

# Angioedème de type III à propos de deux cas sous œstroprogestatif

Urgentistes et généralistes, sont souvent confrontés à l'angioedème histaminique, d'origine allergique ou non, dont la prise en charge est codifiée. L'angioedème bradykinique (anciennement oedème angioneurotique), moins fréquent mais non moins dangereux, reste plus confidentiel.



Yony BENGUIGUI

## INTRODUCTION

La pathologie d'angioedème à bradykinine se définit par l'apparition brutale, plus ou moins déclenchée par un stress ou un traumatisme, d'un œdème sous cutané ou sous muqueux, circonscrit, non prurigineux ni inflammatoire, qui résiste aux antihistaminiques, aux corticoïdes et à l'adrénaline. L'AE évolue par poussée de 12 à 72 heures, récidivantes, disparaissant sans séquelle. On distingue plusieurs formes d'angioedème classées en fonction de leur physiopathologie. La méconnaissance de cette pathologie engendre d'importantes errances diagnostiques. Nous rapportons les cas de deux patientes vues aux urgences, pour des poussées d'angioedème de type III sous œstroprogestatif, et proposons un rappel sur la pathologie d'AE en générale et plus précisément sur l'AEH de type III.

## CAS CLINIQUE 1

Une patiente de 27 ans consulte aux urgences en août 2009 pour crise douloureuse abdominale, et syndrome sub-occlusif. Dans ses antécédents on note une grossesse en octobre 2007 sans particularité et l'absence d'antécédents familiaux d'AE. Elle décrit deux épisodes d'œdèmes spontanés de la langue non régressifs sous corticoïdes et antihistaminiques pour lesquels elle avait été hospitalisée : le premier en octobre 2008, le second en janvier 2009 alors que la patiente était sous éthinyloestradiol 35µg-cyprotérone 2 mg depuis avril 2008. Aucun allergène n'avait été retrouvé par des prick-test en mars 2009.

A sa prise en charge son seul traitement en cours est un contraceptif oral : éthinyloestradiol 30µg-drosprirénone 3 mg débuté depuis 3 semaines. Cliniquement, TA=90/50, FC=105/min, apyrétique, la patiente est très algique (EVA:10/10), malgré l'utilisation de paracétamol, d'AINS et de morphine. Elle présente une sensibilité abdominale diffuse sans défense, une diminution des bruits hydro-aériques. La biologie montre une anémie à 11g/dl et une hypoalbuminémie à 30,5 g/l pré-albumine à 0,17 g/l, une CRP à 63 mg/l, le reste de la biologie est sans particularité. Une échographie abdominale ne met pas d'anomalie en évidence.

Devant ce tableau atypique et ces antécédents d'œdème spontané linguax l'hypothèse d'un angioedème est évoquée aux urgences mais le traitement de la crise n'est pas mis en route...

Elle est hospitalisée dans un service de gastro-entérologie. Elle sortira 72 heures après son admission devant la disparition spontanée des symptômes. Les dosages sont réalisés au décours. Ils montrent : un C4 normal un dosage pondéral de CI inhibiteur (CI Inh) = 256 mg/l (210-345mg/l) normal, mais un dosage fonctionnel de l'activité de CI Inh abaissée à 62 % avec : une activité inhibitrice = 13,4 (17,2-27,4 U/ml), une activité spécifique = 52,2 (67,4-93,6 U/ml). L'immunoblot de CI inhibiteur montre la présence de la protéine clivée (figure 1). On conclue donc à un déficit fonctionnel partiel de CI Inh. Le contrôle de l'activité de CI inhibiteur après 2 mois d'arrêt de contraception par œstroprogestatif, remplacé par un progestatif pur, revient normal à 100 %.

Le diagnostic d'AEH de type III est posé. Depuis la patiente n'a pas présenté de nouvel épisode d'angioedème, elle a mené une grossesse à bien, sans prophylaxie.

## CAS CLINIQUE 2

Une patiente de 29 ans consulte aux urgences en janvier 2010 pour œdème de la lèvre supérieure et de la joue droite. Ses antécédents sont marqués par une consultation pour œdème de la lèvre inférieure en novembre 2009 aux urgences, traité par antihistaminique et corticoïdes. Et par des œdèmes récidivants des pieds et des mains depuis 2005 de régression spontanée. On note l'absence d'antécédent d'allergie, d'urticaire et d'œdème de Quincke. Pas d'antécédents familiaux d'angioedème. Son unique traitement est un œstroprogestatif : éthinyloestradiol 30µg-lévonorgestrel 150µg débuté en août 2009.

La patiente est prise en charge en médecine interne. Un bilan à la recherche d'une anomalie du complément est réalisé. Il montre une valeur de C4 normale, un dosage pondéral de CI inh à 270 mg/l (210-345mg/l) normal, mais un dosage fonctionnel de l'activité de CI Inh abaissé à 62 % avec : une activité inhibitrice = 13,7 (17,2-27,4 U/ml), une

« distinguer angioedème histaminique et bradykinique »

## Mots clés

Urgences, bradykinine, angioedème héréditaire de type III. Emergency, bradykinina, hereditary angioedema type III.

## Résumé

L'angioedème (AE) à bradykinine est une pathologie rare, héréditaire ou acquise, mais potentiellement grave. L'angioedème héréditaire de type III est une de ses nombreuses formes. La prise en charge thérapeutique des crises repose sur l'utilisation de concentré de CI inh ou d'icatibant. L'acide tranexamique peut être une aide diagnostique et thérapeutique intéressante aux urgences.

Bradykinin angioedema (AE) is a rare, inherited or acquired pathology but potentially serious. Type III angioedema is one of this form. Therapeutic coverage of crises is based on administration of CIINH concentrate or icatibant. Tranexamic acid can be an interesting for helping diagnostic and to cure in emergencies department.

Reçu le 20/05/2011  
Accepté le 24/06/2011

# IMMUNOBLOT DE C1 INHIBITEUR

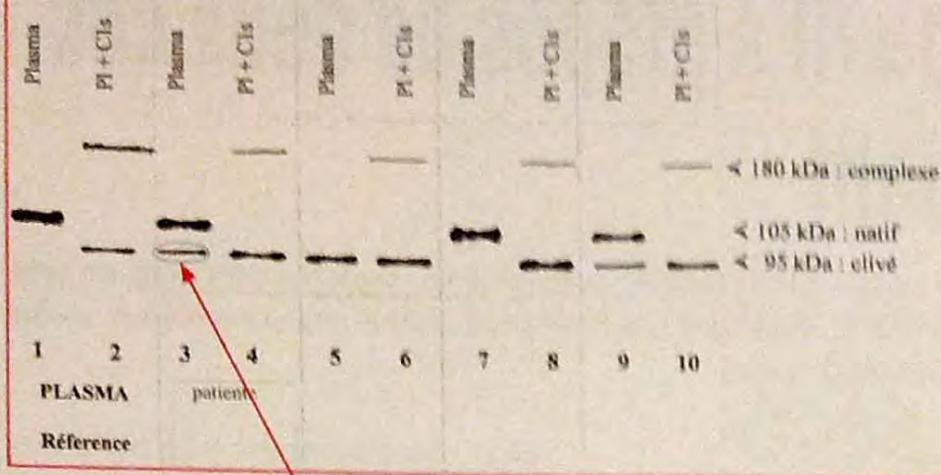


Figure 1 : Immunoblot de C1 Inh. Présence de la protéine non fonctionnelle circulante

activité spécifique = 50,7 (67,4-93,6 U/ml). L'immunoblot de C1 inhibiteur montre la présence de la protéine clivée. (Figure 1) On conclue donc à un déficit fonctionnel partiel de C1 Inh. Le contrôle de l'activité de C1 inhibiteur après 5 mois d'arrêt de contraception, revient normal à 89 % avec : activité inhibitrice = 19,6 (17,2-27,4 U/ml) et activité spécifique = 72,7 (67,4-93,6 U/ml). On peut donc conclure à un AEH de type III. Depuis elle n'a pas représenté de nouvel épisode d'angioedème.

## DISCUSSION

L'AE à bradykinine est plus rare et moins connu que l'AE histaminique. Il est vraisemblablement sous diagnostiqué et diffère par sa présentation clinique, sa physiopathologie et sa prise en charge thérapeutique. Il peut être héréditaire ou acquis.

## CLASSIFICATION ET PHYSIOPATHOLOGIE GÉNÉRALE :

Il est lié à une production ou une accumulation de kinines au niveau de l'endothélium. Cette augmentation des kinines (*vasodilatatrices et pro-inflammatoires*) entraîne une extravasation capillaire importante vers les tissus voisins, à l'origine de l'œdème. Lors d'un stress vasculaire la surface

endothéliale se négative, ce qui active plusieurs proenzymes (*les kininogénases : facteur XII, pré-kallistéine*) et un cofacteur le kininogène de haut poids moléculaire (HK). La pré-kallistéine (pKK) est activée en kallistéine (KK), et le plasminogène en plasmine par le facteur XII activé, ce qui permet la coupure du HK, et la libération de bradykinine (BK). En se fixant sur les récepteurs B2, elle augmente la perméabilité vasculaire. Cette cascade est contrôlée par le C1Inh au niveau de la kininoformation et de l'amplification de l'activation des proenzymes. La dégradation de la bradykinine en des-Arg9-bradykinine active puis en bradykinine inactive est assurée par des kininases : l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), l'aminopeptidase P (APP), la carboxy-peptidase N (CPN) et la dipeptidylpeptidase IV (DPP4) (figure 2).

## L'angioedème acquis(AEA) se divise en trois formes.

**Le type I** lié à une hyperconsommation de C1 Inh le plus souvent sur un syndrome lymphoprolifératif, parfois prémonitoire de l'hémopathie.

**Le type II** est associé à la présence d'anticorps anti C1 Inh bloquant l'activité de C1Inh ou accélérant son catabolisme, souvent dans un contexte de dysglobulinémie.

Les types I et II sont donc liés à un déficit en C1Inh acquis.

**Le type iatrogène** peut être induit par la prise d'IEC et s'observe chez 1 % des patients traités<sup>(7)</sup>. Les sartans, les inhibiteurs de la DPP4 en sont aussi pourvoyeurs. Il n'est pas lié à un déficit en C1Inh mais à un défaut de catabolisme des kinines (*faible activité de l'APP, de l'ECA ou de la DPP4*).

« L'AEH est décrit par Ossler en 1888 »

Figure 2 : Protéolyse du kininogène (HK) et production de kinines pathologiques.

Le HK est protéolysé par la kallistéine (KK) au contact d'une surface électro-négative. Le facteur XII activé au contact d'une surface électro-négative accélère ce processus et active la voie de la plasmine. L'ensemble étant sous le contrôle de C1Inh. Cette protéolyse du HK conduit à la formation de bradykinine (BK) et de des-Arg9-bradykinine, qui en se fixant sur les récepteurs B1 et B2 entraînent la formation d'œdème.

Ces protéines sont dégradées par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et l'aminopeptidase P (APP), la carboxy-peptidase N (CPN), et la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4). La production non contrôlée et l'accumulation des kinines conduisent à la pathologie d'angioedème. Schéma fourni par D. Ponard (laboratoire d'immunologie CHU Grenoble).

Ces AE A sont assez fréquents et représentent 17 à 34 % des AE vus aux urgences.

**L'angioedème héréditaire (AEH)** est décrit pour la première fois par W. Ossler<sup>(8)</sup> en 1888. En 1963 Donaldson et Evans montrent que l'AEH est lié à un déficit en C1 inhibiteur estérase<sup>(9)</sup> (C1Inh). L'AEH par anomalie de C1Inh à une prévalence de 1/10000 à 1/50000 soit plus de 1000 personnes en France. C'est une pathologie autosomique dominante, pouvant apparaître de novo chez un quart des patients lors de nouvelles mutations<sup>(10)</sup>. En 1987 sont découvertes les premières anomalies sur le gène SERPING1/CIINH (*bras long du chromosome 11*), qui code pour C1 Inh<sup>(11)</sup>. On distingue trois types d'AEH.

**Le type I** représente 85 % des cas d'AEH par déficit de C1Inh, c'est un déficit quantitatif, lié à une diminution de la synthèse de C1 Inh.

**Le type II**, 15 % des cas, est un déficit qualitatif, lié à une expression dysfonctionnelle de la glycoprotéine C1 Inh. La concentration en C1 Inh est normale mais son activité fonctionnelle est très abaissée.

Les types I et II sont les formes classiques d'AEH, et sont retrouvés chez les sujets porteurs d'une mutation sur le gène SERPING1.

**Le type III**, illustré par nos deux cas cliniques, ne possède pas d'anomalie sur le gène SERPING1. Décrit pour la première fois en 2000-2001 par Bork

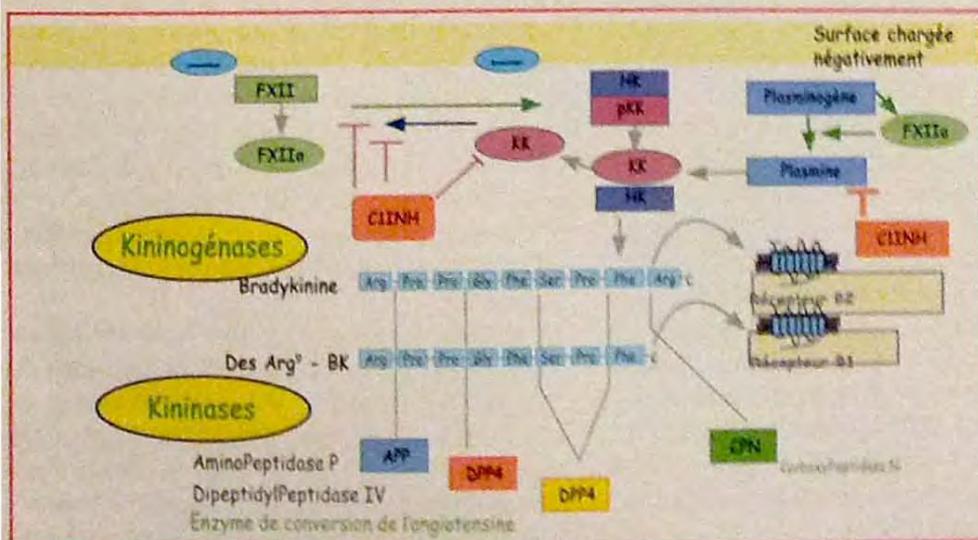




Figure 3. Angiodème de la main gauche.

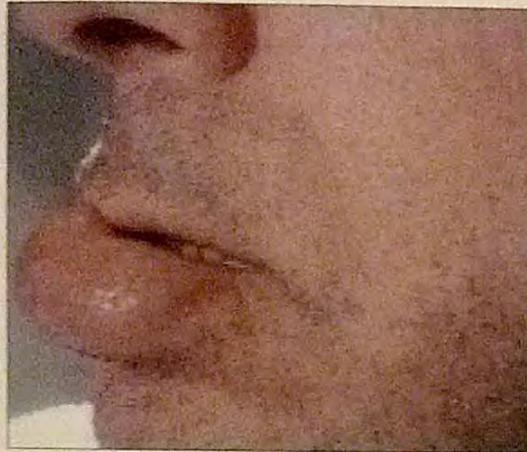


Figure 4. Angiodème de la lèvre inférieure



Figure 5. Angiodème glottique.

et al<sup>(5)</sup>, Binkley et Davis<sup>(6)</sup> et Martin et al<sup>(7)</sup>, qui le définissent comme AE récidivant sans anomalie quantitative ou fonctionnelle de C1Inh. Ils constatent qu'il touche préférentiellement les femmes en particulier durant la grossesse ou sous contraception oestrogénique<sup>(5,6,7)</sup>. Mais il existe des cas masculins<sup>(8)</sup>.

Certains auteurs le divisent en trois formes<sup>(8,12)</sup> :

- **Les formes oestrogènes dépendantes** ne surviennent que sous oestrogénostatifs (comme dans nos cas cliniques) ou lors des grossesses.

- **Les formes oestrogènes sensibles**, aggravée par l'imprégnation oestrogénique mais persistant en dehors.

- **Les formes oestrogènes indépendantes** non influencées par les oestrogènes ou apparaissant chez les hommes.

Sa clinique est semblable à celle des autres AE, mais Bork et al suggèrent dans plusieurs séries une fréquence plus importante des œdèmes de la face<sup>(8)</sup>.

Du point de vue biologique les taux de C1Inh et de C4 sont normaux. L'AEH de type III n'est donc pas associé à un déficit en C1Inh. Il possède une activité fonctionnelle de C1Inh normale. Sauf en présence d'une imprégnation oestrogénique (pilules, grossesse) ou l'on note une baisse de 50 à 80 % de l'activité fonctionnelle normale et un clivage de la protéine C1Inh sur l'immunoblot<sup>(10)</sup>. Dans ce cas les crises sont dues à une augmentation de la kininogénase par gain de fonction des kininogénases.

Du point de vue génétique, en 2006 Dewald et al, Cichon et al identifient deux mutations faux-sens gain de 20 % sur le gène codant pour le facteur XII<sup>(9)</sup> mais seul 15 à 20 % des patients souffrant d'AEH de type III présentent ces mutations<sup>(9,10,12)</sup>. Ce qui suggère l'existence probable d'autres mutations sur ce gène ou sur d'autres gènes associés aux kininogénases ou aux kininases (kallibréine, enzyme de conversion de l'angiotensine...). Plusieurs études montrent ce polymorphisme<sup>(10,13)</sup>, et les recherches se poursuivent.

#### Le rôle des œstrogènes :

Bien que l'AEH soit autosomique dominant les femmes semblent plus touchées<sup>(12)</sup>. Ceci s'explique par l'activité des œstrogènes. Qui inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et donc diminue la dégradation de la BK<sup>(14)</sup>. Ils augmentent la concentration du facteur XII par le biais du promoteur du gène qui possède un élément de réponse aux œstrogènes. A taux élevé ils réduisent la concentration de C1Inh. Ces deux derniers phénomènes favorisent la production de BK. Cette influence des œstrogènes sur les crises se retrouve pour tous les types d'AEH<sup>(15)</sup>, ce qui fait dire qu'elle n'est pas spécifique de l'AEH de type III et qu'ils ne sont qu'un cofacteur de la pathologie. L'existence de crises chez des sujets masculins non exposés aux œstrogènes abonde dans ce sens.

Si la physiopathologie diffère en fonction du type d'AE, ils partagent la même clinique.

#### PRISE EN CHARGE

Notre propos porte sur les AE héréditaires, mais les démarches cliniques, diagnostiques et thérapeutiques sont semblables pour les deux types AE à bradykinine.

#### LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

L'AEH est sous cutané ou sous muqueux, toujours blanc, circonscrit, **non prurigineux**, apparaissant en quelques minutes ou s'étalant sur plusieurs heures. Il est souvent **douloureux et récidivant**. Il est parfois précédé d'un rash serpigineux, non prurigineux, pouvant induire en erreur vers un AE histaminique.

Cet œdème **résiste aux corticoïdes, aux anti-histaminiques, et à l'adrénaline**. Il peut atteindre les extrémités (figure 3), la face (figure 4), le larynx (figure 5), les organes génitaux externes ou l'abdomen. Ces atteintes sont variables d'un individu à l'autre et varient aussi pour un même patient<sup>(16)</sup>. Il semble que les atteintes de la face, des lèvres et surtout de la langue soit plus fréquentes chez les sujets atteints d'AEH de type III<sup>(17)</sup>.

#### Bibliographie

1. - Cichon J, Dewald J, Cichon J, L. Classification et caractéristiques cliniques des angioedèmes. Revue Française d'Allergologie et d'immunologie clinique. 2008; 48 : 441-446.
2. - Agostoni A, Bork K, Bouillet L, Bucher C et al. Hereditary and acquired angioedema : problems and progress - proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: S51-131 (No 3 Suppl).
3. - Bowen T et al. Hereditary angioedema a current state-of-the-art review. VII. Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2008; 100 : S30-40 (N° 2 Suppl).
4. - Agostoni A, Circadi M. Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics. Medicine 1992; 71:206-15.
5. - Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 546-550.

## Récapitulatif des différents types d'angioedèmes

	AE histaminique	AEH I, II		AEH III		AEA	
Clinique	oedème inflammatoire prurigineux+++ indolore Efficacité des corticoïdes, des antihistaminiques et de l'adrénaline. Inefficacité de l'acide tranexamique	oedème blanc, non prurigineux+++ , +/- douloureux, circonscrit Résistance aux corticoïdes, aux antihistaminiques et à l'adrénaline. Efficacité de l'acide tranexamique					
Dosage, C1Inh	N	AEHI	AEHII	sans oestrogènes	avec oestrogènes	type I,II	iatrogène
		↓	N	N	N	↓	N
Dosage, C1q	N	N	N	N	N	↓	
Dosage, C4	N	↓	↓	N	N	↓	N
Activité fonctionnelle C1Inh	N	↓ ≤30%		N	↓ 50-80%	↓ ≤ 30%	N
Gène	N	mutation SERPING1		Facteur XII (mutation faux sens)		N	?

Tableau I.

Aux Etats-Unis les crises d'angioedème représentent 15000 à 30000 consultations d'urgences par an<sup>(18)</sup>. La fréquence et la gravité de l'atteinte laryngée et abdominale confèrent à l'AEH une morbi-mortalité élevée<sup>(18)</sup>. Statistiquement un patient sur deux présentera une crise laryngée au cours de sa vie<sup>(18)</sup>, avec un risque de décès de 25 % en l'absence de traitement adapté<sup>(19)</sup>. Un quart des patients est susceptible d'avoir une présentation abdominale comme maître symptôme<sup>(18)</sup>, par exemple des douleurs abdominales récurrentes (*crampes, coliques*), des diarrhées et des vomissements<sup>(20)</sup>, voir un syndrome sub-occlusif, pouvant conduire à une hypovolémie par constitution d'un troisième secteur.

Ces douleurs abdominales sont souvent non diagnostiquées et peuvent conduire à des laparotomies blanches<sup>(20)</sup>. Le délai entre l'apparition de la première crise et le diagnostic est d'environ 10 ans<sup>(21)</sup> jusqu'à 20 ans<sup>(18)</sup> selon les études. Il est donc nécessaire d'améliorer la démarche diagnostique, afin de réduire ces errances.

### DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE :

#### La clinique :

L'interrogatoire nous renseigne sur d'éventuels antécédents familiaux d'AEH, sur une **contraception ou un traitement par IEC, sartans ou inhibiteur de la DPP4**.

La clinique permet d'éliminer un angioedème histaminique (*prurigineux, inflammatoire, répondant aux antihistaminiques et aux corticoïdes*). **L'absence de prurit et la résistance aux corticoïdes, aux antihistaminiques, et à l'adrénaline** sont des points clefs du diagnostic.

On peut aussi s'aider d'un **test thérapeutique à l'acide tranexamique**. Son efficacité au décours des crises et l'absence de poussées sous acide tranexamique confirme le diagnostic d'AEH.

#### L'imagerie :

Elle est utile au décours d'une présentation abdominale. L'ASP peut montrer une dilatation des an-

ses intestinales<sup>(20)</sup>. L'échographie peut révéler une souffrance de la muqueuse intestinale et un épanchement péritonéal, un œdème de la paroi<sup>(22)</sup>, et une diminution de la motilité<sup>(23)</sup>. Le **scanner abdominal** sans et avec injection de produit de contraste peut montrer un œdème colique ou grélique, une augmentation des vaisseaux mésentérique, et un aspect normal de la graisse péri-colique permettant d'éliminer appendicite et diverticulite<sup>(24,25)</sup>.

### Démarche étiologique :

#### Les dosages biologiques :

En pratique, les dosages de C4 et C1 Inh permettent d'éliminer les AEH de type I et II et les AEA de type I et II pour lesquels les dosages de C1q, C4 ou C1Inh sont anormaux. Le dosage de C1q est diminué dans 70 % des AEA, et reste normal en cas d'AEH<sup>(18)</sup>. Si on suspecte un AEH III on dose l'**activité fonctionnelle de C1 Inh** qui est modérément abaissée entre 50 et 80 %. On fait aussi un **immunoblot de C1Inh** qui montre la présence de la protéine civée non fonctionnelle (*cf. cas cliniques*). **Ces dosages ne sont significatifs qu'en cas d'imprégnation oestrogénique**. Une fois le diagnostic d'AEH III posé on pourra demander un dosage de l'**activité des kininogénases et des kininases**<sup>(18)</sup>.

#### La génétique :

A l'issue de ces dosages on pourra effectuer une recherche de mutation faux-sens sur le gène du facteur XII<sup>(18)</sup> en cas d'AEH de type III. On cherchera la mutation SERPING1 pour les formes classiques.

## LE TRAITEMENT

### PRISE EN CHARGE DE LA CRISE D'AEH ET TRAITEMENT D'URGENCE :

Le traitement d'urgence des crises sévères (*ORL et abdominales*) repose sur l'administration de concentré de C1Inh (*Beriner®*, CSL Behring, Inc.) à la dose de 20 U/kg ou d'icatibant (*Firazyr®*, Shire) à la dose de 30 mg<sup>(14,15,17,18,20,26)</sup>.

Ces traitements possèdent l'AMM pour les crises d'AEH de type I et II. Ils ont montré leur efficacité

## Bibliographie (suite)

6. - Bork K, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356:213-7.
7. - Martin L, Degenne D, Toutain A, Ponnard D, Watier H. Hereditary angioedema type 3: an additional French pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:747-748.
8. - Martin L, Raison-Peyron N, Nöthen MM, Cichon S, Drouot C. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor gene in a family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:975-977.
9. - L. Bouillet, Les angioedèmes de type III : nouvelle maladie ou nouveau diagnostic ? *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2008 ; 48 :155-158.
10. - V. Vitrât-Hincky, J. Lunardi, C. Massot & L. Bouillet, Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010; 65: 1331-1336.

## Prise en charge d'une crise sévère d'angioedème aux urgences

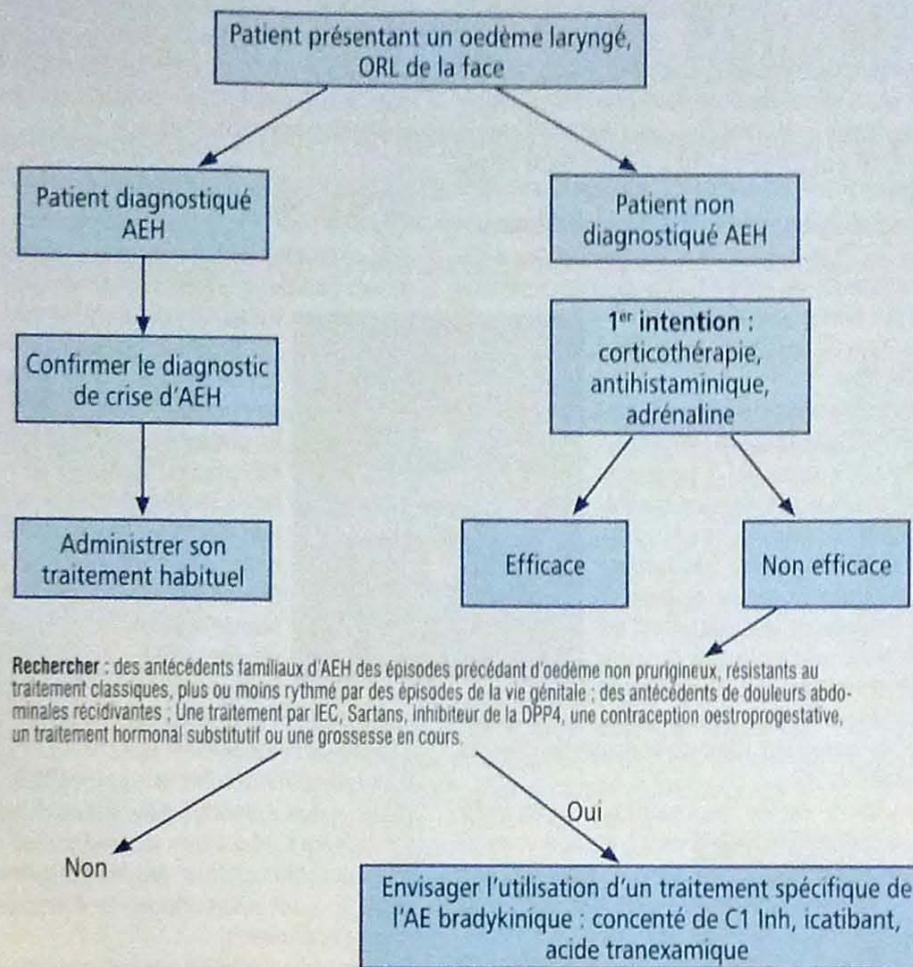


Figure 6.

dans l'AEH III<sup>(14, 19)</sup> et s'utilisent à la même posologie et dans les mêmes conditions (*hors AMM*). L'utilisation de ce dérivé sanguin, obtenu à partir de plasma humain, pose le problème de la sécurité virale. Mais la littérature ne montre pas de cas de séroconversion depuis 20 ans<sup>(19)</sup>. Un recombinant de C1Inh devrait être bientôt disponible, évitant ainsi le risque de contamination virale<sup>(26)</sup>.

L'icatibant (*Firazyr®*), antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine, a reçu l'AMM pour le traitement des poussées d'AEH de type I et II, et semble être efficace dans la prise en charge des crises d'AEH de type III à la dose de 30 mg. En l'absence de ces substances on doit mettre en route un traitement par acide tranexamique à la dose de 2 g IV lent. Il agit en diminuant la synthèse de la plasmine et l'activation du facteur de Hageman. Aux urgences c'est un traitement très utile puisqu'il permet une diminution de 30 % de l'oedème, il est peu coûteux et peut s'associer au Berinert ou au Fyrazir. C'est de plus un test diagnostique très intéressant aux urgences puisque les examens paracliniques permettant de poser le diagnostic n'arriveront qu'à distance de la crise.

■  
« des délais entre première crise est diagnostic de plusieurs années »  
■

L'utilisation de plasma frais congelé est déconseillée en raison de l'absence d'étude et du risque d'aggravation des crises<sup>(18)</sup>.

Les crises modérées touchant les extrémités nécessitent une surveillance simple jusqu'à régression complète et éventuellement un traitement par acide tranexamique (1 à 2g/4heures per-os ou IV pendant 24 heures).

**En pratique en urgence** le traitement de référence reste le concentré de C1Inh (*Berinert®*), à la dose de 20 U/Kg, ou l'icatibant (*Firazyr®*), en cas d'oedème sous cutané de la face du cou, et d'atteinte laryngée ou abdominale.

### PROPHYLAXIE A COURT TERME :

Avant une chirurgie mineure (*extraction dentaire...*) une prophylaxie par danazol (2,5-10 mg/kg/j maximum 600 mg/j) à débiter 5 jours avant et à poursuivre 5 jours après est recommandée<sup>(26)</sup>. On peut se passer de danazol si le concentré de C1Inh est immédiatement disponible.

En cas de chirurgie lourde ou d'urgence l'administration de concentré de C1 Inh est recommandée 1 à 6 heures avant le geste. Une deuxième dose de C1 Inh doit être immédiatement disponible<sup>(26)</sup>.

### Bibliographie (suite)

11. - Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, Van Driessche K, Karpushova A, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1098-1104.
12. - L. Bouillet, Hereditary angioedema in women *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010; 6: 17.
13. - Qing Ling Duan, Karen Binkley, Guy A. Rouleau, Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 906-10.
14. - Karen E Binkley, Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6: 16.
15. - Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 129-134.

## Bibliographie (suite)

16. - Kaplan AP, Greaves MW, Angioedema, J Am Acad Dermatol 2005; 53: 373-388.
17. - Konrad Bork, *Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor*, Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010; 6: 15.
18. - Kaplan AP, *Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: The role of C1 inhibitor therapy*, J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 918-925.
19. - Bouillet L, Boccon Gibod I, *Les angioedèmes héréditaires: Place du concentré de C1 Inhibiteur*, Urgence Pratique 2010; 103:11-15
20. - Nzeako UC, *Diagnosis and management of angioedema with abdominal involvement: A gastroenterology perspective*, World Journal of Gastroenterology 2010; 16(39): 4913-4921.
21. - Wais-Nöcker B, Steiner U, Späth P, Willemin W A, *Clinical Facets of Hereditary Angioedema Among Swiss Patient*, Praxis (Bern 1994) 2010; 99(19): 1135-1141.
22. - Sofia S, Casali A, Bolondi L, *Sonographic findings in abdominal hereditary angioedema*, J Clin Ultrasound, 1999; 27: 537-40.
23. - Burghardt W, Wernze H, *Abdominal sonography in hereditary angioneurotic edema. A contribution to the early diagnosis of a disease of interdisciplinary significance*, Ultraschall Med 1987; 8: 278-82.
24. Wakisaka M, Shuto M, Arita T, Kobayashi M, Nakayama T, Okada F, Mori H, Uemura N. *Computed tomography of the gastrointestinal manifestation of hereditary angioedema*, Radiat Med 2008; 26: 618-21.
25. - De Backer AI, Stevens WJ. *CT of angioedema of the small bowel*, AJR Am J Roentgenol 2001; 176:649-52.
26. - Bowen T, *Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach*, Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010; 6:20.

## PROPHYLAXIE A LONG TERME :

On utilise dans les formes classiques d'AEH l'acide tranexamique (20 à 50 mg/kg/j) ou le danazol ( $\leq 200$  mg/j).

La prévention de l'AEH de type III n'est pas consensuelle mais elle repose sur l'éviction des œstrogènes exogènes et le remplacement éventuel par un progestatif pur. C'est ce qui a été fait dans le cas clinique 1.

L'utilisation de progestatifs dans ce contexte est rapportée<sup>(15)</sup> mais cette étude ne permet pas d'imputer l'absence de crise à l'utilisation de ce produit ou à l'éviction des œstrogènes.

L'utilisation de microprogestatifs est déconseillée.

Le danazol (un androgène) est l'agent le plus efficace dans la prévention de l'AEH de type III<sup>(17)</sup> mais son utilisation n'est pas dénuée d'effets secondaires surtout chez les femmes (prise de poids, virilisation, acné, irrégularité menstruelle)<sup>(12)</sup>. Il est nécessaire de le doser afin d'utiliser la dose minimale efficace. Une surveillance biologique lipidique et hépatique est recommandée. Il est contre-indiqué en cas de grossesse, l'état ou le risque de crise est le plus élevé.

L'efficacité de l'acide tranexamique est moindre par rapport aux androgènes<sup>(26)</sup>, mais son profil de tolérance meilleur. Ses effets secondaires sont essentiellement des nausées, des diarrhées et un risque thromboembolique théorique<sup>(12)</sup>. Il nécessite une surveillance hépatique et ophtalmologique annuelle (fond d'oeil). C'est en pratique la meilleure prophylaxie pour les femmes atteintes d'AEH quel

qu'il soit. L'interdiction des œstrogènes, des microprogestatifs, des IEC, des sartans et des inhibiteurs de la DPP4 fait partie de cette prophylaxie.

La prise en charge à long terme repose aussi sur une prise en charge familiale, la mise en relation avec des associations de malades et l'identification des malades par une carte.

## CONCLUSION

AEH classique et de type III appartiennent à une même famille de divers désordres génétiques du métabolisme de la bradykinine favorisant son accumulation périodique et conduisant à la formation de l'angioedème.

En pratique la principale difficulté réside dans l'évocation du diagnostic, face à l'hétérogénéité clinique de cette pathologie et à la méconnaissance de cette pathologie par les praticiens.

Devant un angioedème, le praticien va naturellement traiter l'épisode comme un œdème histaminique (forme la plus fréquente). Si cet œdème est

résistant aux corticoïdes, aux antihistaminiques et à l'adrénaline on doit évoquer un AE bradykinique. Il faut donc rechercher des antécédents familiaux d'AEH ; des épisodes précédant d'œdème non prurigineux, résistants au traitement classique, plus ou moins rythmé par les épisodes de la vie génitale ; des antécédents de douleurs abdominales récidivantes.

La présence d'une de ces notions doit faire envisager l'utilisation de concentré de C1Inh en cas de crise menaçante. La gravité potentielle de cette pathologie, induit une nécessité diagnostique précoce. C'est pourquoi généralistes et urgentistes doivent garder cette entité à l'esprit; afin d'en limiter la morbidité en assurant une prise en charge et un traitement adapté à court terme comme à long terme.

**REMERCIEMENTS :** Dr D.Ponard laboratoire d'immunologie CHU Grenoble. Pr P.Cathebras chef de service médecine interne CHU St Etienne.

**Yony BENGUIGUI<sup>a</sup>, Claire GUY<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>: Service d'urgences, CH Annonay 07100, France

<sup>b</sup>: Centre de Pharmacovigilance et de renseignements sur le médicament CHU de St Etienne Hôpital Nord 42055 saint Etienne cedex 2, France

Courriel : yonybenquigui@gmail.com

■  
« Traitement des  
crises par C1 Inh »  
■

## La Rédaction

### Ce que nous savions :

L'angioedème à bradykinine résiste aux antihistaminiques. Il existe sous forme acquise ou héréditaire.

### Ce que cet article nous apporte :

Il confirme le rôle des œstrogènes, qui réduisent le taux de C1 Inh. Celui-ci doit être dosé pour préciser le diagnostic. Le traitement en urgence des formes aiguës repose sur son apport sous forme de concentré. Les formes modérées peuvent bénéficier d'acide tranexamique.