant présenté un angioedème sous IECA.

ANGIOEDÈME HÉRÉDITAIRE PAR DÉFICIT EN C1-INHIBITEUR (TYPES I ET II)

L'angioedème héréditaire par déficit en C1-INH est une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante. Dans 20% des cas il s'agit d'une mutation de novo.¹⁵ Plus de 100 mutations du gène codant pour le C1-INH, situé sur le chromosome 11, ont été observées dans diffé-

rentes familles. La prévalence est d'environ 1 : 50 000 et il n'y a pas de différence selon le sexe ou la race.

Deux formes d'angioedème héréditaire ont été définies. Le *type I*, qui comprend environ 85% des cas, est caractérisé par une diminution de la concentration sérique d'un C1-INH dont la fonction est normale et le *type II* par une concentration sérique normale, voire élevée, d'un C1-INH anormal non fonctionnel. Ces deux types aboutissent à un déficit de la fonction du C1-INH, et les conséquences sont identiques.

La *pathogenèse* est liée à la fonction du C1-INH. Ce dernier est impliqué dans la régulation de la perméabilité vasculaire et la modulation de l'inflammation. Il constitue la principale protéine bloquant l'activation de la voie classique du complément par l'inactivation des protéines C1s et C1r qui, avec le C1q, forment le premier composant de cette voie. Il est également le régulateur majeur du système de contact ou système générateur de kinines, par l'inactivation du facteur XIIa et de la kallikréine plasmatique. Il inhibe aussi certaines protéases des systèmes de coagulation et de fibrinolyse dont le rôle *in vivo* est peu clair (figure 1).

Lors d'une crise d'angioedème, le système du complément et le système de contact sont tous deux activés.¹⁶ On trouve en effet des taux élevés de métabolites du système de contact lors des épisodes d'angioedème et on mesure alors des taux abaissés de C2 et de C4. Néanmoins, même pendant les périodes asymptomatiques, les taux de C2 et de C4 sont pratiquement toujours abaissés, mais dans une moindre mesure.

Le médiateur responsable de l'angioedème n'a pas été clairement identifié. Jusqu'à peu, le rôle du système du complément semblait prépondérant, et un des médiateurs suspectés était une kinine libérée par le C2 activé, la C2 kinine. Plus récemment, des études ont mis en évidence le rôle important de la bradykinine, notamment sur la base d'un modèle murin.¹⁷ L'efficacité des antagonistes du récepteur 2 de la bradykinine dans le traitement des crises d'angioedème, observée lors de certaines études pilotes, semble confirmer l'importance de la bradykinine.^{18,19} Les enzymes des cascades du complément et de la coagulation restent probablement impliquées, mais ne jouent certainement pas le rôle principal dans la genèse des symptômes.

La *clinique* de l'angioedème héréditaire est caractérisée par des tuméfactions récurrentes. Les atteintes les plus fréquentes sont la peau, notamment au niveau des extrémités, et le tube digestif. Les tuméfactions de la paroi intestinale peuvent provoquer des douleurs abdominales importantes, qui amènent même parfois les patients à être pris en charge de manière chirurgicale, ce qui peut avoir des conséquences dramatiques (œdème trachéo-laryngé à l'extubation par exemple).²⁰ On observe également des atteintes des organes génitaux, de la face, de la langue, et du larynx, et plus rarement du thorax, des muscles, des articulations, des reins, de l'œsophage ou encore du système nerveux central (céphalées importantes, voire troubles neurologiques).²¹ L'atteinte des voies aériennes est la plus redoutée étant donné qu'elle peut mener à l'asphyxie et au décès.

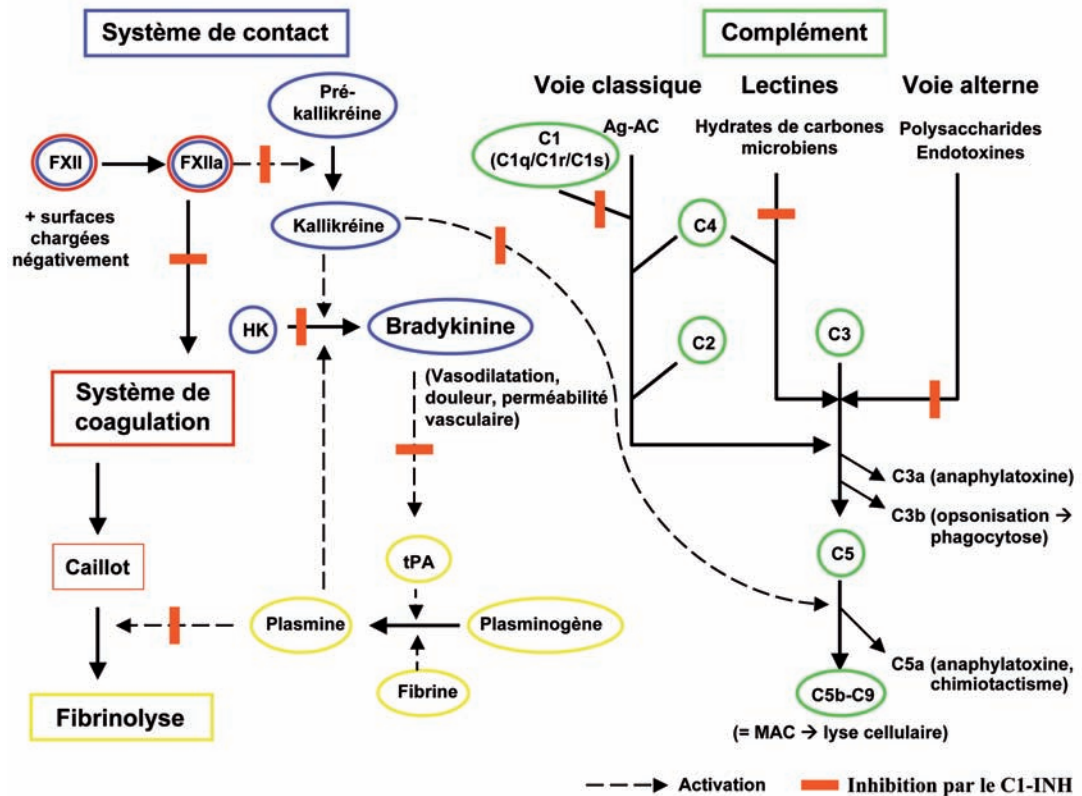


Figure 1. Schéma simplifié des systèmes du complément, de contact et de la coagulation

Les nombreux sites d'action du C1-INH (■) et de substances activatrices (bradykinine, FXIIa, kallikréine, tPA, fibrine, plasmine) sont mis en évidence. HK: high molecular weight kininogen; tPA: tissue plasminogen activator; FXII: facteur XII; MAC: membrane attack complex.

Les patients décrivent souvent un prodrome sous forme de picotements locaux avant l'apparition de la tuméfaction, qui n'est ni douloureuse ni prurigineuse, se développe plus ou moins rapidement et dure en moyenne quatre à cinq jours, bien que la durée soit variable selon les individus. Les premiers symptômes peuvent apparaître à n'importe quelle décennie, mais souvent pendant l'enfance. Ils sont alors modérés et deviennent beaucoup plus sévères dès la puberté. Un angioœdème héréditaire peut toutefois débuter beaucoup plus tard dans la vie; il est parfois révélé par l'introduction d'un IECA ou d'un traitement hormonal substitutif à la ménopause, médicaments qui sont d'ailleurs formellement contre-indiqués. Les crises sont souvent sporadiques, sans cause évidente, mais un certain nombre de facteurs déclenchants sont rapportés: la pression mécanique locale, un traumatisme même léger, un stress émotionnel, les œstrogènes, endogènes ou exogènes, puisqu'ils sont connus pour inhiber la synthèse hépatique du C1-INH, une inflammation ou une infection des muqueuses. Etant donné que les crises sont souvent déclenchées localement, les traitements dentaires sont particulièrement dangereux en raison de la proximité des voies respiratoires.

Le diagnostic est établi par le dosage du taux sérique du facteur C4 du complément et de la concentration sérique du C1-INH.²² Le C4 est toujours abaissé durant les crises d'angioœdème et en période calme, il est rarement normal

(2% des patients). Si le C4 est abaissé mais le C1-INH normal, ce qui est rare, il faut alors tester la fonction du C1-INH afin de rechercher un angioœdème héréditaire de type II (tableau 2). Le prélèvement sanguin et le dosage sont techniquement plus compliqués, raison pour laquelle ce test n'est pas effectué d'emblée.

On distingue le traitement aigu des crises, le traitement chronique à long terme, et la prophylaxie à court terme (avant une intervention dentaire ou chirurgicale, par exemple).¹⁶

Le seul traitement des épisodes aigus dont l'efficacité a été prouvée est l'administration du C1-INH, purifié à partir de plasma humain (en Suisse, Berinert P, remboursé par les caisses-maladie).²³ C'est le seul traitement d'urgence pour les crises sévères, notamment les crises laryngées, abdominales ou cutanées invalidantes. Il permet presque toujours de bloquer la progression de l'œdème en quelques minutes. En Suisse, les patients atteints d'un angioœdème héréditaire sont porteurs d'une carte expliquant leur maladie et possèdent deux flacons de Berinert P à leur domicile. La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile et injectée ou perfusée lentement par voie intraveineuse. Les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces, les corticostéroïdes ont peu d'effets.

Des études sont actuellement en cours concernant de nouveaux médicaments de la crise aiguë, à savoir un anta-



Tableau 2. Bilan biologique des différents composants du complément et du C1-INH dans les angioedèmes héréditaires et acquis

Syndrome	Dosage			
	C1-INH (concentration sérique)	C1-INH (fonction)	C4	C1q
Angioedème héréditaire type I	Diminuée	Diminuée	Diminué	Normal
Angioedème héréditaire type II	Normale ou augmentée	Diminuée	Diminué	Normal
Angioedème héréditaire type III	Normale	Normale	Normal	Normal
Angioedème sur déficit acquis en C1-INH	Normale ou diminuée	Diminuée	Diminué	Diminué ou rarement normal

goniste du récepteur 2 de la bradykinine (icatibant) et un inhibiteur de la kallikréine (DX88), qui comportent l'avantage de pouvoir être administrés par voie sous-cutanée, mais l'inconvénient d'une entrée en action plus tardive.

Une prophylaxie à long terme est en principe indiquée si un patient présente plus d'un épisode sévère par mois, s'il est à l'arrêt de travail plus de cinq jours par mois ou s'il a un antécédent d'atteinte laryngée spontanée ; chaque cas nécessite toutefois une évaluation individuelle. On utilise le danazol (ou le stanazol), pour le traitement chronique. Ces androgènes atténués ont la capacité d'augmenter les taux de C1-INH circulant. Les effets secondaires (virilisation chez la femme, hépatopathie, etc.) sont dose-dépendants, raison pour laquelle on utilise la dose minimale efficace, qui diffère selon les patients. Ils sont contre-indiqués chez l'enfant et surtout pendant la grossesse et l'allaitement. L'acide tranexamique, un agent antifibrinolytique, qui semble moins efficace et qui augmente le risque de thromboses, n'est utilisé qu'en cas de contre-indication aux androgènes atténués, par exemple durant l'enfance.

Un traitement prophylactique doit également être prescrit avant une intervention dentaire ou chirurgicale ainsi qu'avant un accouchement. Celui-ci consiste en Berinert P (deux ampoules une à deux heures avant l'intervention) et ce médicament doit être disponible pendant l'intervention. Avant certains voyages, on prescrit du danazol, dont l'efficacité débute plusieurs jours après son introduction.

Par ailleurs, les IECA et les œstrogènes sont contre-indiqués chez tous les patients avec un déficit en C1-INH.

ANGIOEDÈME HÉRÉDITAIRE SANS DÉFICIT EN C1-INHIBITEUR (TYPE III)

Un troisième type d'angioedème héréditaire, cliniquement semblable aux types I et II, mais qui n'est pas lié à une déficience en C1-INH, a été décrit plus récemment.²⁴ Il

a été nommé angioedème héréditaire de *type III*, angioedème héréditaire dépendant des œstrogènes, ou encore angioedème avec activité normale du C1-INH. Le mode de transmission n'est pas connu mais il est probablement aussi autosomique dominant.²⁵ Dans la plupart des familles décrites, cette maladie touche uniquement les femmes. On observe alors une forte association entre la survenue des symptômes et la prise d'œstrogènes exogènes (contraceptifs oraux ou substitution hormonale) ou la grossesse.²⁵ Toutefois, l'influence des œstrogènes semble être la même dans les trois types.²⁶

Au plan biologique, le C1-INH et le C4 sont naturellement normaux, d'où l'inefficacité du Berinert P. Par contre, les androgènes atténués et l'acide tranexamique semblent avoir une certaine efficacité.²⁷

ANGIOEDÈME SUR DÉFICIT ACQUIS EN C1-INHIBITEUR

Le déficit acquis en C1-INH est un syndrome rare, caractérisé par une consommation du premier composant du complément et une hyperactivation de la voie classique du complément, dont les symptômes sont identiques à ceux des angioedèmes héréditaires. Il était subdivisé en type I et II, le type I étant associé à des maladies lymphoprolifératives et le type II à des autoanticorps anti-C1-INH. Toutefois, la distinction entre ces deux types est de moins en moins claire, étant donné que des autoanticorps ont été mis en évidence chez de nombreux patients avec une maladie lymphoproliférative.^{28,29}

La majorité des patients avec un déficit acquis en C1-INH ont une maladie sous-jacente. On observe en particulier une association avec différents types de syndromes lymphoprolifératifs de la lignée B pouvant aller des MGUS (*monoclonal gammopathy of unknown significance*) aux lymphomes non hodgkiniens.³⁰ Des cas associés au lupus érythémateux systémique ont aussi été décrits.

Chez ces patients, le C1-INH est normal, mais sa consommation est augmentée, probablement par des autoanticorps anti-C1-INH. Par leur fixation, ces autoanticorps déstabilisent le C1-INH, ce qui diminue son activité. Ainsi, on observe une diminution marquée du C1-INH (concentration sérique et fonction), du C4 et presque toujours du C1q (reflet de la consommation du premier composant du complément). Le pronostic dépend de la maladie sous-jacente. Parfois, la guérison de celle-ci amène à la disparition de l'angioedème. Le traitement est le même que pour la forme héréditaire, mais la réponse aux androgènes atténués est naturellement moins bonne, car ces patients n'ont pas un problème de synthèse du C1-INH. Par contre, la réponse aux agents antifibrinolytiques est souvent meilleure. On traite les épisodes aigus avec succès par du Berinert P.

ANGIOEDÈMES ASSOCIÉS À UNE ÉOSINOPHILIE

Un angioedème peut être observé chez environ 15% des patients qui ont un syndrome hyperéosinophilique. Le mécanisme de l'angioedème dans ce syndrome n'est



pas élucidé; il implique peut-être la libération directe de médiateurs vasodilatateurs à partir des éosinophiles ou reflète l'activation des mastocytes par l'intermédiaire de médiateurs dérivés des éosinophiles.

Le *syndrome de Gleich* ou angioedème épisodique avec éosinophilie, syndrome rare décrit en 1984, diffère du syndrome hyperéosinophilique primaire par son pronostic favorable en raison de l'absence d'atteinte d'organes. Il est caractérisé par des épisodes récurrents associant angioedème, urticaire, état fébrile, prise de poids, augmentation polyclonale des IgM sériques, et leucocytose avec une éosinophilie marquée. La rémission est complète entre les crises d'angioedème. La réponse aux corticoïdes, prescrits lors des poussées, est spectaculaire et constitue un argument en faveur du diagnostic.³¹

CONCLUSION

L'angioedème est une affection fréquente, dont les étiologies sont multiples. Les causes les plus répandues sont les réactions allergiques (alimentaires notamment), les intolérances médicamenteuses et les angioedèmes physiques. Dans un nombre important de cas, l'origine reste cependant indéterminée. Parmi les pathologies beaucoup moins fréquentes, on peut citer les différents types d'angioedème sur déficit en C1-INH, pour lesquels la recherche médicale est très active, tant sur le plan fondamental que thérapeutique.

Lorsqu'un patient présente un angioedème, il s'agira dans un premier temps d'évaluer la présence ou non d'une urticaire associée. Sa présence ou celle d'autres symptômes d'anaphylaxie permettra d'exclure un certain nombre de diagnostics dont les angioedèmes héréditaires et les angioedèmes liés aux IECA ou aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'anamnèse est l'élément principal de la démarche diagnostique. Il faudra rechercher une

origine allergique (notamment un aliment ou une piqûre d'hyménoptère) et obtenir une anamnèse médicamenteuse précise en insistant sur une possible prise d'aspirine, d'autres AINS, d'IECA ou éventuellement d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. Les examens complémentaires sont peu productifs. La tryptase, mesurée pendant l'épisode aigu, peut confirmer une réaction allergique si elle est augmentée, mais ne l'exclut pas si elle est normale. Une recherche de déficit en C1-INH sera effectuée surtout en cas d'anamnèse familiale positive ou de présentation évocatrice, par exemple en cas de survenue de l'angioedème peu après l'introduction d'un traitement par œstrogènes ou lors d'un traitement dentaire. Lorsqu'un angioedème récidivant est associé à une urticaire chronique et que l'urticaire est prédominante, le bilan est celui d'une urticaire chronique. Au vu des dangers que peut comporter l'angioedème, nous conseillons – en l'absence de cause évidente – un bilan spécialisé chez un allergologue. ■

Implications pratiques

- L'anamnèse alimentaire et médicamenteuse est très importante dans la démarche diagnostique initiale d'un angioedème
- Parmi les médicaments, il faut rechercher en particulier la prise d'AINS ou d'IECA
- En l'absence de cause évidente, il faut évoquer la possibilité d'un déficit en C1-INH
- Le seul traitement efficace d'une crise d'angioedème chez un patient connu pour un angioedème héréditaire sur déficit en C1-INH est, en Suisse, le Berinert P, dont le patient possède en général deux ampoules

Bibliographie

- * Kaplan AP, Greaves MV. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88.
- Liebermann P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Middleton's allergy: Principles and practice*. Philadelphia: Mosby 2003;1497-522.
- * Leimgruber A. Les réactions allergiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Suisse* 2008;4:100-3.
- Kaplan AP. Urticaria and angioedema. *Middleton's allergy: Principles and practice*. Philadelphia: Mosby 2003;1537-58.
- Eishin M, Kohno K, Hiroaki M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2007;47:109-17.
- Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:739-51.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74.
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42.
- Byrd JB, Adam A, Brown N. ACE-inhibitor-associated angioedema. *Immunol. Allergy Clin N Am* 2006;26:725-37.
- Hill MD, Lye T, Barber PA, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003;60:1525-7.
- Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 2005;111:315-20.
- Agostini A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24:599-606.
- Roskiewicz F, Andriamanana I, Gras-Champel V, et al. Angioedèmes iatrogènes: rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans). *Néphro Ther* 2007;3:89-95.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, et al. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme use. *Arch Intern Med* 2004;164:910-3.
- Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1-INH gene of patients of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1147-54.
- Davis AE. Hereditary angioedema: A current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl. 2):S7-12.
- Han ED, MacFarlane RC, Mulligan A, et al. Increased vascular permeability in C1-INH deficiency mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;109:1057.
- Bork K, Frank, J, Grundt B, et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
- Schneider L, Lumry W, Vegh A, et al. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:416-22.
- Frank MM. Hereditary Angioedema: The clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:653-68.
- Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
- Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Canadian Hungarian 2007 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl. 2):S30-40.
- Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al. A randomized controlled trial to study the efficacy and safety of C1-INH inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998;38:540.
- Bork K, Barnstedt S, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
- Bork K. Hereditary angioedema with normal C1-



inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor xii gene mutations. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:709-24.

26 Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-8.

27 Serrano C, Guilarte M, Tella R, et al. Oestrogen-dependant hereditary angio-edema with normal C1-INHibitor: Description of six new cases and review of

pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy* 2007 DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.

28 D'Incan M, Tridon A, Ponard D. Acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency: Is the distinction between type I and type II still relevant? *Dermatology* 1999;199: 227-30.

29 Castelli R, Lamnertenghi Deliliers D, Zingale LC, et al. Lymphoproliferative disease and acquired C1-INHibitor deficiency. *Haematologica* 2007;92:716-8.

30 Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, et al. Acquired

deficiency of the inhibitor of the first complement component: Presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 26:669-90.

31 Abouzahir A, Chaurin P, Coutant G, et al. Le syndrome de Gleich. Un cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2005;26:137-40.

* **à lire**

** **à lire absolument**