

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES ŒDÈMES ANGIONEUROTQUES HÉRÉDITAIRES :

illustration clinique et brève revue de la littérature

O. BONHOMME (1), M. MOUTSCHEN (2)

RÉSUMÉ : L'œdème angioneurotique héréditaire est une affection autosomique dominante caractérisée par la survenue intempestive, à fréquence variable, d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux. Le médiateur principalement impliqué dans le développement des œdèmes est la bradykinine, ce qui distingue les œdèmes angioneurotiques héréditaires des œdèmes médiés par l'histamine, une distinction qui a toute son importance sur le plan diagnostique et thérapeutique, car les œdèmes angioneurotiques héréditaires ne répondent pas aux thérapeutiques antihistaminiques. Il s'agit d'une pathologie rare, grave, potentiellement mortelle et pour laquelle de nouveaux traitements efficaces sont actuellement disponibles. Après la présentation du cas clinique illustratif d'une patiente atteinte d'œdème angioneurotique héréditaire, cet article reviendra sur la classification et le diagnostic des œdèmes non accompagnés d'urticaire. Enfin, il passera en revue les dernières recommandations en matière de prise en charge.

MOTS-CLÉS : *Oedèmes angioneurotiques héréditaires - Angio-œdèmes - Traitement - Diagnostic - Classification*

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEREDITARY ANGIOEDEMA : CLINICAL ILLUSTRATION AND BRIEF LITERATURE REVIEW

SUMMARY : Hereditary angio-oedema is an autosomal dominant transmitted disease that is characterized by swellings of the sub-cutaneous or mucosal tissues. The edematous manifestations develop over a few hours and disappear spontaneously in a few days. This disease, which is due to an excess of bradykinine, a peptide that induces vasodilatation and increases vascular permeability, is different from angio-oedema mediated by histamine (frequently accompanied by urticaria). This difference explains the inefficiency of anti-allergic therapies to treat the crises. This condition, although rare, is important to know because it is potentially lethal if the edema leads to laryngeal obstruction. After the report of a clinical example, this paper will consider the pathophysiology and the classification of angio-oedema without urticaria. New therapeutic recommendations for the treatment of hereditary angio-oedema will also be considered.

Keywords : *Hereditary angio-oedema - Angio-oedema - Treatment - Diagnosis - Classification*

INTRODUCTION

Le terme «angio-œdèmes» définit une réaction vasculaire qui atteint les vaisseaux sous-cutanés et/ou sous-muqueux et qui entraîne une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui résulte en un gonflement tissulaire.

Le terme œdème angioneurotique en est un synonyme.

L'œdème angioneurotique héréditaire (HAE) est une pathologie autosomique dominante, grave et rare. Sa prévalence est estimée à environ 1/50.000 à 1/100.000. Elle est caractérisée par la survenue imprévisible d'œdèmes localisés (sous-cutanés et/ou sous-muqueux), non accompagnés d'urticaire et qui ne répondent pas aux administrations d'antihistaminiques, de corticoïdes ou d'adrénaline, ce qui les distingue des œdèmes d'origine histaminergique. Les atteintes les plus fréquentes concernent les mains, les pieds, le visage, les organes génitaux externes, la muqueuse du tube

digestif et des voies aériennes supérieures. Les crises s'installent en quelques heures et disparaissent généralement en quelques jours. Souvent impressionnantes, elles sont spontanément résolutive, bien que parfois extrêmement douloureuses lorsqu'elles atteignent la muqueuse digestive. L'intérêt de connaître cette pathologie réside dans le caractère potentiellement mortel d'une atteinte laryngée sans possibilité de réponse aux thérapeutiques que le clinicien serait tenté d'administrer en première intention, d'autant plus que de nouveaux traitements très efficaces sont disponibles depuis peu.

Après la présentation d'un cas illustratif, cet article discutera du diagnostic et du traitement de cette pathologie sous ses différentes formes.

ILLUSTRATION CLINIQUE

Une patiente se présente aux urgences pour crampes abdominales et œdèmes «diffus» accompagnés d'une dyspnée.

A l'anamnèse, les symptômes sont en aggravation progressive depuis 12h. La patiente a présenté un épisode de fièvre à 38,5°C la veille de son admission. Elle avait été préalablement mise sous clarithromycine et Solu-Medrol® par son médecin traitant pour une odynophagie persistante. Elle informe également l'équipe médicale qu'elle est atteinte d'un déficit génétique

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service des Maladies infectieuses et de Médecine interne générale, CHU de Liège. Directeur Recherche GIGA, Unité de Recherche Immunologie et Maladies infectieuses.

en inhibiteur de C1 estérase (C1-INH). Elle possède un traitement préventif contre cette pathologie sous forme de 400 mg de Danazol®/j (2 x 200 mg), mais elle avoue ne pas l'avoir pris au cours des six derniers jours. La patiente présente régulièrement des crises (environ 1/15 jours) qui, le plus souvent, atteignent les extrémités. L'examen clinique retrouve une fréquence ventilatoire de 12/min, la patiente est eupnéique, mais presque totalement aphone. Elle présente d'importants œdèmes au niveau des membres supérieurs et inférieurs à prédominance distale ainsi qu'au niveau de l'hémi-face droite avec effacement du pli nasogénien droit. Ces œdèmes ne sont accompagnés ni de rougeur, ni de prurit. L'abdomen reste souple et tympanique, mais est diffusément douloureux à la palpation. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

A la biologie, on retrouve un syndrome inflammatoire ainsi qu'une polyglobulie.

La radiographie thoracique est normale.

Le diagnostic le plus probable retenu est celui de crise aiguë d'œdème angioneurotique dans un contexte de pharyngite. La patiente est transférée en soins intensifs pour administration de 1.500 U de concentrés en C1-INH en IV et surveillance, vu le risque d'obstruction des voies aériennes supérieures. Deux jours plus tard, l'évolution a été favorable sous ce traitement et la patiente est transférée en salle banalisée.

Sur base de l'analyse du dossier médical, on apprend que le diagnostic de déficit génétique en C1-INH avait été posé à l'âge de deux ans suite à des dosages biologiques qui avaient révélé un C4 abaissé, ainsi qu'un taux plasmatique et une activité du C1-INH diminués (6,4 mg % et 0% respectivement). Les crises sont de fréquence variable. Elles sont, dans certains cas, accompagnées d'une éruption maculaire érythémateuse. Le fils et le père de la patiente sont également atteints par la maladie, le père est décédé dans les suites d'une crise laryngée.

QUAND PENSER AU DIAGNOSTIC ?

Les HAE se manifestent cliniquement par des poussées œdémateuses imprévisibles survenant de manière plus ou moins fréquente (parfois plusieurs fois par mois) et pouvant atteindre le tissu sous-cutané ou les muqueuses. Il existe des périodes durant lesquelles la maladie est «plus active» avec des crises plus fréquentes et parfois plus sévères alternant avec des périodes de pseudo-rémission, parfois de plusieurs mois

(1). L'œdème se développe en quelques heures et persiste généralement quelques jours avant de disparaître spontanément.

La crise inaugurale survient généralement dans l'enfance ou l'adolescence avec une moyenne d'âge de 11 ans (2), ce qui, en plus de la présence d'antécédents familiaux dans 75% des cas, distingue, sur le plan clinique, les formes héréditaires d'angio-œdèmes des formes acquises. Chez notre patiente, la maladie s'est donc manifestée très précocement (2 ans). Il est possible que les formes à révélation précoce soient également plus agressives.

Les crises d'angio-œdèmes peuvent survenir sans facteur déclenchant, mais peuvent également se manifester suite à un traumatisme mineur, une inflammation, une infection locale, un stress psychologique ou une fatigue importante. Chez notre patiente, un facteur déclenchant potentiel est celui de l'angine, de même que la mauvaise compliance au traitement prophylactique (3, 4).

En termes de fréquence, ce sont les atteintes sous-cutanées et abdominales qui dominent le tableau clinique; elles concernent 98% des crises et pratiquement 100% des patients (2). Les atteintes cutanées peuvent comprendre : les extrémités, la face, les organes génitaux, le tronc et le cou. Elles sont, dans l'immense majorité des cas, non douloureuses et ne sont jamais accompagnées d'urticaire. Toute crise, qu'elle soit cutanée ou non, peut s'accompagner d'un rash maculaire érythémateux non induré, non douloureux, non prurigineux (ce n'est donc pas une urticaire) : c'est l'érythème marginé. Cette dernière manifestation clinique, lorsqu'elle est présente, apporte un indice précieux quant au diagnostic de crise d'HAE.

Pour ce qui est des atteintes abdominales, elles font partie des manifestations typiques de cette maladie. Elles concernent 97% des patients et 48% des crises (2). Les symptômes abdominaux évoluent typiquement en quatre phases (5) : abdominale précoce (non douloureuse, elle est faite surtout d'inconfort et de ballonnement abdominal), crescendo, maximales et decrescendo (qui sont les trois phases douloureuses à proprement parler). Les atteintes abdominales sont parfois précédées par une préphase faite de symptômes non abdominaux (fatigue, sensation de faim, irritabilité, acouphobie, érythème marginé). Les douleurs sont, dans la majorité des cas, de type crampoïde et sont très intenses. Le tableau clinique est celui d'une (sub)occlusion intestinale (5). Les douleurs peuvent être accompagnées de nausées,

vomissements, diarrhée, ainsi que de troubles lipothymiques secondaires à l'hypovolémie, laquelle peut être due à l'œdème lui-même ou aux vomissements et diarrhées. L'un des problèmes majeurs des crises abdominales réside dans leur diagnostic différentiel car il n'existe aucun examen permettant un diagnostic de certitude. De nombreux patients ont subi des explorations chirurgicales intempestives. Chez notre patiente, c'est la présence de manifestations œdémateuses sous-cutanées associées aux douleurs abdominales qui laissait supposer que l'ensemble résultait d'une crise d'HAE. De plus, dans le cas qui nous occupe, l'examen abdominal était plutôt rassurant.

Les crises laryngées sont les plus dangereuses et les plus redoutées puisqu'elles peuvent entraîner la mort par asphyxie (exemple, chez le père de notre patiente). Elles ne concernent, il est vrai, que 0,9% des crises, mais on sait

qu'environ 50% des patients développeront un jour une crise laryngée (2) !

CLASSIFICATION ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les HAE font partie de la grande famille clinique des angio-œdèmes non urticariens. Il s'agit là, plus d'une description clinique que d'un réel diagnostic. Cependant, la classification de ces angio-œdèmes non urticariens est difficile et reste sujette à discussion (6, 7) (tableau I). Il est important de remarquer que l'absence d'urticaire ne signifie pas nécessairement que l'angio-œdème n'est pas d'origine histaminergique, même s'il est vrai que la plupart des angio-œdèmes urticariens sont médiés par l'histamine. Une étude sur 776 patients (6) a permis de montrer que, dans 25% des cas d'œdèmes récidivants, non accompagnés d'urticaire, le HAE était le diagnostic.

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES ANGIO-OEDÈMES NON URTICARIENS (7)

| Familial versus sporadique | Nom | Sous-type | Commentaire | Dosages biologiques | |
|----------------------------|---------------------------|---------------------|---|---|----|
| Familial | HAE par déficit en C1-INH | Type I | Mutation du gène SERPING1 avec déficit fonctionnel et antigénique | C4 très fréquemment abaissé, antigène C1-INH et niveau fonctionnel de C1-INH bas, C1q normal | |
| | | Type II | Mutation du gène SERPING1 avec déficit fonctionnel | C4 très fréquemment abaissé, antigène C1-INH normal, niveau fonctionnel de C1-INH bas. C1q normal | |
| Sporadique | Déficit en C1-INH acquis | - | Associé aux pathologies auto-immunes ou lymphoproliférative | Taux d'antigène de C1-INH, de C4 et de C1q abaissé. Fonction de C1-INH abaissée | |
| | Associé aux IEC | - | Diminution du catabolisme de la bradykinine | Taux antigénique de C1-INH, de C4 et de C1q normaux. Fonction de C1-INH normale | |
| | Allergique | - | Dégranulation mastocytaire médiée par les IgE | // | |
| | Etiologie inconnue | Histaminergique | | Dégranulation mastocytaire | // |
| | | Non histaminergique | | Peut être médié par la bradykinine | // |

HAE : œdèmes angio-neurotiques héréditaires; C1-INH : inhibiteur de la fraction C1 du complément; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; C1q, C4 : fractions correspondantes du complément.

Le plus souvent, les HAE sont dus à une mutation de transmission autosomique dominante atteignant le gène codant pour la protéine inhibitrice du composant C1 du complément (C1-INH) (le gène SERPING1). D'un point de vue biologique, il est possible de classer les HAE en trois grands types (1, 3, 7, 8) (tableau I). Les types I et II sont de loin les plus fréquents. Dans le type I (85%), la mutation entraîne un déficit de production de C1-INH, ce qui se traduit par un taux sanguin bas de C1-INH (inférieur à 50% des valeurs normales) ainsi que par une diminution de l'activité du C1-INH. Dans le type II (15%), la mutation entraîne la synthèse d'une protéine défectueuse, mais qui n'échappe pas au dosage quantitatif. Les taux sanguins de C1-INH dans le type II sont donc normaux et même, parfois, augmentés. Dans ce cas, c'est un dosage de l'activité du C1-INH qui révélera un déficit fonctionnel. Le déficit en C1-INH, qu'il soit quantitatif et/ou fonctionnel, entraîne une hyperactivité du système de contact plasmatique avec hyperproduction de bradykinine, peptide vasodilatateur qui augmente la perméabilité vasculaire et principal médiateur incriminé dans le développement des HAE (fig. 1) (9, 10). Il entraîne également une hyperactivité de la cascade du complément avec consommation des composants C2 et C4 (intérêt diagnostique, tableau II). Dans le cas illustratif, il s'agit donc d'un HAE de type I puisque l'antigène de C4 est abaissé ainsi que les dosages quantitatifs

et fonctionnels du C1-INH. De plus, des antécédents familiaux sont présents.

Le type III, décrit en 2010 (11), beaucoup plus récemment que les deux autres, est aussi appelé HAE avec normalité du C1-INH (et, donc, du complément). Cette dernière appellation devrait d'ailleurs être préférée selon les dernières recommandations de classification (7). L'étiologie de cette troisième forme d'HAE est inconnue dans la majorité des cas et n'est pas due à une mutation du C1-INH. Il a cependant été décrit des mutations du facteur XII de la coagulation (FXII) (fig. 1) (1, 7, 8).

Pour poser le diagnostic d'HAE de type 1 et 2, des analyses génétiques ne sont pas indispensables; elles n'ont d'ailleurs jamais été effectuées chez notre patiente. La combinaison de certains critères diagnostiques peut suffire (tableau II pour les critères diagnostiques) (3). Pour ce qui est du HAE avec normalité du C1-INH, le diagnostic ne peut être formellement posé que si le patient rencontre certains critères bien précis. Parfois, l'incertitude demeure (tableau III).

Pour être complet et éviter le mauvais diagnostic d'HAE, il faut mentionner qu'il existe des formes acquises de déficit en C1-INH entraînant la survenue d'angio-oedèmes (6-8, 12), ainsi que des angio-oedèmes d'origine médicamenteuse ou encore d'origine idiopathique (3, 6, 7) (tableau I).

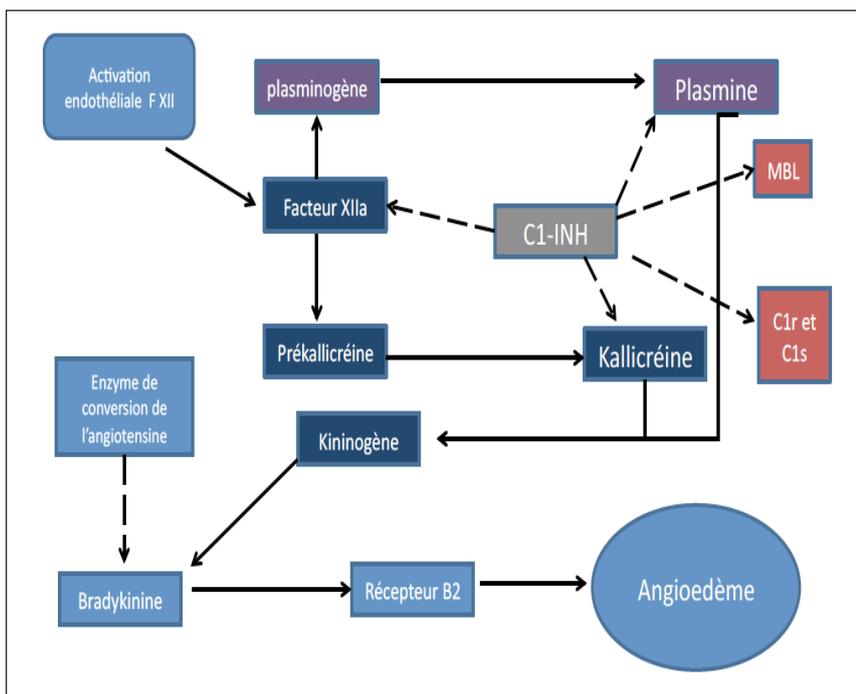


TABLEAU II. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES POUR LES HAE DE TYPES 1 ET 2. UN CRITÈRE CLINIQUE ET UN CRITÈRE BIOLOGIQUE DOIVENT ÊTRE PRÉSENTS. D'APRÈS M. CIRCADI ET H. LONGHURST (3)

| |
|---|
| Critères cliniques |
| - Survenue récurrente d'œdèmes, autolimités de durée habituellement supérieure à 12 heures sans urticaire; - Survenue de douleurs abdominales inexplicables et récurrentes, spontanément résolutive en 24-72h; - Œdèmes pharyngés, laryngés ou oraux récurrents; - Histoire familiale positive. |
| Critères biologiques |
| - Concentration antigénique de C1-INH < 50% de la normale, mesurée à deux reprises, après l'âge d'un an; - Niveau fonctionnel de C1-INH < 50% (chromogenic assay) ou < 84% (ELISA), mesuré à deux reprises après l'âge d'un an ; - Mutation du gène SERPING1 qui entraîne des répercussions fonctionnelles ou un déficit de synthèse de C1-INH. |
| C1-INH : inhibiteur de la fraction C1 du complément. HAE : Oedèmes angio-neurotiques héréditaires. |

TABLEAU III. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES POUR LES HAE AVEC NORMALITÉ DU C1-INH (7)

| |
|---|
| Le patient doit absolument rencontrer les critères suivants pour être diagnostiqué HEA avec normalité du C1-INH : |
| <ul style="list-style-type: none"> • Une histoire clinique d'angio-œdèmes récurrents en l'absence d'urticaire ou de consommation de médicaments incriminés dans la survenue d'angio-œdèmes. • Normalité des taux sanguins de C4 et de C1-INH, normalité de la fonction du C1-INH. |
| Ainsi qu'au moins un des deux critères suivants : |
| <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'une mutation du gène codant pour le FXII associée avec la maladie. • Une histoire familiale positive pour les angio-œdèmes avec résistance aux traitements antihistaminiques à hautes doses. |
| C1-INH : inhibiteur de la fraction C1 du complément HAE : œdèmes angio-neurotiques héréditaires FXII : facteur XII de la cascade de la coagulation. |

TRAITEMENT

Seul, le traitement des HAE de types 1 et 2 a été étudié sous forme d'essais cliniques randomisés contrôlés. Trois grandes classes médicamenteuses ont récemment fait la preuve de leur efficacité : les concentrés en C1-INH : dérivé plasmatisé (Berinert[®], Ceter[®], Cinryze[®]) ou protéines recombinantes (Ruconest[®]); un inhibiteur du récepteur B2 de la bradykinine : Icatibant[®], récepteur impliqué dans la physiopathologie du développement des œdèmes (10); un inhibiteur de la kallikréine : l'écallantide, non disponible en Europe. D'autres traitements plus anciens : androgènes atténués et anti-fibrinolytiques sont également fréquemment évoqués dans la littérature.

D'un point de vue thérapeutique, on peut distinguer trois approches : la prophylaxie à long

terme, la prophylaxie à court terme et le traitement en phase aiguë. Elles ne sont, bien sûr, pas mutuellement exclusives.

Pour ce qui est du traitement en phase aiguë, les dernières recommandations internationales sont claires (1, 3, 4, 13), un des médicaments issus des trois grandes nouvelles classes (concentrés en C1-INH, Icatibant[®], écallantide), devrait absolument être utilisé. Aucune étude comparative entre ces traitements n'est parue jusqu'à présent. Toutes les attaques peuvent justifier un traitement. Les atteintes distales des membres bien qu'elles puissent paraître bénignes, peuvent, en effet, être invalidantes. Les doses recommandées, les principaux effets indésirables et les modalités de surveillance de ces médicaments sont résumés dans le tableau IV. Il a été constaté qu'un traitement précoce

TABLEAU IV. TRAITEMENT DES HAE DE TYPES 1 ET 2

| Spécialité | Indications et doses | Effets indésirables | Surveillance | Commentaires | Mécanisme d'action |
|---|---|--|--|--|---|
| Berinerit | - Phase : (AP ou AA) 20 U/kg en IV lente - STP (AA ou PA) : 20 U/kg IV 1 à 6 h avant intervention | Très bien toléré | Sérologies virales annuelles, vaccination contre HBV et HAV | - Risque théorique de transmission des virus HBV, HCV, HIV, Parvovirus, HEV - Autorisé chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né | Palliation au déficit primaire en C1-INH |
| Cinryze | - Phase aiguë (AA ou PA) 20 U/kg en IV lente -LTP (AA ou PA) : 1000 U tous les 3-4 jours -STP (AA ou PA) : 20 U/kg 1 à 6 h avant l'intervention | // | // | -Autorisé à partir de 12 ans | // |
| Cetor | = Berinerit | // | // | // | // |
| Ruconest | - Phase aiguë (AP uniquement) 50 U/kg en IV lente chez l'adulte uniquement | Anaphylaxie, contre- indiqué chez les patients allergiques à l'antigène épithélial de lapin | -Pas de risque de transmission virale -Dosage annuel des IgE contre l'antigène épithélial de lapin | Protéines recom- binantes produites par les glandes mammaires de lapins transgéniques | // |
| Icatibant | -Phase aiguë (AA ou AP) 30mg en SC chez l'adulte uniquement | - Réaction au site d'injection : prurit, macules érythémateuses, sensation de brûlure: environ 100% des patients | Aucune surveillance particulière | Une deuxième dose peut parfois être nécessaire (10% des cas) 08-27 heures après la première | Antagoniste compéti- tif du récepteur B2 à la bradykinine |
| Androgènes atténués | - LTP : titration empirique jusqu'à atteindre la plus faible dose efficace - STP : à donner 5 j avant et 5 j après l'intervention ou autre événement. Si patient sous LTP : majoration de 50 à 100% de la dose de base. Si non : 10 mg/kg de danazol/j (ou équivalent) | Uniquement pour LTP: Prise de poids, virilisation, irrégularités menstruelles, aménorrhée, céphalées, dépression, adénome et carcinome hépatique, hépatite, HTA, dyslipidémie, hématurie | - Evaluation clinique et biologie 1x/6 mois : numération et formule sanguine, transaminases, Ph. alcalines, lipidogramme, analyse urinaire. - Echographie hépatique 1x/an (1x/ 6 mois si > 200 mg danazol/j ou équivalent) | - Eviter les doses supérieures à 200 mg/j de danazol (ou équivalent) - Contre-indications LTP : enfants < 16 ans, femmes enceintes ou allaitantes, cancer de la prostate, cancer du sein, syndrome néphrotique - Contre-indica- tion STP : femmes enceintes | Augmentation de la production hépatique de C1-INH |
| Anti-fibrinolytiques (surtout acide tranexamique) | - LTP : pas en première intention : 30-50 mg/kg/j en 2-3 prises - STP : à donner 5 j avant et 5 j après | Très bien tolérés, augmentation théorique du risque thrombotique | Aucune surveillance particulière | Myalgies, élévation des CPK, Contre-indiqués si thrombose aiguë ou thrombophilie | Evite la consomma- tion du C1-INH en inhibant la plasmine |

AP : administration professionnelle; AA : auto-administration; C1-INH : inhibiteur de la fraction C1 du complément; SC : sous-cutané; IV : intraveineuse; STP : prophylaxie à court terme; LTP : prophylaxie à long terme; HTA : hypertension artérielle

des crises était généralement plus efficace et que le traitement devrait donc être administré le plus tôt possible (1, 3, 4, 13-15). Au vu de ces résultats, les dernières recommandations internationales sont nettement en faveur de l'utilisation de ces traitements par le patient lui-même, ou l'un de ses proches, à son domicile ou n'importe où ailleurs où il présenterait une crise. Les protocoles d'auto-administration permettent également au patient d'être maître de sa condition et lui donnent le pouvoir de répondre, par lui-même, aux besoins de sa maladie. Ils améliorent la qualité de vie, réduisent la morbidité, l'absentéisme et les coûts liés à la maladie (14). A ce jour, seuls l'Icatibant[®], le Berinert[®] et le Cinryze[®] sont autorisés dans les protocoles d'auto-administration.

La prophylaxie à long terme (LTP) consiste en la prise régulière de traitements dans l'objectif de réduire la fréquence des crises ou, lorsqu'elles surviennent, leur sévérité. Certaines publications ont porté sur des critères d'instauration de la LTP (16). Cependant, les dernières recommandations mentionnent qu'un tel traitement devrait être envisagé dans les situations où le patient fait part d'une importante altération de sa qualité de vie suite au manque de contrôle de sa maladie malgré la prise en charge optimale des phases aiguës (4, 13). Il est probable que les prescriptions de LTP se raréfient suite aux fortes recommandations qui concernent l'auto-administration en phase aiguë. Le Cinryze[®] (un concentré en C1-INH) et les androgènes atténués peuvent être utilisés pour la LTP et ont fait la preuve de leur efficacité dans des essais randomisés contrôlés. Le choix entre l'un ou l'autre de ces traitements doit se faire en concertation avec le patient, en fonction de ses antécédents, des effets secondaires probables et contre-indications. Le tableau IV reprend les indications et effets secondaires de ces traitements. Les anti-fibrinolytiques ne devraient plus être utilisés en première intention car il n'existe pas de preuve formelle de leur efficacité. Ils peuvent rester intéressants dans les cas où les concentrés en C1-INH sont indisponibles et où les androgènes sont contre-indiqués.

La troisième modalité thérapeutique est la prophylaxie à court terme (STP). Il s'agit de mesures thérapeutiques préventives de courte durée, mises en place dans les situations dont il est connu qu'elles risquent d'entraîner la survenue de crises : traumatisme physique, interventions chirurgicales, situations de stress émotionnel... Mais, les données dans la litté-

rature manquent pour en valider formellement l'efficacité. La mise en place de mesures préventives ne dispense pas de la nécessité qu'un traitement de phase aiguë soit disponible, surtout en cas d'intubation, d'intervention sur la sphère ORL ou dentaire. Les traitements qui peuvent être utilisés sont les concentrés en C1-INH (en première intention) et les androgènes atténués (en seconde intention) (tableau IV). Les anti-fibrinolytiques ont également été utilisés dans cette indication mais leur efficacité semble limitée.

Le traitement des HAE avec normalité du C1-INH est actuellement empirique, aucune étude prospective n'est parue jusqu'à présent. Chez certaines patientes, les œstrogènes peuvent être un important facteur aggravant et l'arrêt d'apports d'œstrogènes exogènes peut être bénéfique (17). La prophylaxie à base d'androgènes atténués, d'anti-fibrinolytiques ou de progestérone est prometteuse. Des cas de réussite thérapeutique de crises aiguës à partir de concentrés en C1-INH, Icatibant[®], écallantide, ont été rapportés.

Les spécificités de la prise en charge en pédiatrie ou en obstétrique n'ont pas été abordées ici. Des informations sont néanmoins disponibles dans la littérature (1, 13).

CONCLUSION

Les œdèmes angio-neurotiques héréditaires sont des angio-œdèmes médiés par la bradykinine. Il s'agit d'une pathologie dont il est important de connaître l'existence car : elle est potentiellement mortelle, elle ne répond pas aux thérapeutiques antiallergiques que le praticien pourrait être tenté d'utiliser en première intention et il existe, désormais, des traitements efficaces. Les formes de types 1 et 2 sont les plus fréquentes et les mieux connues actuellement. Elles ont fait l'objet de nombreuses études qui ont permis la publication de consensus d'experts et, plus récemment encore, de recommandations internationales pour leur prise en charge. Les formes avec normalité du C1-INH (anciennement dites type III) ont été décrites beaucoup plus récemment. Elles sont également beaucoup plus rares et encore largement méconnues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bowen T, Circadi M, Farkas H, et al.— 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010, 6, 24.

2. Bork K, Meng G, Staubach P, et al.— Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 2006, **119**, 267-274.
3. Longhurst H, Cicardi M.— Hereditary angio-oedema, *Lancet*, 2012, **379**, 474-481.
4. Cicardi M., Bork K, Caballero T, et al.— Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angio-oedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*, 2012, **67**, 147-157.
5. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, et al.— Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angio-oedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Am J Gastroenterol*, 2006, **101**, 619-627.
6. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al.— Angio-oedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ*, 2006, **175**, 1065-1070.
7. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al.— Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel, *Allergy Asthma Proc*, 2012, **33**, S145-S156.
8. Busse PJ, Buckland MS.— Non-histaminergic angio-oedema: focus on bradykinin-mediated angio-oedema. *Clin Exp Allergy*, 2013, **43**, 385-394.
9. Bouillet L.— L'angio-oedème héréditaire: une révolution thérapeutique. *Rev Med Interne*, 2012, **33**, 150-154.
10. Davis AE.— The physiopathology of hereditary angio-oedema. *Clin Immunol*, 2005, **114**, 3-9.
11. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al.— Hereditary angio-oedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 2000, **356**, 213-217.
12. Circadi M, Zanichelli A.— Acquired angio-oedema, Allergy Asthma., *Clin Immunol*, 2010, **6**, 14.
13. Craig T, Bork K, Bowen T, et al.— WAO guideline for the management of hereditary angio-oedema. *WAO journal*, 2012, **5**, 182-199.
14. Circadi M, Craig TJ, Martinez-Sanguer I, et al.— Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angio-oedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, **161** S3-S9.
15. Craig TJ.— Recent advances in hereditary angio-oedema self-administration treatment: summary of an international hereditary angio-oedema expert meeting. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, **16**, S26-S27.
16. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, et al.— When is prophylaxis for hereditary angio-oedema necessary?, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, **102**, 366-372.
17. Miranda AR, Ue AP, Sabbag DV, et al.— Hereditary angio-oedema type III (estrogen-dependent) report of three cases and literature review. *An Bras Dermatol*, 2013, **88**, 578-584.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr M. Moutschen, Service des Maladies infectieuses, CHU de Liège, Belgique.
Email : michel.moutschen@ulg.ac.be