Revues générales

Prise en charge de l'angiœdème bradykinique

RÉSUMÉ : La majorité des angiœdèmes sont histaminiques non allergiques, associés ou non à des plaques d'urticaire, et nécessitent un traitement antihistaminique. Dans de rares cas (< 1 %), il s'agit d'angiœdèmes bradykiniques, résultant d'un excès de bradykinine lié à un déficit en C1-inhibiteur (C1INH) ou à une activation de la voie du facteur 12 de la coagulation. La maladie peut survenir à tout âge, y compris chez l'enfant ou l'adolescent, et le retentissement des œdèmes impacte la qualité de vie des patients de manière variable selon les individus et au cours du temps.

Les crises de la face, de la langue, des voies aériennes supérieures ainsi que les crises abdominales sont considérées sévères. Elles doivent être rapidement identifiées pour être traitées le plus précocement possible par icatibant ou concentrés de C1INH. Les crises non sévères ne nécessitent pas systématiquement de traitement.

En cas de récurrence des crises et de retentissement sur la qualité de vie, un traitement de fond peut être instauré afin de prévenir l'apparition des crises.

Une prophylaxie par concentrés de C1INH est recommandée avant tout geste dentaire comprenant des soins traumatisants, toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale et tout geste endoscopique.

D. GOBERT, O. FAIN
Service de Médecine interne,
Hôpital Saint-Antoine, PARIS.

Les angiœdèmes (AO) bradykiniques, autrefois dénommés œdèmes angioneurotiques ou angiœdèmes à kinine, se manifestent par des œdèmes sous-cutanés ou muqueux, en rapport avec une vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire, conséquences de la liaison de la bradykinine sur son récepteur endothélial (***fig. 1***). La synthèse de bradykinine résulte de l'acti-

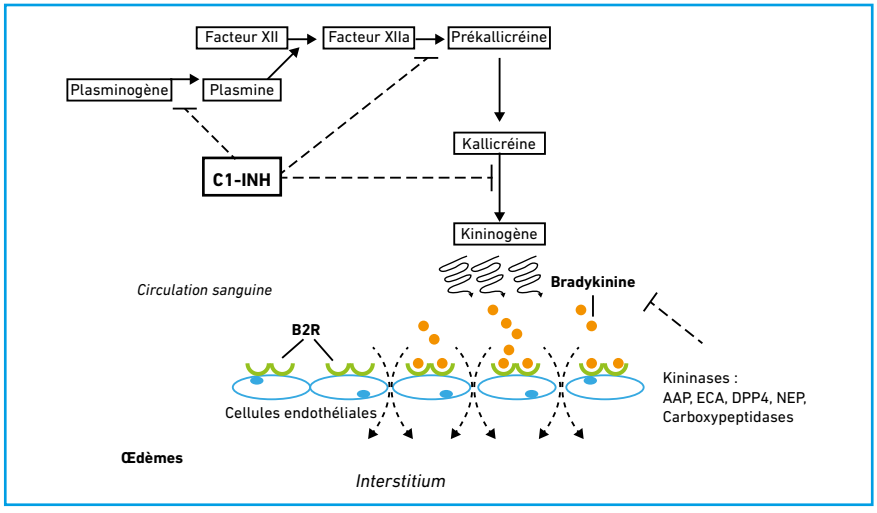

Fig. 1 : Synthèse de la bradykinine (issue du PNDS)

Revues générales

Type d'AO bradykinique	Mutation	Prévalence (/100 000)	C1INH fonctionnel	C1INH pondéral	C4	C1q	Anticorps anti C1INH
AOA lié aux IEC	Polymorphisme *XPNPEP2 ?* Non validé	7 à 26	Normal	Normal	Normal	Normal	Absents
AOH avec déficit C1-INH	**SERPING1** identifiée dans 95 % des cas *de novo* dans 25 % des cas	1,1 à 1,7	< 50 %	< 50 % valeur de référence = type 1 rarement normal (5-10 %) = type 2	Abaissé	Normal ou abaissé	Absents
AOH à C1-INH normal	**F12** *PLG, KNG1, HS3ST6, ANGPT, MYOFERLIN* *non mutés*	0,25 Inconnue Inconnue	Normal	Normal	Normal	Normal	Absents
AOA par déficit acquis en C1-INH	Aucune	0,15	< 50 %	le plus souvent < 50 % valeur de référence	Abaissé	Abaissé	Présents dans 50 % des cas

ANGPT angiopoiétine 1 ; AOA angiœdème acquis ; AOH angiœdème héréditaire ; C1INH C1 inhibiteur ; FXII Facteur 12 ; KNG1 kininogène 1 ; PLG plasminogène

Tableau I : Nosologie des angiœdèmes bradykiniques.

vation de la voie kallicréine-kinine. Cette cascade protéolytique est contrôlée à plusieurs niveaux par C1INH (C1-inhibiteur ou inhibiteur de la C1 estérase), sérine protéase codée par le gène *SERPING1*, porté par le chromosome 9, qui régule également la voie classique du complément. La bradykinine est dégradée par diverses kininases, la principale étant l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les estrogènes provoquent la baisse de la synthèse hépatique de C1INH et jouent un rôle aggravant des manifestations d'angiœdèmes. Ainsi, la physiopathologie des angiœdèmes bradykiniques peut impliquer un défaut quantitatif ou fonctionnel de C1INH, un excès d'activation de la voie de synthèse de la bradykinique dépassant l'inhibition par le C1INH ou une dégradation insuffisante de la bradykinine par inhibition des kininases.

Les angiœdèmes bradykiniques peuvent être héréditaires ou acquis (***tableau I***). Les formes héréditaires décrites à ce jour sont de transmission autosomique dominante, et impliquent majoritairement une des 700 mutations décrites du gène *SERPING1*, responsable d'un déficit fonctionnel et le plus souvent pondéral en C1INH [1, 2]. Parmi les angiœdèmes héréditaires à C1INH normal, les principaux sont ceux associés à la mutation activatrice du facteur 12 de la coagulation, qui ne retentit pas sur le dosage sanguin de celui-ci ; les angiœdèmes sont observés quasi exclusivement chez des femmes en période d'activité génitale [3]. De nouvelles mutations ont été découvertes ces dernières années, impliquant la voie de la phase contact (PLG, KNG1, HS3ST6) ou des cofacteurs du récepteur de la bradykinine (ANGPT, MYOF) dont l'imputabilité semble moins établie [4, 5].

Les formes acquises sont principalement les angiœdèmes médicamenteux, dus à des médicaments inhibiteurs des kininases, au premier rang desquels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). D'autres médicaments pourvoyeurs d'angiœdèmes bradykiniques ont été rapportés (antagonistes du récepteur de l'angiotensine, thrombolytiques, sacubitril/valsartan, racécadotril, gliptines), le plus souvent en association aux IEC [6-8]. Bien plus rares sont les angiœdèmes par déficit acquis en C1INH, le plus souvent associés à des lymphomes de bas grade, principalement des lymphomes de la zone marginale splénique, ou des gammapathies de monoclonales de signification indéterminée [9].

Diagnostic clinique

Les angiœdèmes bradykiniques se manifestent par des œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux, s'installant sur plusieurs heures et pouvant durer jusqu'à 5 jours, avant une régression spontanée sans séquelles. Les œdèmes (***fig. 2 A et B***) sont observés au niveau cutané principalement sur des zones de peau lâche (visage, zone cervicale, organes génitaux externes) mais pas uniquement (extrémités, tronc, abdomen), et les muqueuses, qui en font la gravité du fait du risque asphyxique lié aux atteintes linguales et laryngées, ou de la muqueuse intestinale, provoquant un syndrome occlusif très douloureux. Les atteintes laryngées représentent 1 % des crises mais surviennent au moins une fois au cours de la vie chez 50 % des patients. Les crises engageant le pronostic vital (atteinte de la face, de la langue et des voies aériennes supérieures) et celles induisant une gêne fonctionnelle majeure (crises abdomi-

Fig. 2 : Exemples d'angiœdèmes sous-cutanés. **A :** Mains. **B :** Face. **C :** Cervical avec *erythema marginatum*.

nales, atteinte périphérique entraînant une incapacité fonctionnelle, un absentéisme scolaire ou professionnel) sont considérées sévères et requièrent un traitement en urgence (voir *infra*). Les épisodes peuvent survenir après exposition à des facteurs physiques (appui prolongé, mouvements répétés, traumatisme local, y compris geste médical) ou psychiques (stress, émotions fortes), des stimulations immunitaires (viroses, infections bactériennes) ou hormonales (estrogéno-sensibilité marquée, notamment dans les formes à C1INH normal associées à une mutation F12) [3, 10] ; la survenue inopinée n'est cependant pas exceptionnelle. Il n'y a jamais de fièvre, d'inflammation cutanée ni d'urticaire, mais parfois une éruption cutanée précède ou accompagne la survenue d'un œdème : *erythema marginatum* (***fig. 2 C***).

Si les manifestations en rapport avec un angiœdème bradykinique sont les mêmes quelle qu'en soit la cause, les sites préférentiellement atteints peuvent différer ; ainsi les angiœdèmes héréditaires par déficit en C1INH et mutation de F12 se manifestent très fréquemment par des crises douloureuses abdominales ; les AO héréditaires par mutations du plasminogène (PLG) et les formes acquises liés aux IEC par des œdèmes de la langue.

L'âge de survenue des œdèmes varie selon les types : 10 ans en moyenne dans les formes héréditaires avec déficit en C1INH, à la puberté dans les AO par mutation F12, vers 30 ans dans les AO par mutation PLG ; les AO par déficit acquis en C1INH surviennent en moyenne à 60 ans, et sont exceptionnels avant 40 ans. La fréquence des épisodes est variable entre les individus d'une même famille et au cours de la vie d'un même individu.

Biologie

Le diagnostic repose sur le dosage (vérifié sur deux prélèvements, de préférence dans un laboratoire de référence) [11, 12] de C1INH fonctionnel inférieur à 50 % pour les formes à C1INH bas. Le dosage de C1INH pondéral est abaissé dans les angiœdèmes héréditaires de type 1 et dans les AO par déficit acquis, et normal dans les AOH de type 2. La fraction C4 du complément est le plus souvent abaissée. La fraction C1q est abaissée dans la plupart des formes acquises, contrairement aux formes héréditaires (***tableau I***). La recherche de mutation *SERPING1* est recommandée chez le sujet index d'une famille. Dans les angiœdèmes par déficit acquis en C1INH, environ 50 % des patients ont un anticorps anti-C1INH, principalement les formes associées à une gammapathie monoclonale ou sans pathologie associée. En cas d'histoire évocatrice et de normalité du C1INH, la recherche de mutation F12 et PLG est effectuée en première intention, complétée par la recherche mutation KNG1 en cas d'histoire familiale [11, 14].

Le diagnostic d'angiœdème bradykinique à C1INH normal sans mutation identifiée doit rester très prudent. En effet en l'absence de dosage fiable de la bradykinine, trop labile, et de l'histamine, peu spécifique, il n'existe pas de moyen biologique de distinguer un angiœdème histaminique non allergique ou mastocytaire spontané d'un angiœdème bradykinique à C1INH normal sans mutation associée, bien plus rare. Ce diagnostic ne doit être porté qu'après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire auprès d'un centre de référence (voir *infra*), après échec d'un traitement antihistaminique à fortes doses pendant au moins 3 mois.

Enquête familiale

Du fait du caractère héréditaire autosomique dominant de la pathologie, il est indispensable de dépister tous les membres de la famille du cas index, même les apparentés non symptomatiques. Chez les enfants, la recherche de la mutation familiale peut être réalisée dès la naissance, et le dosage de C1INH est fiable dès le 6e mois de vie.

Traitement des angiœdèmes bradykiniques (*fig. 3*) [12, 13]

>>> Crises

Les crises d'angiœdème ne requièrent pas toujours de traitement mais toute

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La prise en charge des angiœdèmes héréditaires nécessite un suivi régulier par un médecin référent du CREAK. Les patients doivent avoir sur eux une carte de soins et d'urgence pour la maladie rare et disposer à domicile du traitement d'urgence (icatibant, concentrés de C1INH) du fait de la gravité potentielle de la maladie.
- Les traitements habituellement utilisés dans les angiœdèmes histaminiques/allergiques atteignant les voies aériennes supérieures (antihistaminiques, adrénaline et corticoïdes) sont inefficaces et leur administration dans le cadre de l'AOH peut retarder la prise en charge spécifique, augmentant le risque de décès.

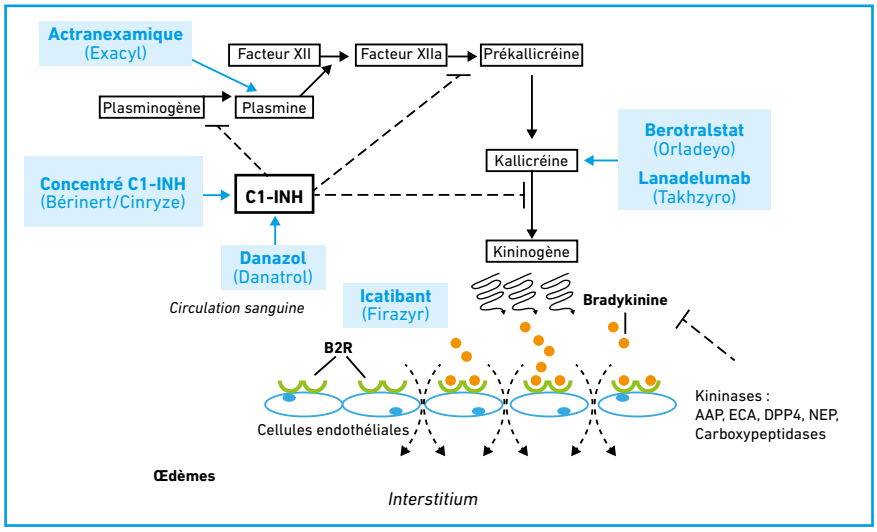

Fig. 3 : Cibles thérapeutiques dans l'angiœdème bradykinique.

crise située au-dessus du cou, exposant à un risque d'œdème asphyxique, ou toute crise douloureuse abdominale doit être traitée dans les plus brefs délais, soit par icatibant, inhibiteur de la liaison de la bradykinine sur son récepteur endothélial, 30 mg en injection sous-cutanée, soit par concentré de C1INH à la posologie de 20 UI/kg. L'icatibant (Firazyr ou ses génériques) est contre indiqué pendant la grossesse et à la phase aiguë d'un infarctus cérébral ou myocardique. L'acide tranexamique, antifibrinolytique qui inhibe la production de plasmine, n'est plus recommandé en traitement des crises, du fait d'une efficacité très inconstante.

>>> Prophylaxie à court terme

Tout soin dentaire et tout geste invasif (chirurgie, endoscopie) nécessite une prémédication par concentré de C1INH à la posologie 20 UI/kg 1 à 6 heures avant le geste. Cette prophylaxie ne prévenant pas parfaitement la survenue d'un angiœdème, il est indispensable que le patient dispose du traitement pour les crises pouvant survenir dans les 24 heures après le geste.

>>> Prophylaxie à long terme

Un traitement prophylactique peut être indiqué afin de limiter la survenue des crises et d'améliorer la qualité de vie des patients. Ainsi, il sera proposé à tout patient présentant plus d'une crise par mois, plus de cinq crises sévères par an, ou des crises ayant un retentissement important sur sa qualité de vie. Plusieurs médicaments disposent de l'autorisation de mise sur le marché :

– danazol (Danatrol), androgène atténué qui augmente la synthèse hépatique de C1INH, à la dose maximale conseillée de 600 mg par semaine par voie orale ;

– concentrés de C1INH dérivés du plasma (Cinryze, Berinert) à la posologie de 20 UI/kg une ou deux fois par semaine par voie intraveineuse ;

– lanadelumab (Takzhyro), anticorps monoclonal anti-kallicréine, à la posologie de 300 mg toutes les 2 ou 4 semaines par voie sous-cutanée, à partir de l'âge de 12 ans et un poids corporel de 40 kg ;

– berotralstat (Orladeyo), inhibiteur oral de la kallicréine, à la posologie de 150 mg par jour par voie orale, à partir de l'âge de 12 ans et un poids corporel de 40 kg ;

– acide tranexamique (Exacyl, Spotof) par voie orale à la posologie de 25 mg/kg/j à 75 mg/kg/j en deux ou trois prises chez l'enfant et l'adulte.

Du fait de ses effets androgéniques, le danazol est contre indiqué chez l'enfant pré pubère et en cas de cancer androgénosensible, et déconseillé chez la femme. Lanadelumab et berotralstat sont contre indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

Les macro progestatifs (acétate de nomegestrol : Lutenyl, acétate de chlormadinone : Luteran) ont été utilisés avec efficacité du fait de leur effet anti gonadotrope chez les femmes, mais sont désormais déconseillés en raison du risque de survenue de méningiomes, surtout en cas d'utilisation prolongée chez des femmes de plus de 50 ans.

>>> Les crises d'angiœdèmes bradykinique de cause médicamenteuse doivent être traitées avec les mêmes indications et modalités que les formes héré-

ditaires ; l'arrêt du médicament impliqué est impératif, et doit être définitif [15].

>>> Les angiœdèmes par déficit acquis en C1INH répondent aux mêmes traitements que les formes héréditaires ; les épisodes d'angiœdèmes s'atténuent ou disparaissent le plus souvent en cas de traitement efficace de l'hémopathie associée [16].

Éducation thérapeutique

La prise en charge d'un patient présentant un angiœdème bradykinique justifie d'une prise en charge dans un Centre de Référence Maladie Rare (CRMR) du réseau du Centre de Référence des angiœdèmes à Kinine (CREAK) [17, 18]. Les patients bénéficient d'une éducation sur les manifestations et la prise en charge de la maladie, et doivent impérativement disposer d'un traitement de crise à domicile et être formés à l'auto-administration selon le protocole mis en place avec leur médecin référent. Une carte identifiant la maladie rare, précisant les traitements d'urgence et les coordonnées de ses médecins référents est remise à chaque patient. Une astreinte téléphonique nationale est joignable 24H/24 permettant de conseiller les professionnels de santé pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence [17]. Cette maladie fait partie de la liste des affections de longue durée (ALD 7 : déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé).

Conclusion

Les angiœdèmes bradykiniques sont diagnostiqués devant une histoire d'œdèmes récurrents et de crises douloureuses abdominales, dont la survenue n'est pas prévenue par un traitement antihistaminique à bonne dose, le plus souvent dans un contexte d'histoire familiale, de prise médicamenteuse ou d'hémopathie lymphoïde, et des anomalies biologiques (baisse du C1INH fonctionnel, mutations).

En cas de forme héréditaire, le dépistage des apparentés est indispensable, et le suivi des angiœdèmes bradykiniques doit être effectué en lien avec un CRMR, afin de proposer au patient l'accès aux traitements des crises, et à la prophylaxie à court et long terme.

Les options thérapeutiques ont radicalement changé ces dernières années, et de nombreuses molécules sont en développement (traitement oral des crises, autres options de prophylaxie au long cours, thérapie génique).

BIBLIOGRAPHIE

1. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med* (Lond), 2019;80:391-398.
2. Aygören-Pürsün, Magerl, Maetzel *et al.* Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*, 2018;13:73.
3. Bork K, Wulff K, Hardt J *et al.* 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.
4. Bork K, Machnig T, Wulff K *et al.* Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*, 2020;15:289.
5. Veronez, Csuka, Sheikh *et al.* The Expanding Spectrum of Mutations in Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:2229-2234.
6. Fain O, Mekinina A, Gobert D *et al.* Javaud Drug induced angioedema (ACE-inhibitors and other). *Presse Med*, 2015;44:43-47.
7. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2017;19:1377-1382.
8. Vigneron C, Lecluse A, Ronziere T *et al.* Angioedema associated with thrombolysis for ischemic stroke: analysis of a case-control study. *J Intern Med*, 2019;286:702-710.
9. Gobert D, Paule R, Ponard D *et al.* A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine* (Baltimore). 2016;95:e4363.
10. Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I *et al.* Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*, 2020;78:106080.
11. Bouillet L, Defendi F, Hardy G *et al.* Diagnostic biologique des angiœdèmess bradykiniques : les recommandations du CREAK. *Presse Med*, 2019;48:55-62.
12. Protocole national de diagnostic et de soins. Angiœdèmess héréditaires à kinine. 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds-ibg-5xi2021.pdf
13. Maurer M, Magerl M, Betschel S *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*, 2022;77:1961-1990.
14. Germenis, Margaglione, Bosco Pesquero *et al.* International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:901-911.
15. 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.
16. Gobert D, Bouillet L, Armengol G *et al.* Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: CREAK recommendations for diagnosis and treatment. *Rev Med Interne*, 2020;41:838-842.
17. https://creak-france.fr/
18. https://marih.fr/

L'auteure a obtenu l'accord des patients et des parents de l'enfant pour les photos.

Les auteurs ont déclaré les liens d'intérêts suivants : hospitalité (congrès) par les laboratoires Biocryst, CSL Behring, Pharming, Takeda ; expertise pour les laboratoires Biocryst, Kalvista, Pharming, Takeda.