Revues générales

Les angiœdèmes bradykiniques

RÉSUMÉ : Les angiœdèmes (AE) bradykiniques sont des pathologies rares mais potentiellement mortelles en l'absence de traitement adapté. Les crises surviennent de manière imprévisible.
Il existe des formes héréditaires associées ou non à un déficit en C1Inh. Elles se caractérisent par l'association d'AE périphériques récurrents et de crises abdominales hyperalgiques qui peuvent commencer dès la petite enfance.
Les AE induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont les plus fréquents des AE bradykiniques. Ils peuvent survenir à n'importe quel moment après l'introduction de l'IEC (quelques jours ou quelques années) et touchent préférentiellement la face et les voies aériennes supérieures avec un risque asphyxique.
Le traitement des crises d'AE bradykinique repose sur l'icatibant (inhibiteur du récepteur de la bradykinine) et les concentrés de C1Inh.

L. BOUILLET
Centre national de référence des angiœdèmes (CREAK) ;
Service de Médecine interne, CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes, LA TRONCHE.

L'angiœdème (AE) est un syndrome clinique caractérisé par un gonflement localisé, soudain et transitoire. Il n'est pas inflammatoire et disparaît sans séquelle. Il peut se situer dans les tissus sous-cutanés ou sous-muqueux. Volontiers récurrent, il est très déformant au niveau du visage (***fig. 1***) car les tissus sont plus lâches.

Fig. 1 : Angiœdème du visage.

Lorsqu'il est associé à d'autres signes cliniques, la démarche diagnostique est plus aisée. Isolé, il peut être plus difficile de trancher sur son étiologie. Dans 95 % des cas, l'AE est alors secondaire à une activation non spécifique (non IgE-dépendante) des mastocytes (AE histaminique). Dans de rares cas, l'AE est secondaire à l'activation de la voie kallicréine-kinine. C'est la bradykinine, puissant vasodilatateur, qui est alors le médiateur de l'AE.

Faire le diagnostic d'AE bradykinique (AE BK) est important car ce type d'AE ne répond pas aux traitements habituellement administrés en cas d'AE histaminique et son pronostic vital est davantage engagé en cas de localisation à la face et aux voies aériennes supérieures. L'AE bradykinique est soit associé à un déficit en C1Inh (formes héréditaires ou acquises), soit associé à un C1Inh normal (forme héréditaire ou induite par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) (***fig. 2***).

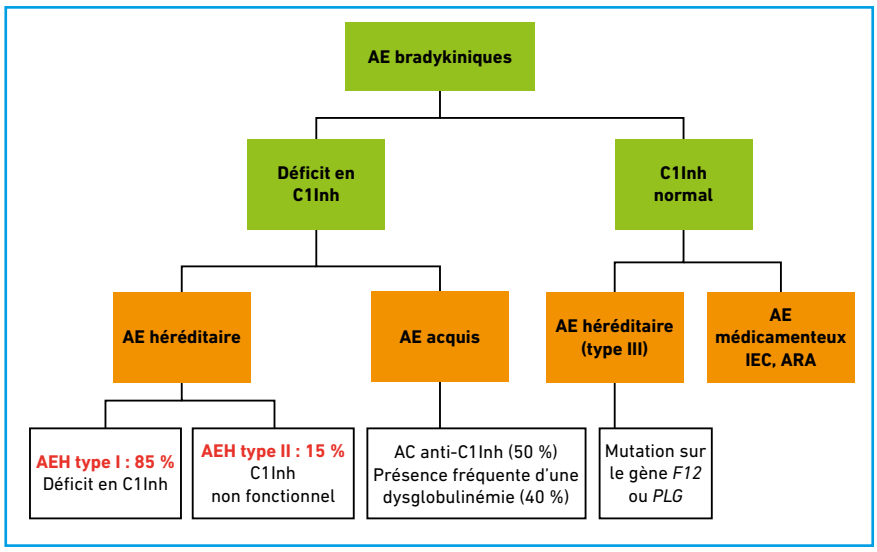

Fig. 2 : Étiologies des AE bradykiniques. IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Description clinique

Les AE bradykiniques ne sont jamais accompagnés de plaques d'urticaire superficielle. Ils sont isolés, récurrents et durent au moins 24 heures (2 à 5 jours en moyenne).

Les AE de la face représentent 7 % environ des crises présentées par les patients. Il faut être très vigilant face aux AE de la face bradykiniques car 1/3 d'entre eux vont se compliquer d'œdèmes des voies aériennes supérieures. Cette localisation menace le pronostic vital. Avant l'ère des traitements spécifiques, elle était associée à un décès par asphyxie dans 25 % des cas. Certaines situations favorisent ce type de crise : soins dentaires, intubation, endoscopie [1].

Les AE bradykiniques ont la particularité de pouvoir se localiser au niveau abdominal. Les patients présentent alors des crises subocclusives très douloureuses (EVA à 10 chez 69 % des patients) avec vomissements et diarrhées à la fin de la crise [2]. Celle-ci dure en moyenne 3 jours avec un alitement quasi constant. Chez certains patients, la crise peut être inaugurale. Une ascite parfois abondante est souvent mise en évidence. Il s'agit d'un liquide non inflammatoire de type transsudat. Les images échographiques (et scanographiques) montrent un œdème des parois digestives, parfois des signes de volvulus. Les symptômes et les images disparaissent spontanément à la fin de la crise, sans séquelle. Il n'y a pas de fièvre. Ces crises peuvent simuler une urgence chirurgicale et il n'est pas rare de voir des patients ayant subi plusieurs laparotomies blanches avant le diagnostic d'AE bradykinique.

Fig. 3 : Érythème marginé.

L'érythème marginé (*fig. 3*)

Plus d'un patient sur 2 présente cet érythème. Celui-ci peut précéder la crise d'AE de quelques heures, voire de quelques jours. Parfois, l'érythème n'est pas suivi d'AE. Il s'agit d'un *rash* serpigineux, non prurigineux, non inflammatoire, qui est souvent localisé sur le tronc. Il peut être pris à tort pour une urticaire superficielle. Il faut bien se rappeler que l'urticaire est une éruption maculeuse fugace, chaude et prurigineuse, ce qui ne correspond pas du tout à l'érythème marginé.

Physiopathologie (*fig. 4*)

Les AE bradykiniques sont secondaires à la libération vasculaire localisée de

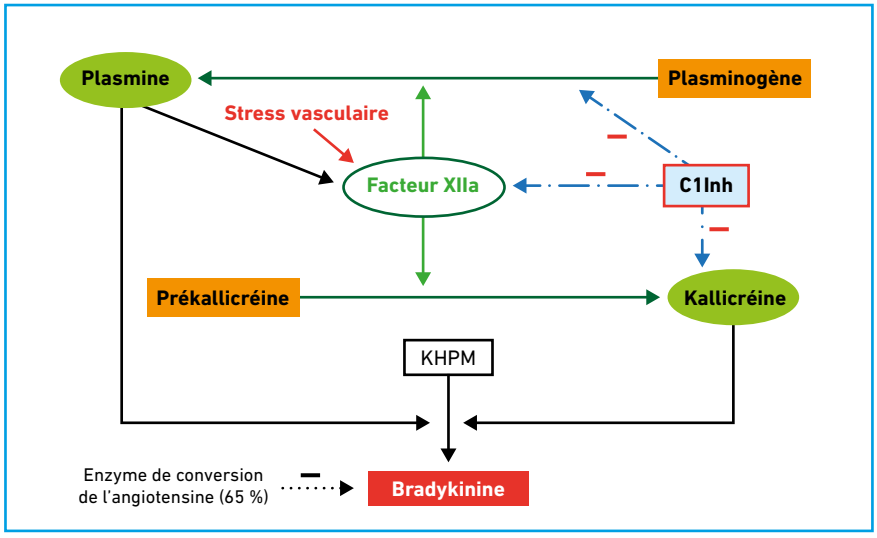

Fig. 4 : Physiopathologie de l'AE bradykinique. KHPM : kininogène de haut poids moléculaire.

Revues générales

bradykinine et à sa fixation sur des récepteurs B2 spécifiques et constitutifs des vaisseaux [3]. La bradykinine a une demi-vie très courte (quelques minutes) car elle est rapidement dégradée par des kininases dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine (à 65 %). La bradykinine est libérée suite à l'activation de la voie kallicréine-kinine. Celle-ci peut être activée par le facteur Hageman (ou facteur XII) ou directement au niveau de la kallicréine. Cette cascade protéolytique est contrôlée par le C1 Inhibiteur (C1Inh). Il contrôle à 90 % l'activité protéolytique du facteur Hageman et à 60 % celle de la kallicréine et de la plasmine.

AE associés à un déficit en C1Inh

1. AE héréditaire de type I/II

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est évaluée à 1 cas pour 50 000 habitants. La transmission est autosomique dominante. Le gène du C1Inh est sur le chromosome 11 et plus de 250 mutations ont été rapportées. Les formes hétérozygotes sont majoritaires. Des cas d'homozygoties ont été rapportés en Espagne. Il y a 30 % de mutations *de novo*. L'absence de cas familiaux ne permet donc pas d'exclure le diagnostic. Il existe une grand variabilité phénotypique inter- et intrafamiliale. Les AEH de type I sont liés à l'absence de production de la protéine C1Inh (85 % des cas). Les AEH de type II sont associés à une production normale de protéine mais celle-ci n'est pas fonctionnelle (15 % des cas) [4].

Le diagnostic biologique repose donc sur le dosage pondéral et fonctionnel du C1Inh (***tableau I***). Le taux de C4 est pratiquement toujours abaissé et peut être un bon examen de débrouillage. L'analyse peut se faire chez l'enfant dès le 6e mois de vie (taux abaissé physiologiquement avant). Un dosage fonctionnel de C1Inh normal permet d'exclure un AEH de type I/II. Les critères diagnostiques d'un AEH de type I/II sont définis par un taux bas de C1Inh (< 50 %) retrouvé sur 2 prélèvements distincts et/ou une mutation pathologique sur le gène *C1Inh* associés à des signes cliniques (***tableau II***).

Lorsqu'un patient est le cas index de sa famille, tous les membres de celle-ci doivent être dépistés, même ceux qui sont asymptomatiques. En effet, près de 10 % des patients porteurs d'un déficit en C1Inh sont asymptomatiques. L'âge moyen de la première crise est de 12 ans mais de très jeunes enfants (dès 6 mois de vie) peuvent présenter des crises qui sont alors atypiques [5]. Les femmes sont plus souvent symptomatiques que les hommes. Dans 50 % des cas, la maladie s'aggrave lors des grossesses [6]. Les estrogènes sont un facteur précipitant et il est conseillé d'éviter les contraceptions estroprogestatives chez ces patientes.

L'évolution de la pathologie est imprévisible : de longues périodes asymptomatiques peuvent succéder à des périodes très intenses. La fréquence des crises peut aller de moins d'une crise par an à plus de 2 crises par semaine. Tous les patients connaîtront au moins une fois une crise abdominale.

2. AE acquis avec déficit en C1Inh

Les AE acquis par déficit en C1Inh sont rares [7]. La symptomatologie est comparable à celle des formes héréditaires mais sans contexte familial et avec un

Critères cliniques	Critères biologiques
AE récurrent non prurigineux sans urticaire superficielle associée et durant au moins 24 h	[C1Inh] < 50 % Sur 2 dosages sanguins réalisés à 2 moments distincts
Crises abdominales subocclusives durant 24-72 h spontanément résolutives	Fonction C1INh < 50 % Sur 2 dosages sanguins réalisés à 2 moments distincts
AE des voies aériennes supérieures récurrent	Mutation sur le gène *SERPING1* qui altère la synthèse ou la fonction du C1Inh
Contexte familial d'AE	

Tableau II : Critères diagnostiques d'un AEH type I/II valable à partir de l'âge de 1 an. Diagnostic retenu lorsqu'il existe au moins 1 critère clinique et au moins 1 critère biologique.

	AE héréditaire			AE acquis	
	AEH type I	AEH type II	AEH à C1Inh normal (type III)	AE acquis Type I/II	AE aux IEC
[C1Inh]	< 50 %	Normale	Normale	< 50 %	Normale
Fonction C1Inh	< 50 %	< 50 %	Normale	< 50 %	Normale
[C4]	Basse	Basse	Normale	Basse	Normale
[C1q]	Normale	Normale	Normale	Basse	Normale
Ac anti-C1Inh	Absent	Absent	Absent	Présent dans 50 % des cas	Absent
Mutation	Gène *SERPING1*	Gène *SERPING1*	Gène *F12* ou *PLG*	Absence	Absence

Tableau I : Profils biologiques des AE bradykiniques.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les AE de la face peuvent révéler une pathologie bradykinique menaçant le pronostic vital et ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles.
- Les AE héréditaires sont une pathologie rare, de diagnostic difficile. Il faut toujours faire confirmer le diagnostic par un expert.
- Les AE bradykiniques de la face les plus fréquents sont les AE secondaires aux médicaments bloquant le système rénine-angiotensine. Lorsque le diagnostic est confirmé, ils imposent l'arrêt définitif de ces médicaments.
- En cas de forte suspicion d'AE bradykinine, il faut administrer un traitement spécifique par concentré de C1Inh ou icatibant (antagoniste des récepteurs de la bradykinine).
- L'examen biologique clé est le dosage fonctionnel du C1Inh. Seul cet examen peut exclure un déficit en C1Inh. Le dosage du C4 est utile dans la démarche diagnostique.

début plus tardif. Il s'agit classiquement de patients de plus de 50 ans bien que des formes chez le jeune adulte aient été décrites.

Le diagnostic est évoqué sur l'abaissement du C1Inh, du C1q (90 % des cas) et la présence d'un anticorps anti-C1Inh (présent dans 50 % des cas) (***tableau I***) [8]. Il est associé dans 40 % des cas à une gammapathie monoclonale d'origine indéterminée (souvent du même isotype que l'anticorps anti-C1INh). Il peut être le premier symptôme d'une pathologie hématologique maligne. Dans ce cas-là, il s'améliore lorsque l'hémopathie est traitée. Parfois, il est associé à une maladie auto-immune comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus.

AE bradykinique à C1Inh normal

1. AE héréditaire à C1Inh normal (anciennement type III)

Décrite depuis 2000, cette pathologie s'exprime essentiellement chez les femmes et débute plus tardivement que les AEH avec déficit en C1Inh [9, 10]. Les premiers symptômes apparaissent souvent après 20 ans lorsque la patiente débute une contraception estroprogestative et/ou entame une grossesse. Cette forme est très sensible aux hormones féminines. Cette pathologie peut conduire à de graves problèmes obstétriques (enfants morts *in utero*). Il faut donc être vigilant lorsque ces femmes mènent des grossesses. En France, on note une prédominance de femmes issues d'Afrique du Nord.

Le diagnostic est fait à partir de la clinique et doit être confirmé par un spécialiste de la pathologie (***tableau III***). En cas de suspicion, et après avoir vérifié la normalité du C1Inh, il faut rechercher une mutation sur le gène du facteur Hageman (4 mutations identifiées à ce jour) et sur le gène du plasminogène (PLG). Ces anomalies génétiques ne sont présentes que dans 20 % des cas. Une étude récente a montré que ces mutations sur le facteur Hageman favorisent de nouveaux sites de coupure pour la plasmine et le rendent résistant au contrôle inhibiteur par le C1Inh [11].

2. AE à C1Inh normal médicamenteux (AE secondaire aux inhibiteurs de l'IEC)

Il s'agit des AE bradykiniques les plus fréquents [12]. Ils concernent 0,7-1 % des consommateurs d'IEC. L'AE peut survenir quelques jours ou quelques années après l'initiation du traitement. C'est un effet secondaire ni dose, ni temps-dépendant. Les facteurs de risque sont l'origine noire américaine, la survenue de toux sous IEC et l'association de l'IEC avec des gliptines et/ou des inhibiteurs de mTor. Ces AE ont une prédilection pour **la face**, la langue et les voies aériennes supérieures, ce qui met en jeu le pro-

Critères cliniques	Critères biologiques
Indispensables	
AE récurrent non prurigineux sans urticaire superficielle associée et durant au moins 24 h	[C1Inh] normale
Et/ou crises abdominales subocclusives durant 24-72 h spontanément résolutives	Fonction de C1Inh normale
Et/ou AE des VAS récurrent	[C4] normale
Facultatifs	
Début entre la 2e et la 3e décade	Mutation sur le gène *F12* ou sur le gène du PLG
Facteur déclenchant et/ou aggravant : grossesse, pilule, IEC	
Contexte familial d'AEH	

Tableau III : Critères diagnostiques des AEH à C1Inh normal. VAS : voies aériennes supérieures.

Fig. 5 : AE bradykinique aux IEC.

nostic vital (***fig. 5***) [13]. Leur survenue implique l'arrêt et la contre-indication définitive de ce traitement.

Des AE bradykiniques peuvent survenir à une fréquence moindre sous antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA). Des cas sont aussi décrits avec un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque : l'association sacubitril (inhibiteur de la néprilysine) et valsartan. Il semblerait que le risque soit supérieur à celui des IEC. Au cours d'une thrombolyse pour un accident vasculaire cérébral, un AE bradykinique peut survenir dans 1 à 6 % des cas avec une localisation au niveau de la face et de la langue.

Prise en charge thérapeutique

Les AE bradykiniques ne répondent ni aux antihistaminiques, ni à l'adrénaline, ni aux corticoïdes. Ils requièrent des traitements spécifiques. La prise en charge thérapeutique des AE héréditaires avec ou sans déficit en C1Inh a été définie par un consensus national français en 2014 [14].

La prise en charge thérapeutique comporte 3 aspects (***tableau IV***) :

● *Le traitement de la crise*

Les AE de la face, des voies aériennes supérieures et les AE abdominaux doivent être traités chaque fois soit par icatibant (antagoniste des récepteurs à la bradykinine), soit par concentré de C1Inh ou C1Inh recombinant. Plus la crise est traitée précocement, plus le traitement est efficace. C'est pourquoi il faut éduquer le patient à être autonome et à s'auto-administrer ces traitements à domicile. L'icatibant étant actuellement le seul produit qui s'administre par voie sous-cutanée (les autres le sont par voie intraveineuse), il est privilégié pour l'auto-administration en cas de crise.

● *Le traitement prophylactique au long cours*

En cas de crises fréquentes, un traitement de fond doit être proposé au patient. L'acide tranexanique est proposé en 1re intention. Chez les femmes, nous proposons en 2e intention les pilules macro-progestatives qui sont non seulement contraceptives mais constituent aussi de très bons traitements de fond. Le danazol est très efficace mais au prix d'effets secondaires qui doivent inciter à la vigilance et surtout à ne pas excéder la posologie de 200 mg/j. Dans les formes les plus graves, un inhibiteur de la kallicréine (lanadelumab) peut être proposé (1 injection sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines). Les concentrés de C1Inhibiteurs peuvent aussi être proposés mais avec un rythme d'injection plus élevé (2 à 3 fois par semaine).

● *Le traitement prophylactique à court terme*

En cas de situations à risque d'œdème des voies aériennes supérieures (intubation, fibroscopie, intervention dentaire…), un traitement par concentré de C1Inh doit être administré dans les 6 heures qui précèdent le geste.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bork K, Hardt J, Schicketanz K *et al.* Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterease inhibitor. *Arch Intern Med*, 2003; 163:1229-1235.
2. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ *et al.* Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*, 2006;101:1-9.
3. Davis AE. The physiopathology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*, 2005;114:3-9.
4. Farkas H, Veszeli N, Kajdácsi E *et al.* Nuts and Bolts of Laboratory Evaluation of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:140-151.

	Traitement de la crise	Traitement de fond	Prophylaxie à court terme
Icatibant	30 mg en sous-cutané		
Concentré de C1Inh	20 U/kg en IVL	20 U/kg 2 fois par semaine en IVL	20 U/kg en IVL
Concentré de C1Inh	1 000 U en IVL	1 000 U 2 fois par semaine en IVL	1 000 U en IVL
C1Inh recombinant	50 U/kg en IVL	50 U/kg 1 à 2 fois par semaine en IVL	
Inhibiteur de la kallicréine		300 mg toutes les 2 ou 4 semaines en sous-cutané	
Acide tranexamique		1 g 2 à 3 fois par jour PO	
Danazol		200 mg tous les 1 ou 2 jours PO	
Progestine		5 à 10 mg par jour en continu PO	

Tableau IV : Prise en charge thérapeutique des AE héréditaires. IVL : intraveineuse lente ; PO : *per os.*

Revues générales

5. Bouillet L, Launay D, Fain O *et al.* Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013;111:290-294.
6. Caballero T, Farkas H, Bouillet L *et al.* International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:308-320.
7. Fain O, Gobert D, Khau CA *et al.* Acquired angioedema. *Presse Med*, 2015;44:48-51.
8. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E *et al.* Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine*, 2003;82:274-281.
9. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C *et al.* Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy*, 2010;65:1331-1336.
10. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O *et al.* Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: A series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol*, 2016;185:332-337.
11. De Maat S, Björkqvist J, Suffritti C *et al.* Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1414-1423.
12. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B *et al.* Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema. *Rev Med Interne*, 2013;34:209-213.
13. Roberts J, Lee J, Marthers D. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor Angioedema: The Silent Epidemic. *Am J Cardiol*, 2012;109:774-777.
14. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A *et al.* CREAK. Hereditary angiœdema treatments: Recommendations from the French national center for angiœdema (Bordeaux consensus 2014). *Presse Med*, 2015;44:526-532.

L'auteure a déclaré être consultante pour les laboratoires Shire, Behring et Pharming.

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 50 €** ☐ **2 ans : 70 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 80 €** ☐ **2 ans : 120 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :