Le dossier – Allergologie

L'angiœdème héréditaire : un diagnostic différentiel d'allergie à connaître

RÉSUMÉ : L'angiœdème est un œdème localisé d'installation aiguë, cutané ou sous-muqueux. Il peut durer plusieurs jours mais est toujours transitoire, disparaissant spontanément sans séquelles. La majorité des angiœdèmes sont mastocytaires (histaminiques) non allergiques, associés, ou non, à des plaques d'urticaire, et nécessitent uniquement un traitement antihistaminique.
Dans de rares cas (< 1 %), il s'agit d'angiœdèmes bradykiniques, héréditaires ou acquis, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et justifiant d'une prise en charge dans un Centre de référence maladie rare (CRMR) du réseau des Centre de référence des angiœdèmes à kinines (CREAK) (*tableau I*)**.**

M. BOURGOIN-HECK
Service d'Allergologie,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

L'angiœdème (AO) est un œdème localisé d'installation aiguë, dermo-hypodermique ou sous-muqueux, dû à une augmentation temporaire de la perméabilité vasculaire provoquée par la libération de médiateurs vasoactifs [1]. Il est transitoire, disparaissant spontanément sans séquelle. C'est un œdème non inflammatoire et non fébrile, ne prenant pas le godet, pouvant être sensible voire douloureux, en particulier dans les formes abdominales (***fig. 1***).

Angiœdèmes mastocytaires

Dans la grande majorité des cas, l'angiœdème est d'origine mastocytaire (ou histaminique). Il peut être allergique, c'est le cas par exemple de l'AO laryngé

	Angiœdème mastocytaire (dont allergique)	Angiœdème héréditaire
Antécédents	Allergie connue, exposition allergénique	Antécédents familiaux dans 75 % des cas
Prise de médicament	AINS ?	IEC ?
Installation	Rapide	Progressive sur quelques heures
Prodromes	Prurit	Erythème marginé Rash serpigineux
Urticaire associée	Fréquente	Non
Durée	12-24 h	2 à 5 jours
	Répond aux antihistaminiques, corticoïdes et/ou adrénaline	Réfractaire au traitement par antihistaminiques, corticoïdes et/ou adrénaline
Œstrogénosensibilité	±	oui

Tableau I : Comparaison AO mastocytaire et bradykinique.

Le dossier – Allergologie

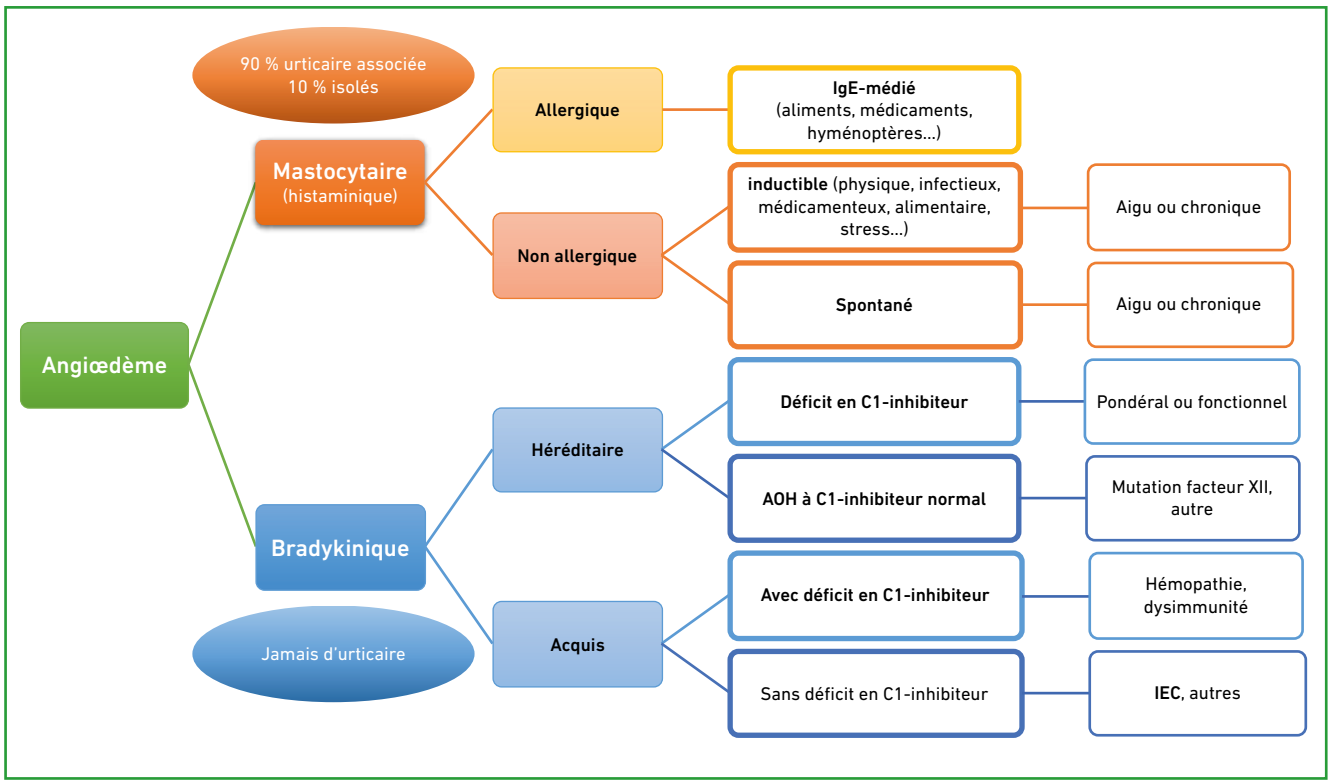

Fig. 1 : Classification des différents types d'AO, d'après Julia Crochet. Angiœdèmes histaminiques *vs* bradykiniques : mortalité par asphyxie. Médecine humaine et pathologie, 2017 de [13].

survenant lors d'une allergie alimentaire IgE-médiée, dont le traitement est l'adrénaline IM. Mais le plus souvent, il s'agit d'un équivalent d'urticaire aiguë récidivante ou d'urticaire chronique. Il s'agit en effet d'une pathologie fréquente touchant un adulte sur dix au cours de sa vie ; environ 40 % de ces urticaires sont associées à des angiœdèmes et 10 % se présentent sous forme d'AO isolés [1]. Le traitement repose alors en première intention sur les antihistaminiques.

Angiœdèmes bradykiniques

1. Physiopathologie

L'inhibiteur de la C1-esterase (C1-INH) régule à la baisse la production de bradykinine en agissant à différentes étapes de la cascade, par inhibition de la plasmine, du facteur XII de la coagulation (Hageman) et de l'activité de la kallicréine [2]. Une activité insuffisante du C1-INH entraîne donc une surproduction de bradykinine, ce qui augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins et conduit à un gonflement des tissus [3]. Le gène codant pour *C1-INH* appelé *SERPING1* est situé sur le chromosome 11 [4].

● **L'angiœdème héréditaire** (AOH) est une maladie génétique rare, potentiellement mortelle, caractérisée par des épisodes aigus, récurrents et imprévisibles d'AO, médiés par la bradykinine. L'excès de bradykinine est lié à un déficit en C1-INH pondéral ou fonctionnel (AOH de type 1 et 2), ou à une activation de la voie du facteur XII de la coagulation (AOH à C1-INH nomal) [3]. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, le risque d'en être atteint est donc de 50 % pour les descendants. De plus, 25 % des patients présentent des mutations de novo du gène *SERPING1* [4]. La prévalence globale de l'AOH est estimée à 1/50 000, ce qui représente environ 1 500 personnes en France [5].

● Il existe d'autres types d'AO bradykiniques, notamment les **angiœdèmes acquis**, observés le plus souvent après l'âge de 50 ans dans le contexte de syndromes lymphoprolifératifs, ainsi que les **angiœdèmes** induits par les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** de l'angiotensine (IEC) [6].

2. Présentation clinique

Contrairement à l'AO allergique, l'angiœdème bradykinique s'installe progressivement sur quelques heures. La phase d'état persiste de 1 à 5 jours, suivie d'une régression spontanée sans séquelle. Certains patients décrivent des prodromes, le plus souvent avant une crise abdominale. Ils peuvent être assez spécifiques, tels que le rash serpigineux

Le dossier – Allergologie

Fig. 2 : Érythème marginé (avec l'autorisation du Dr Delphine Gobert).

Fig. 3 : Angiœdème bradykinique lèvre et joue.

ou l'érythème marginé, qui ne doivent pas être confondus avec une urticaire (***fig. 2***). Asthénie et irritabilité peuvent également précéder une crise.

Toutes les zones du corps peuvent être touchées, avec des atteintes préférentielles. Les **œdèmes cutanés** touchent principalement les mains et les pieds, le visage (lèvres, paupières) (***fig. 3***) et les organes génitaux externes.

Lorsque l'œdème atteint la **muqueuse digestive**, il provoque des douleurs abdominales intenses pouvant être associées à un syndrome sub-occlusif avec nausées et vomissements. Ces crises douloureuses peuvent mimer un abdomen chirurgical, conduisant parfois à des laparotomies blanches. Elles s'en différencient par l'absence de fièvre et de syndrome inflammatoire biologique, et régressent spontanément en 48 à 72 h, beaucoup plus rapidement sous traitement adapté.

L'atteinte des voies aériennes supérieures (langue et surtout larynx) est responsable du risque vital, mais également d'une part importante de l'impact sur la qualité de vie. Comme tout œdème laryngé, les symptômes débutent par une "gène" laryngée, une dysphonie puis une dyspnée inspiratoire et stridor. Les œdèmes laryngés représentent globalement 1 % des crises d'angiœdème héréditaire et sont rares chez le jeune enfant [7], mais touchent jusqu'à 50 % des patients au cours de leur vie. Le risque asphyxique est majeur, avec des décès dans 14 à 33 % des cas [8]. Il est d'autant plus important chez l'enfant, en raison du faible diamètre des voies aériennes [9]. En effet, le traitement spécifique par icatibant ou concentré de *C1-INH* interrompt la progression mais ne permet pas de le faire régresser plus rapidement que l'évolution naturelle. Le traitement doit donc être le plus précoce possible, dès la survenue des symptômes et au moindre doute. En cas de progression de l'œdème, une intubation oro ou naso-trachéale est souvent nécessaire, voire une cricothyroïdotomie.

Le site des crises et leur fréquence sont très variables d'un patient à l'autre, et même au cours de la vie d'un patient.

3. Histoire naturelle de la maladie

Les premiers symptômes peuvent apparaître à tout âge ; ils surviennent en moyenne entre 5 et 11 ans chez les patients atteints d'AOH de type 1 ou 2, rarement avant 2 ans, mais ils peuvent arriver très précocement, voire *in utero*. On constate fréquemment une aggravation des crises à la puberté chez les filles en raison du caractère œstrogénosensible de l'angiœdème héréditaire. Les pilules œstroprogestatives sont donc formellement contre-indiquées, et il faut penser à cette étiologie en cas d'AO récurrents survenant depuis l'introduction de la pilule. L'aggravation pendant les grossesses est inconstante.

Les AOH à *C1-INH* normal par mutation du gène du facteur XII de la coagulation sont particulièrement sensibles aux œstrogènes, et les symptômes débutent généralement à la puberté ou lors de la première grossesse chez les femmes, l'âge de l'apparition de la première crise étant en moyenne de 21 ans. Les hommes porteurs de la mutation restent généralement asymptomatiques, mais quelques cas ont été décrits [5].

Facteurs déclenchant les crises d'AO :
– stress, émotions (y compris positives) ;
– traumatismes, mêmes minimes, appui prolongé, mouvement répété : justifie une prophylaxie en cas de geste invasif (soins dentaires, endoscopies, intubation, chirurgie) ;
– infections ;
– règles, grossesse ;
– médicaments : IEC/ARA2, œstrogènes, anti-androgènes (qui sont donc contre-indiqués) ;
– le plus souvent, aucun facteur déclenchant identifiable.

4. Diagnostic biologique

Devant la suspicion clinique d'angiœdème héréditaire, le bilan biologique est recommandé, y compris en l'absence d'antécédents familiaux. La *World Allergy Organisation* (WAO) et l'*European Academy of Allergy & Clinical Immunology* (EAACI) recommandent de réaliser les dosages plasmatiques du *C1-INH* pondéral et fonctionnel, et du C4 [3, 10]. Il est à noter que ces dosages varient avec l'âge, pour atteindre un taux adulte entre 6 et 36 mois ; il ne faut donc pas hésiter à contrôler un dosage trop précoce. Le bilan est à effectuer en dehors d'une crise et d'un processus inflammatoire.

Si ces examens sont normaux mais que la suspicion clinique reste forte, on peut suspecter un AOH à C1-inh normal. Dans ce cas, seule l'analyse peut faire le diagnostic de certitude. De nombreuses mutations ont été décrites, les plus fréquentes sont celles qui touchent le facteur XII.

En cas de dépistage familial et si la mutation du parent atteint est connue, un diagnostic génétique très précoce est possible, sur prélèvement sanguin ou écouvillonnage buccal. Il importe de poser le diagnostic le plus précocement possible chez ces patients, idéalement avant l'apparition des premières crises afin d'optimiser leur prise en charge et d'en réduire l'impact.

Il n'y a pas d'indication à un dépistage anténatal.

Une fois le diagnostic certain, il est indispensable de réaliser une enquête familiale, afin de rechercher les apparentés porteurs de la maladie.

5. Traitement pédiatrique

● Traitement des crises

Toute crise d'AO survenant au-dessus des épaules (visage, langue, cou, etc.) doit être traitée rapidement, de même que les crises douloureuses abdominales. Le traitement d'attaque de première intention est l'icatibant en injection sous-cutanée lente, à la posologie adaptée au poids de l'enfant. Ce traitement ne fait pas régresser l'œdème, mais interrompt sa progression. Il est donc très important de l'administrer le plus rapidement possible après le début de la crise, en particulier en cas d'atteinte laryngée. En cas d'efficacité partielle ou de récidive précoce de la crise, une nouvelle injection peut être réalisée 6 heures après la première.

En cas d'inefficacité ou de contre-indication de l'icatibant, notamment chez les enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg, ainsi que chez les femmes enceintes, un traitement par inhibiteur de la C1 estérase humaine (dérivé du plasma) peut être administré, par voie intra-veineuse lente, ce qui nécessite le plus souvent un passage aux urgences. Les deux spécialités disponibles en France sont Berinert et Cynrize, à perfuser à la dose de 20 UI/kg, en sachant que tout flacon entamé doit être administré intégralement.

● Prophylaxie à court terme

Tout type de traumatisme est susceptible de déclencher une crise qui, dans les voies respiratoires, peut conduire à une asphyxie. Une prophylaxie est donc indiquée avant tout geste invasif, en particulier pour les interventions chirurgicales et dentaires [11]. Elle consiste en une perfusion d'inhibiteur de la C1 estérase, 1 à 12 heures avant l'intervention, toujours à la même posologie de 20 UI/kg et tout flacon entamé étant administré intégralement [5]. De plus, deux doses de traitement d'attaque doivent être disponibles en cas de crise [11].

L'icatibant n'est pas indiqué pour la prophylaxie à court terme.

● Prophylaxie à long terme

L'indication d'un traitement prophylactique à long terme, ou traitement de fond, est à discuter au cas par cas, mais concerne généralement les patients ayant des crises répétées et/ou sévères et/ou ayant un fort impact sur la qualité de vie.

Au-delà de 12 ans, les traitements disponibles sont les mêmes que ceux des adultes, il s'agit en première intention du lanadelumab et du berotralstat. Ces médicaments agissent en se liant à la kallicréine plasmatique, bloquant ainsi leur site de liaison, ce qui entraîne une diminution de la production de bradykinine. Le lanadelumab est administré par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines, tandis que le berotralstat est un traitement quotidien *per os*.

Entre 2 et 12 ans, seul le lanadelumab est disponible depuis peu. Une étude de phase III est en cours pour le berotralstat dans cette tranche d'âge.

L'acide tranexamique a longtemps représenté la seule possibilité thérapeutique chez l'enfant, et reste une alternative si les autres options ne sont pas disponibles (25 à 75 mg/kg/j en deux ou trois prises avec une dose maximale de 3 g/jour) [5]. Il est généralement bien toléré chez l'enfant, et ses contre-indications sont rares (antécédents de thrombo-embolie principalement). Il n'y a toutefois pas d'AMM dans cette indication.

Quelle qu'elle soit, la prophylaxie à long terme n'exclut pas la possibilité de crises, et un traitement d'attaque doit toujours être disponible [5].

● Prise en charge non médicamenteuse

Comme dans toute pathologie chronique, l'éducation thérapeutique est indispensable, afin d'aider les familles à acquérir les compétences d'autosoins nécessaires. Il s'agit, avant tout, de compétences de sécurité : savoir reconnaître ses crises et alerter un adulte pour les enfants, savoir quand et comment réaliser l'injection d'icatibant pour les parents, et quand se rendre aux urgences. Plus particulièrement dans le cas de maladies rares, la rencontre d'autres enfants et familles confrontés à la même maladie est très bénéfique, et le partage d'expérience souvent plus efficace que les conseils dispensés par les professionnels de santé. Dans cet esprit, les associations de patient (AMSAO) peuvent également apporter un soutien.

La mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI) est également un élément important de la prise en charge pédiatrique, permettant de sécuriser l'accueil de l'enfant en collectivité, mais également de rassurer l'équipe enseignante.

Enfin, il faut savoir rechercher les signes d'anxiété, voire de dépression, qui peuvent être en lien avec l'impact de la maladie, mais également en être un facteur aggravant. Comme dans d'autres pathologies chroniques, de nombreux enfants atteints d'AOH souffrent d'alexithymie, en lien avec des niveaux critiques de stress perçu [12], qu'il importe de prendre en charge précocement.

Le dossier – Allergologie

BIBLIOGRAPHIE

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A *et al.* Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International W orking Group. *Allergy*, 2014;69:602-616.
2. Launay D, Bouillet L, Boccon-Gibod I *et al.* [Hereditary angioedema and its new treatments: An update]. *Rev Med Interne*, 2023;44:344-353.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *World Allergy Organization Journal*, 2022;15:100627.
4. Zafra H. Hereditary angioedema: a review. *WMJ*, 2022;121:48-53.
5. Boccon-Gibod I. PNDS ANGIOEDÈME HÉRÉDITAIRE - Diagnostic et prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant [Internet], 2021. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds-ibg-5xi2021.pdf
6. Agostoni A, Aygorenpursun E, Binkley K *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.
7. Campos RDA, Valle SOR, Toledo EC. Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *J Pediatr*, 2021;97:S10-6.
8. Crochet J, Lepelley M, Yahiaoui N *et al.* Bradykinin mechanism is the main responsible for death by isolated asphyxiating angioedema in France. *Clin Exp Allergy*, 2019;49:252-254.
9. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *All Asth Clin Immun*, 2010;6:19.
10. Bouillet L, Defendi F, Hardy G *et al.* Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. La Presse Médicale, 2019;48:55-62.
11. Ajewole O, Lanlokun M, Dimanche S *et al.* Short-term prophylaxis for children and adolescents with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 2021;42:205-213.
12. Savarese L, Mormile I, Bova M *et al.* Psychology and hereditary angioedema: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*, 2021;42:e1-7.
13. Crochet J. Angioedèmes histaminiques vs bradykiniques: mortalité par asphyxie [Internet]. Grenoble Alpes; 2017. Available from: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01589629

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.