

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2014

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Charles Faisant

Né le 12/01/1982 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/04/2014

**Angioédèmes bradykiniques en Haute-Normandie
Etude rétrospective de 56 cas**

Directeur de thèse : Dr Guillaume Armengol

Président de jury : Pr Hervé Lévesque

Membres du Jury : Pr Michel Godin

Dr Serge Jacquot

Dr Nathalie Massy

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014
U.F.R. DE MÉDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre **FREGER**

ASSESEURS : Professeur Michel **GUERBET**
Professeur Benoit **VEBER**
Professeur Pascal **JOLY**

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. **BORDE** - Ph. **LAURET** - H. **PIGUET** - C. **THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M.-P. **AUGUSTIN** - J. **ANDRIEU-GUITRANCOURT** - M. **BENOZIO** - J. **BORDE** - Ph. **BRASSEUR** - R. **COLIN** - E. **COMOY** - J. **DALION** - **DESHAYES** - C. **FESSARD** - J.-P. **FILLASTRE** - P. **FRIGOT** - J. **GARNIER** - J. **HEMET** - B. **HILLEMAND** - G. **HUMBERT** - J.-M. **JOUANY** - R. **LAUMONIER** - Ph. **LAURET** - M. **LE FUR** - J.-P. **LEMERCIER** - J.-P. **LEMOINE** - Mlle **MAGARD** - MM. B. **MAITROT** - M. **MAISONNET** - F. **MATRAY** - P. **MITROFANOFF** - Mme A.-M. **ORECCHIONI** - MM. P. **PASQUIS** - H. **PIGUET** - M. **SAMSON** - Mme **SAMSON-DOLLFUS** - MM. J.-C. **SCHRUB** - R. **SOYER** - B. **TARDIF** - J. **TESTART** - J.M. **THOMINE** - C. **THUILLEZ** - P. **TRON** - C. **WINCKLER** - L.-M. **WOLF**

I - MÉDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (<i>Surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU médicale	HCN	Biostatistiques et informatique
M. Jean-Paul BESSOU vasculaire	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-

Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>Surnombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPÈRE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW santé	HCH	Epidémiologie, économie de la
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI de communication	HCN	Informatique Médicale/Techniques
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>Surnombre</i>)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET - Gériatrie.	HB	Thérapeutique/Médecine - Interne
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUROTTE	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie Orthopédique -
M. Fabrice DUPARC Orthopédique et Traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie
M. Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie

M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH chirurgicale	HCN	Anesthésie et réanimation
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON faciale	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie

M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES développement et de la reproduction	HCN	Biologie et médecine du
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en disponibilité</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER chirurgicale	HCN	Anesthésiologie Réanimation
M. Pierre VERA l'image	CB	Biophysique et traitement de
M. Eric VERIN réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie

Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEURS AGRÉGÉS OU CERTIFIÉS

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

III - MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS À MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS À MI-TEMPS :

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SERVIN** UFR Médecine Générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS-GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
--------------------------	---

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
--------------------------------------	---

Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
--------------------------	-------------------------

Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
-------------------------------	---

M. Antoine OVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
----------------------------------	---------------------------------

Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)
------------------------------	----------------------

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
----------------------------	---------------------------

Mme Su RUAN	Génie Informatique
--------------------	--------------------

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérés comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

J'adresse mes remerciements aux personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de cette thèse.

Je remercie le docteur Guillaume Armengol qui en tant que directeur de thèse, m'a permis d'alimenter ma réflexion sur la thématique des angiœdèmes. Je lui suis également reconnaissant pour le temps conséquent qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela.

Je remercie le professeur Hervé Lévesque pour son aide précieuse, sa pédagogie et ses conseils pour la rédaction de cette thèse.

Je remercie le docteur Nathalie Massy qui a grandement contribué à l'élaboration du recueil de données de ce travail. Je lui exprime toute ma gratitude pour son aide et sa disponibilité, et le temps conséquent qu'elle m'a accordé.

Je remercie le professeur Michel Godin d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Je remercie également le docteur Serge Jacquot d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Je remercie enfin le docteur Ygal Benhamou pour ses conseils avisés et sa disponibilité.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	Page 1
II. Etat des connaissances sur les angioedèmes à bradykinine	Page 4
1. La voie des kinines	Page 4
2. Classification et physiopathologie des angioedèmes à bradykinine	Page 6
2.1 <i>Angioedèmes héréditaires avec anomalie du C1-inh – type I et II</i>	Page 6
2.2 <i>Angioedèmes héréditaires avec C1-inhibiteur normal</i>	Page 7
2.3 <i>Angioedèmes acquis de type I et II</i>	Page 8
2.4 <i>Angioedèmes acquis avec C1-inhibiteur normal</i>	Page 9
2.5 <i>Angioedèmes d'origine médicamenteuse</i>	Page 9
2.5.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	Page 10
2.5.2 Antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2	Page 10
2.5.3 Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4)	Page 11
2.5.4 Immunosuppresseurs	Page 12
2.5.5 Formes recombinantes du tPA	Page 12
2.5.6 Angioedèmes associés aux hormonothérapies	Page 12
3. Modèle animal : la souris bleu de Han <i>et al.</i>	Page 13
4. Prise en charge des angioedèmes bradykiniques	Page 14
4.1 <i>Traitements disponibles</i>	Page 14
4.1.1 Concentrés de C1-inhibiteur, dérivés de plasma humain	Page 14
4.1.2 Icatibant acetate	Page 15
4.1.3 Ecallantide	Page 16
4.1.4 Androgènes atténués	Page 16
4.1.5 Antifibrinolytiques	Page 17
4.2 <i>Principes généraux de prise en charge</i>	Page 17
4.2.1 Médicaments à éviter	Page 17
4.2.2 Processus infectieux	Page 18
4.2.3 Stress émotionnel	Page 18
4.2.4 Traumatismes physiques	Page 18
4.3 <i>Traitements de la crise aiguë d'angioedème bradykinique</i>	Page 18
4.4 <i>Traitements préventifs au long cours</i>	Page 19
4.5 <i>Traitements préventifs à court terme</i>	Page 19
4.5.1 Gestes mineurs	Page 20
4.5.2 Gestes majeurs	Page 20

4.6 <i>Situations particulières</i>	Page 20
4.6.1 Grossesse	Page 20
4.6.2 Contraception	Page 21
5. Illustration par deux cas cliniques d'angioedème bradykinique	Page 21
5.1 <i>Cas clinique n°1 : angioedème médicamenteux</i>	Page 21
5.2 <i>Cas clinique n°2 : angioedème héréditaire de type I</i>	Page 22
III. Objectif du travail	Page 25
IV. Méthodes	Page 26
1. Méthodes de recensement des cas	Page 26
1.1 <i>Recensement des cas d'angioedèmes médicamenteux</i>	Page 26
1.1.1 Méthodologie du recensement des cas	Page 26
1.1.2 Critères diagnostiques d'angioedèmes médicamenteux	Page 26
1.2 <i>Recensement des cas d'angioedèmes héréditaires</i>	Page 27
1.3 <i>Recueil de données complémentaires</i>	Page 28
2. Données répertoriées	Page 29
3. Analyse statistique	Page 29
V. Résultats	Page 30
1. Données générales	Page 30
2. Angioedèmes médicamenteux	Page 32
3. Angioedèmes héréditaires	Page 34
3.1 <i>Angioedème héréditaire de type I</i>	Page 35
3.2 <i>Angioedème héréditaire avec C1-inhibiteur normal</i>	Page 37
VI. Discussion	Page 39
VII. Conclusion	Page 53
VIII. Annexes	Page 54
IX. Références bibliographiques	Page 56
X. Serment d'Hippocrate	Page 65

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Cascade de kininoformation.	Page 5
Figure 2. Rôle du C1-inhibiteur dans la voie classique du complément.	Page 7
Figure 3. Etude de la perméabilité vasculaire au bleu d'Evans de souris transgéniques invalidées pour le gène du C1-inhibiteur.	Page 14
Figure 4. Arbre généalogique d'une patiente suivie pour un angioedème héréditaire de type I. Les patients symptomatiques sont notifiés en rouge, les sujets dépistés et asymptomatiques en orange.	Page 24
Figure 5. Organigramme de recensement des patients.	Page 30
Figure 6. Répartition des angioedèmes héréditaires en fonction de leur type, et des angioedèmes acquis en fonction du médicament en cause.	Page 31
Figure 7. Incidence annuelle des cas déclarés d'angioedèmes bradykiniques au centre de pharmacovigilance régional de Rouen.	Page 33
Tableau 1. Critères diagnostiques des angioedèmes médicamenteux.	Page 27
Tableau 2. Critères diagnostiques des angioedèmes à bradykinine.	Page 28
Tableau 3. Caractéristiques démographiques et comorbidités des patients.	Page 31
Tableau 4. Localisation des crises et âge médian de survenue du premier épisode d'angioedèmes.	Page 32
Tableau 5. Traitements spécifiques et non-spécifiques des patients pris en charge pour un angioedème médicamenteux	Page 34
Tableau 6. Facteurs favorisant les crises d'angioedème bradykinique.	Page 34
Tableau 7. Traitements préventifs et de la crise aigue, en fonction du type d'angioedème héréditaire	Page 35
Tableau 8. Age de survenue de la première crise, et retard diagnostique en fonction des types d'angioedème..	Page 35
Tableau 9. Pénétrance et expressivité clinique au sein des familles suivies pour un angioedème de type I.	Page 36

LISTE DES ABREVIATIONS

AAE :	angioedème acquis
AE :	angioedème
AEB :	angioedème bradykinique
AEH :	angioedème héréditaire
AEH-FXII :	angioedème héréditaire avec C1-inhibiteur normal, lié aux mutations du facteur XII
APP :	aminopeptidase-P
ARA2 :	antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
AT-1	récepteur de type 1 de l'angiotensine 2
BK :	bradykinine
C4BP :	C4-binding-protein
C1-inh	C1-inhibiteur
DPP-4 :	dipeptidyl peptidase 4
iDPP-4 :	inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4
ECA :	enzyme de conversion de l'angiotensine
HTA :	hypertension artérielle
GLP-1 :	glucagon-like peptide-1
GMSI :	gammapathie monoclonale de signification indéterminée
IEC :	inhibiteur de l'enzyme de conversion
INSEE :	institut national de la statistique et des études économiques
IH-AAE :	Angioedème acquis idiopathique histaminergique
InH-AAE :	Angioedème acquis idiopathique non-histaminergique
KHPM :	kininogène de haut poids moléculaire
mTORi :	inhibiteur de la mammalian target of rapamycin
IDR :	inhibiteur direct de la rénine
iSRAA :	inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone
mTOR :	mammalian target of rapamycin
rTPA :	forme recombinante du tissue-plasminogen activator
SRAA :	système rénine-angiotensine-aldostérone
iSRAA :	inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone

I. Introduction

Les « angio-œdèmes » (AE) sont des gonflements sous-cutanés ou sous-muqueux. L'étymologie provient du grec ancien *angio* - αγγείο - « vaisseaux » et *edema* - οίδημα - « gonflement ». La première définition des angioœdèmes est attribuée à un interniste et chirurgien allemand, le docteur Herbert Irenaeus Quincke, qui décrivait en 1882 des « œdèmes aigus circonscrits ». Ces gonflements étaient supposés être dus à des troubles vasomoteurs siégeant au sein du derme et de l'hypoderme, à l'origine d'une dilatation des capillaires avec augmentation de leur perméabilité : l'« angioneurose » [68]. Le terme d'« œdème angioneurotique » est apparu en 1885, 3 ans après la description du Dr H. I. Quincke. En 1888, William Osler met en évidence le caractère familial de ces angioœdèmes, dont il définit plus clairement les caractéristiques cliniques. Le démantèlement physiopathologique débute à la fin des années 1990, avec la mise en évidence du rôle crucial de la bradykinine (BK) [70].

Les angioœdèmes sont des phénomènes localisés et transitoires, qui régressent sans séquelle en quelques heures à plusieurs jours. Sur le plan pathogénique, ils sont secondaires à l'action locale de substances vasodilatatrices, essentiellement l'histamine et la bradykinine, qui vont être responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et d'une extravasation de plasma à l'origine de l'œdème. Les angioœdèmes les plus fréquents sont d'origine histaminique (allergique). La fréquence de ces derniers est évaluée à 52,4% dans une série de 105 patients avec un diagnostic récemment posé d'angioœdème, *versus* 5,8% d'angioœdèmes bradykiniques (AEB) [134]. Les caractéristiques cliniques et les étiologies des différents angioœdèmes sont détaillés dans l'annexe 1.

Les angioœdèmes bradykiniques – anciennement dénommés « œdèmes angio-neurotiques » – se présentent comme un œdème circonscrit sous-cutané ou sous-muqueux, mou, indolore et incolore [1]. Ils se distinguent cliniquement de l'angioœdème histaminique par l'absence de prurit et d'érythème. Ces œdèmes s'installent rapidement, en quelques minutes, et persistent ensuite plusieurs heures à plusieurs jours. Ces manifestations peuvent s'accompagner d'autres symptômes, d'ordre digestif (douleurs abdominales, nausées, vomissements), urologique (rétention aiguë d'urine) ou neurologique (céphalées) [2]. L'atteinte des voies aériennes supérieures n'est pas rare et fait toute la sévérité des angioœdèmes bradykiniques, du fait du risque de détresse respiratoire avec menace du pronostic vital [3].

Les angioœdèmes bradykiniques se répartissent entre les formes héréditaires (AEH) et les formes acquises (AEA) qui sont principalement d'origine médicamenteuse.

Les angioœdèmes héréditaires ont une faible prévalence, globalement estimée entre 1/50.000 et 1/100.000 habitants. On en différencie actuellement 3 types :

- les types I et II, les plus fréquents, font intervenir un déficit en C1-inhibiteur [7].
- les angioœdèmes avec C1-inhibiteur normal (anciennement type III) sont plus rares. Ils ne font pas intervenir d'anomalie du C1-inhibiteur et sont particulièrement œstrogénosensibles [73]. Dans 20% des cas, ces angioœdèmes seraient liés à une mutation du facteur XII, responsable d'une activation pathologique de la kininoformation.

Les angioœdèmes bradykiniques acquis sont principalement d'origine médicamenteuse, et impliquent les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (iSRAA), dont il existe trois classes : les inhibiteurs directs de la rénine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II (ARAI).

Les principaux médicaments mis en cause dans les formes acquises d'angioœdème sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [77]. L'angioœdème sous IEC est rare puisqu'il ne toucherait que 0,5 à 1% des patients traités. Néanmoins, 20 à 30 millions de patients seraient traités par IEC, ce qui rendrait non négligeable l'incidence des angioœdèmes sous IEC [78]. Ces angioœdèmes seraient aussi associés à un pronostic plus sévère avec une atteinte plus fréquente de la sphère ORL et donc un risque de décès par asphyxie [77].

Certaines molécules seraient également responsables d'un risque accru d'angioœdèmes, notamment en association avec les IEC. Il s'agit notamment des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4) et d'immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [51].

En marge des angioœdèmes médicamenteux, il existe d'autres formes d'angioœdèmes acquis :

- les angioœdèmes liés à un déficit acquis en C1-inhibiteur, associés aux hémopathies ou aux maladies auto-immunes.
- les angioœdèmes idiopathiques non histaminergiques, qui sont de rares formes rares d'angioœdèmes bradykiniques ne faisant pas intervenir d'anomalie du C1-inhibiteur (Annexe 2).

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des crises sévères d'angioœdème a été révolutionnée par la mise à disposition sur le marché des concentrés en C1-inhibiteur (Berinert[®] et Ruconest[®], analogue recombinant de l'inhibiteur de la C1 estérase), et plus récemment de l'icatibant (Firazyr[®]), un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine. En

cas de crises répétées, des traitements de fond comme le danazol et l'acide tranexamique ont montré leur efficacité, en diminuant la fréquence des accès. Ces produits sont également utilisés dans les situations à risque dans le cadre de protocoles de prévention.

II. Etat des connaissances sur les angioedèmes à bradykinine

1. La voie des kinines

L'angioedème bradykinique est le résultat d'une libération excessive de bradykinine qui entraîne une augmentation locale de la perméabilité capillaire, à l'origine d'un œdème interstitiel. Ce phénomène médié par les kinines a deux origines possibles : une sur-activation de la kinino-formation, ou bien un défaut de catabolisme des kinines.

A l'origine de la cascade, la survenue d'un stress vasculaire conduit à l'activation du facteur XII (figure 1), qui active lui-même deux autres sérine-protéases : la plasmine et la kallikréine. Ces deux enzymes ont une activité « kininogénase », c'est à dire qu'elles ont la capacité de cliver le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) en bradykinine [4]. La synthèse dérégulée de bradykinine, de manière disproportionnée par rapport au stimulus, aboutit finalement à l'apparition de l'angioedème.

De manière physiologique, la kinino-formation est contre-régulée par plusieurs protéines inhibitrices des kininogénases. Le régulateur principal de cette voie est le facteur « C1-inh » (C1-inhibiteur). Cet inhibiteur de la voie classique du complément appartient à la famille des serpins, protéines ayant la propriété d'inhiber les sérine-protéases. Une serpine agit comme un « substrat-suicide » : son clivage par une sérine-protéase entraîne un changement conformationnel avec création d'une liaison covalente [sérine-protéase – serpine] qui la rend alors inactive[12]. De cette manière, le C1-inh bloque l'activité kininogénase du facteur XII, de la plasmine et de la kallikréine. Cet effet a pour conséquence de diminuer et donc de réguler la libération de bradykinine lors de l'activation de la voie des kinines [5] (figure 1).

La bradykinine est elle-même dégradée par plusieurs métalloprotéases à zinc [6] :

- l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui est bien connue pour son rôle dans la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, a aussi la capacité de dégrader la bradykinine en générant un métabolite BK_[1-5], inactif. Cette enzyme est également appelée kininase II.

- l'aminopeptidase P (APP) qui hydrolyse le résidu Arginine en position N-terminale, et libère ainsi le peptide BK_[2-9], inactif.

- la carboxypeptidase N (CPN) qui hydrolyse la dernière liaison peptidique en C-terminal, libérant ainsi le peptide BK_[1-8] (ou « *desArg9-BK* ») qui est un agoniste du récepteur B1 de la bradykinine.

- la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) qui en plus de son rôle dans le métabolisme glucidique (dégradation des incrétines (GLP-1)), détient une large spécificité de substrats parmi lesquels figurent la substance P, la bradykinine, et la *desArg9*-BK, que l'hydrolyse rendra inactifs [12].

La survenue d'un angiœdème bradykinique peut de fait soit être associée à un déficit fonctionnel ou quantitatif d'un inhibiteur des kininogénases (C1-inh par exemple), qui aboutira à une sur-production de bradykinine, soit être associée à une déficience de l'activité kininase (angiœdèmes d'origine médicamenteuse) à l'origine d'un excès de bradykinine par accumulation.

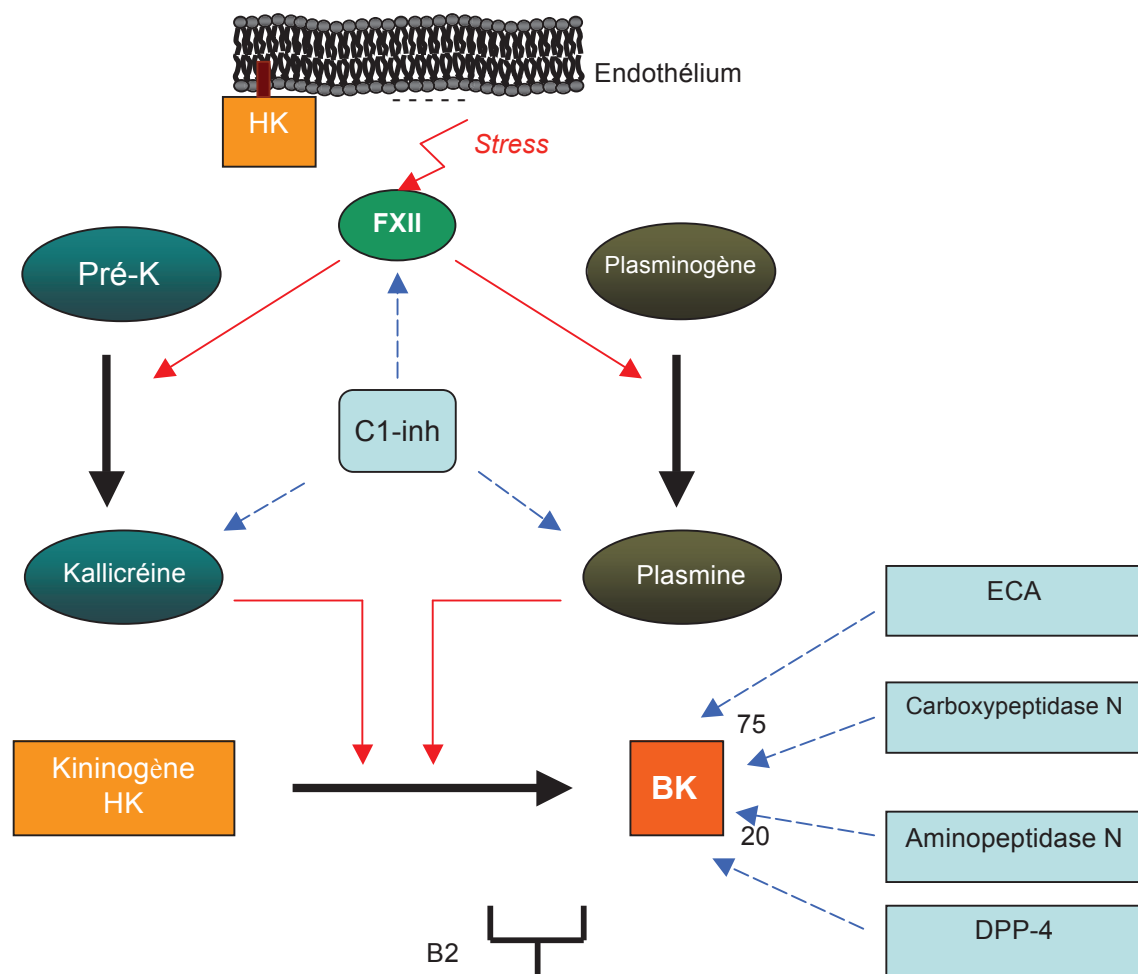


Figure 1. Cascade de kininoformation.

Pré-K : prékallicroéine ; HK : kininogène de haut poids moléculaire ; ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine ; B2r : récepteur de type B2 de la Bradykinine

2. Classification et physiopathologie des angioœdèmes à bradykinine

Le C1-inhibiteur est le principal inhibiteur des kininogénases. Un déficit qualitatif ou quantitatif de cette enzyme est donc responsable d'une dérégulation aboutissant à l'angioœdème bradykinique. La classification actuelle distingue six types d'angioœdèmes. Quatre sont associés à une anomalie du C1-inh : les angioœdèmes héréditaires de type I et II, et les angioœdèmes acquis de type I et II. Les deux derniers types d'angioœdèmes sont les angioœdèmes héréditaires avec C1-inhibiteur normal et les angioœdèmes médicamenteux.

2.1 Angioœdèmes héréditaires avec anomalie du C1-inh – type I et II

La prévalence des angioœdèmes héréditaires est estimée à 1/50.000[18]. Le gène impliqué est *SERPING1*, localisé sur le chromosome 11 (11q11-q13.1), qui code pour le C1-inh (GenBank X54486; Swiss-Prot PO5155). Plus de 200 mutations différentes de ce gène ont été rapportées dans la littérature [15].

L'angioœdème héréditaire de type I est lié à un déficit quantitatif en C1-inh. La transmission est autosomique dominante et cette forme représente 85% des angioœdèmes héréditaires [7]. Les mutations hétérozygotes prédominent, seuls quelques cas d'homozygotie ayant été publiés chez des patients consanguins [16, 159-161]. La maladie est caractérisée par des épisodes récurrents d'œdèmes muqueux et sous-muqueux atteignant principalement les extrémités des membres, mais aussi le visage et le larynx, ce qui engage alors le pronostic vital. Des douleurs abdominales (80%), des nausées, et des vomissements peuvent être rencontrés [2,19]. La durée des accès est généralement de 48 à 72h, mais est parfois plus prolongée, jusqu'à 5 jours. Sur le plan biologique, le dosage pondéral et l'activité du C1-inh sont abaissés. En cas de déficit en C1-inh l'activation de la voie classique aboutit à la consommation des facteurs C2 et C4 (C4 abaissé dans 98% des cas [11]). Le blocage de la cascade d'activation par C4-BP et le facteur I en phase fluide expliquerait l'absence d'hydrolyse de C3 et des facteurs de la voie terminale [13-14] (figure 2).

Les angioœdèmes héréditaires de type II sont plus rares (15% des cas) [10, 60]. Ils sont liés à la production d'une protéine non-fonctionnelle de C1-inh [9]. Les patients atteints d'AEH de type II ont la même expression clinique que les AEH de type I mais ont de fait des taux

plasmatiques de C1-inh normaux, contrastant avec des taux fonctionnels de C1-inh abaissés (inférieur à 30%).

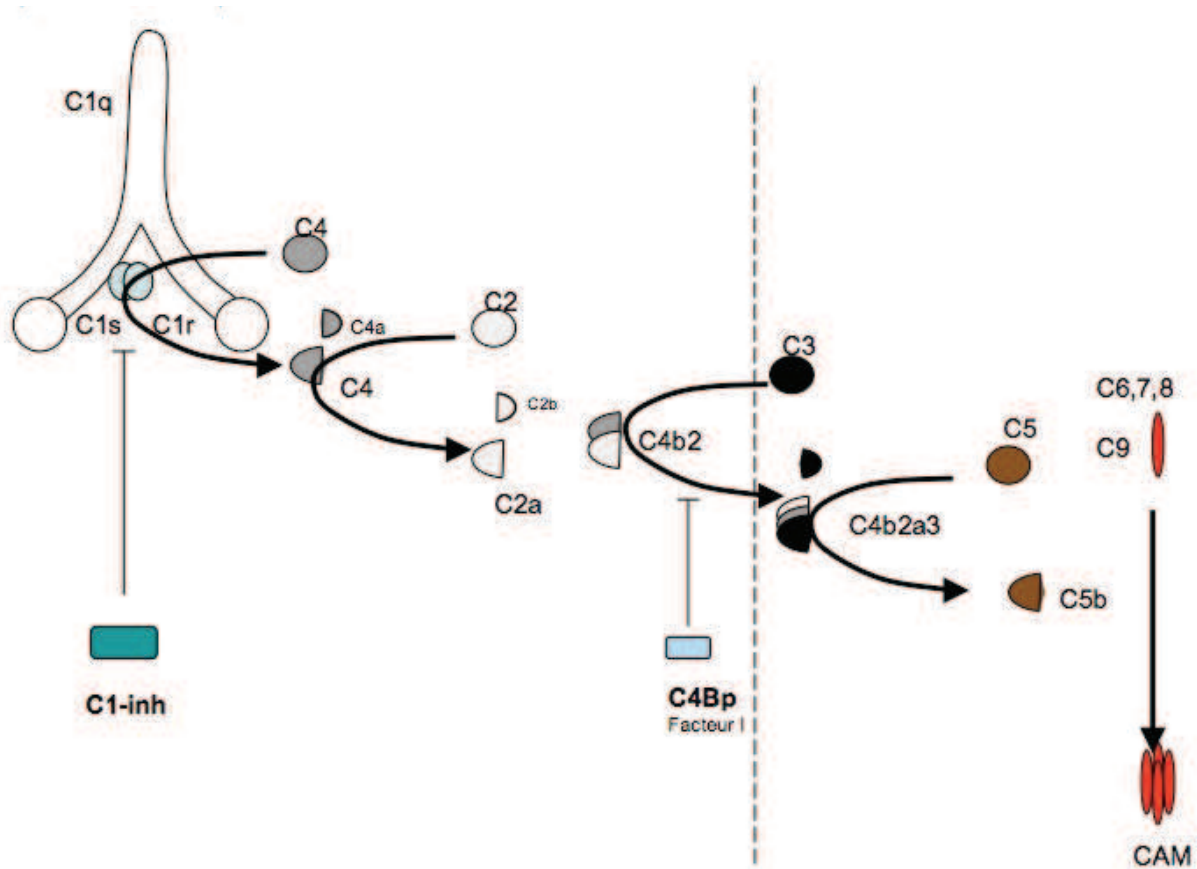


Figure 2. Rôle du C1-inhibiteur dans la voie classique du complément.

2.2 Angioédèmes héréditaires avec C1-inhibiteur normal (type III)

Les angioédèmes héréditaires avec C1-inh normal sont une forme particulière d'angioédèmes, sensibles pour la plupart aux œstrogènes [73]. Ils ne sont pas liés à une anomalie du C1-inhibiteur. Ils ont été décrits depuis les années 2000 par Bork [61], Binkley et Davis [116] et Martin *et al* [117]. Il s'agit d'angioédèmes touchant préférentiellement les femmes, déclenchés ou aggravés par la prise d'une contraception œstro-progestative ou lors d'une grossesse. En 2006, des mutations « gain de fonction » du facteur Hageman (facteur XII) ont été mises en évidence et seraient impliquées dans 20% des angioédèmes de type III (HAE-FXII) [62,118]. Il s'agit de mutations faux-sens p.Thr328Lys (c.983C>A) et p.Thr328Arg (c.983C>G), qui surviennent dans un domaine stratégique de l'activation du facteur XII. La pénétrance de la maladie chez les porteurs de cette anomalie serait faible, de l'ordre de 50% [119]. Ces angioédèmes héréditaires de type III sont actuellement considérés comme une maladie

multifactorielle, où l'exposition aux œstrogènes aurait un rôle prépondérant [119]. En effet, la contraception œstroprogestative entraînerait une augmentation des concentrations plasmatiques en kallibréine, plasmine et facteur Hageman, ce qui pourrait potentialiser la kinino-formation [113]. Une activité kininase déficiente de l'APP a également été mise en évidence chez certains patients atteints d'HAE-FXII, et pourrait être responsable de formes plus sévères d'angioœdèmes [119-120]. Cliniquement, ces angioœdèmes sont similaires aux AEH de type I et II, bien qu'une fréquence plus importante des atteintes du visage ait été décrite dans certaines séries [23]. Sur le plan biologique, une diminution modérée de l'activité C1-inh (<50%) est souvent retrouvée pendant les crises, en rapport avec un clivage accru de la serpine par les kininogénases activées [22].

2.3 Angioœdèmes acquis de type I et II

Les formes acquises non médicamenteuses d'angioœdèmes sont également en rapport avec un déficit en C1-inhibiteur. Ces formes acquises seraient beaucoup plus rares, environ dix fois moins fréquentes que les formes héréditaires [19]. Leur particularité épidémiologique est un âge de survenue plus tardif : 97% des patients auraient en effet plus de 40 ans au diagnostic, contre 3% des AEH [19]. Ces angioœdèmes sont particulièrement associés aux hémopathies : lymphomes non hodgkiniens (essentiellement de bas grade [21]), maladie de Waldenström et gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI). Ils ont également été décrits au cours de certaines maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde notamment) [8]. Biologiquement, le C1-inh et le C4 sont abaissés, ainsi que le C1q par activation de la voie classique du complément dans 70% des cas. Cette diminution du C1q n'est habituellement pas présente dans le cadre des angioœdèmes héréditaires, et permet d'affirmer le caractère acquis de l'angioœdème. En cas de suspicion d'AEA, il est nécessaire de rechercher un anticorps anti-C1-inh. On distingue en fonction du résultat l'angioœdème acquis de type I (absence d'anticorps anti-C1-inh) et l'angioœdème de type II (présence d'anticorps anti-C1-inh). La physiopathologie fait intervenir la consommation du C1-inh par plusieurs mécanismes :

- pour le type I, la baisse du C1-inh serait liée à une « séquestration » par un clone lymphoïde [20] ou une consommation par les complexes immuns.
- pour le type II, la baisse du C1-inh serait liée à une clairance du C1-inh par l'anticorps anti-C1-inh[21].

La présentation clinique de ces angioœdèmes acquis de type I et II est similaire aux angioœdèmes héréditaires, à la différence près que les crises abdominales semblent moins fréquentes [8]. L'interrogatoire est ainsi particulièrement important pour le diagnostic, puisqu'il faut affirmer l'absence d'antécédent familial d'angioœdème.

2.4 Angioœdèmes acquis avec C1-inhibiteur normal, « idiopathiques non-histaminergiques » (Inh-AAE)

Ces angioœdèmes rares, présentent les caractéristiques cliniques habituelles des angioœdèmes bradykiniques, et sont résistants aux traitements anti-histaminiques. Biologiquement, les dosages qualitatifs et pondéraux du C1-inhibiteur sont normaux. Un élément de preuve de l'origine bradykinique de ces angioœdèmes a été apporté par l'équipe de Cugno, qui a montré que la concentration plasmatique veineuse en bradykinine était augmentée lors des crises, à la différence des sujets contrôles présentant un angioœdème histaminique [157]. Ces angioœdèmes sont décrits comme sensibles à l'acide tranexamique et à l'icatibant. Leur sensibilité aux antagonistes de la bradykinine constitue également une preuve indirecte de leur origine bradykinique [158].

Dans la nouvelle classification des angioœdèmes, il existe une variante nosologique des angioœdèmes acquis avec C1-inhibiteur normal : les IH-AAE qui sont des angioœdèmes acquis à C1-inh normal qui répondent aux anti-histaminiques.

2.5 Angioœdèmes d'origine médicamenteuse

Plusieurs molécules ont été incriminées dans la survenue d'angioœdèmes bradykiniques. Les principales appartiennent au groupe des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, au premier rang duquel figurent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Plus récemment, certaines classes médicamenteuses ont également été impliquées, comme les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) ou les immunosuppresseurs dont les inhibiteurs de *mammalian target of rapamycin* (mTOR), qui plus qu'inducteurs vrais, potentialiseraient le risque d'angioœdème lié aux iSRAA. Les mécanismes physiopathologiques de ces angioœdèmes ne sont pas clairement élucidés mais ils pourraient être liés à l'inhibition de certaines enzymes à activité kinase.

2.5.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC sont la première cause d'angioédèmes médicamenteux. Dans l'absolu, cet effet secondaire reste rare : la prévalence dans la population caucasienne est évaluée à 0,7% (étude OCTAVE, comparant l'omapatrilat à l'énalapril) [24]. Ils peuvent apparaître plusieurs mois voire plusieurs années après l'introduction du médicament, mais surviennent dans la moitié des cas avant le 3^{ème} mois. Après l'arrêt du traitement, le risque de récurrence persiste pendant plusieurs semaines et jusqu'à plusieurs mois [50]. Ces angioédèmes ont une prédilection pour le visage et la sphère ORL (langue notamment).

Un facteur prédisposant génétique a été identifié : il s'agit d'un polymorphisme portant sur un nucléotide dans la région 5' du gène *XPNPEP2* codant pour l'APP membranaire (c.-2399C>A, situé sur le chromosome X) [25]. Une étude canadienne retrouve ce polymorphisme chez 29% des patients, alors qu'il n'est présent que chez 13% des contrôles [74]. Cet allèle est plus fréquent chez les afro-américains que dans la population caucasienne, rendant probablement compte d'une fréquence accrue des angioédèmes sous IEC chez ces patients.

L'équipe de Moholisa a également mis en évidence un polymorphisme intéressant le récepteur B2 de la bradykinine qui serait associé à un risque plus important d'angioédème et de toux sous IEC [75]. Cette même équipe discute la possibilité d'une activité plus basse de l'enzyme de conversion chez les patients atteints d'angioédèmes en comparaison avec les sujets contrôles [75].

La survenue d'un angioédème sous IEC impose l'arrêt du traitement. Le relai par ARA2 peut éventuellement être proposé, mais cela doit être discuté au cas par cas puisqu'une méta-analyse récente a objectivé un risque de récurrence sous ARA2 de l'ordre de 10% [26]. Après l'arrêt des IEC, il existe un risque de récurrence dans les 6 premiers mois, qui est maximal pendant les 4 premières semaines [50].

2.5.2 Antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 et inhibiteurs directs de la rénine

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) et les inhibiteurs directs de la rénine seraient également associés à un sur-risque d'angioédème bradykinique. Une étude récente, observationnelle et multicentrique, a observé un risque d'angioédème plus important

avec les inhibiteurs directs de la rénine (aliskiren) qu'avec les ARA2 (incidences cumulées de 1,79/1000 et 1,44/1000 respectivement pour les IEC et l'aliskiren, *versus* 0,62/1000 pour les ARA2) [27]. Le risque d'angioedème apparaît dans cette série trois fois moins fréquent pour les ARA2 que pour les IEC. L'angioedème sous ARA2 apparaîtrait également de façon plus précoce mais moins sévère que sous IEC [28]. Le mécanisme physiopathologique des angioedèmes induits par les ARA2 n'est pas clairement élucidé. Pour l'équipe de J. Duncan, il pourrait faire intervenir une augmentation des taux de bradykinine plasmatique via une inhibition de l'enzyme de conversion pulmonaire : l'augmentation de l'angiotensine 2 induite par le losartan (antagoniste de l'AT₁), entraînerait un rétrocontrôle négatif de l'ECA pulmonaire via le récepteur AT₂ [31]. En défaveur de cette hypothèse, une équipe a montré que le taux de bradykinine plasmatique ne semblait pas être plus élevé chez les patients traités par ARA2 [144]. En revanche, des concentrations augmentées d'angiotensine 2 (ce qui est le cas chez les patients traités par ARA2) seraient responsables d'une augmentation de l'expression des récepteurs de la bradykinine (qui serait multipliée par 3) ; ainsi, une augmentation des effets de la bradykinine pourrait être observée chez ces patients, en rapport avec un effet accru de la bradykinine sans augmentation de son taux. Cette majoration de l'expression des récepteurs de la bradykinine serait par ailleurs un effet médié par les récepteurs AT₁[145]. Un autre mécanisme évoqué est l'activité agoniste partielle des antagonistes de l'angiotensine sur le récepteur B2 de la bradykinine [29].

Les angioedèmes liés aux inhibiteurs directs de la rénine auraient des localisations périphériques plus fréquentes que les atteintes ORL [151]. Sur le plan physiopathologique, il semble que l'aliskiren n'affecte pas la dégradation de la bradykinine *in vitro* (contrairement aux IEC) [149]. Une étude menée sur des rats traités par aliskiren a en revanche mis en évidence une augmentation des taux de kallibréine tissulaire et de bradykinine au niveau myocardique, suggérant un mécanisme d'action lié à une augmentation de la kinino-formation [150].

2.5.3 Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4)

Les iDPP-4 sont des traitements antidiabétiques oraux de commercialisation récente (la sitagliptine a obtenu l'AMM en 2007 en France), qui agissent en potentialisant l'effet hypoglycémiant des incrétines. Ces molécules en inhibant la DPP-4 (activité kininase), augmentent théoriquement le risque d'angioedème. L'adjonction d'un inhibiteur de la DPP-4 comme la vildagliptine à un traitement par IEC multiplie par 4,5 le risque d'angioedème

bradykinique sous IEC [26]. Ce résultat rend compte de l'effet synergique d'une inhibition simultanée de plusieurs kininases (dans le cas présent : l'ECA et la DPP-4).

2.5.4 Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs, en particulier inhibiteurs de mTOR, augmentent le risque d'angioedème sous IEC. Dans une série de 137 patients transplantés rénaux traités simultanément par IEC et inhibiteurs de mTOR, 6,6% des sujets présentaient un épisode d'angioedème : le risque semble donc multiplié par 10 par rapport aux patients traités par IEC seuls [51]. Il a été suggéré que cet effet serait lié à une diminution de l'expression de la dipeptidyl peptidase 4 lymphocytaire [51].

2.5.5 Formes recombinantes du tPA (*tissue plasminogen activator*)

Les angioedèmes secondaires aux agents fibrinolytiques surviennent préférentiellement chez des sujets préalablement traités par IEC (dans 58% des cas [88]) ou ARA2. Les caractéristiques cliniques des angioedèmes (notamment durée des crises supérieures à 24h) font suspecter leur origine bradykinique. Les angioedèmes sous rTPA dans le cadre d'AVC ischémiques intéresseraient exclusivement la sphère ORL, surviendraient dans les 2 heures suivant la thrombolyse et seraient homolatéraux à l'hémiplégie [88,89]. Sur le plan physiopathologique, le rTPA induirait une kinino-formation par l'intermédiaire de la plasmine [91].

2.5.6 Angioedèmes sous hormonothérapie dans le cadre de cancers hormono-dépendants

Des cas d'angioedèmes ont été décrits dans le cadre d'hormonothérapies au cours des cancers de la prostate. Quelques cas ont été rapportés avec l'utilisation de l'estramustine, un composé dérivé de la combinaison de l'œstradiol et d'un agent alkylé [146]. Ces angioedèmes semblent survenir préférentiellement chez des patients traités au préalable par IEC [145], bien qu'aucune étude n'ait à ce jour évalué ce risque. Sur le plan physiopathologique, les œstrogènes augmenteraient l'activité des kininogénases, et le blocage concomitant de la kininase II par les IEC favoriserait donc la survenue de l'angioedèmes [145]. Des cas d'angioedèmes ont par ailleurs été décrits chez des patientes atteintes d'angioedèmes héréditaires traitées par tamoxifène pour cancer du sein. Cet effet pourrait être lié à l'activité

agoniste partielle de la molécule pour les récepteurs aux œstrogènes [147]. Quelques cas d'angioœdèmes sous anti-androgènes comme l'acétate de cyprotérone ont également été rapportés, avec une résolution complète des symptômes après arrêt du traitement [148].

3. Modèle animal : la souris bleu de Han

En 2002, l'équipe de Han *et al.* a mis au point un modèle de souris hétérozygote et homozygote pour une anomalie invalidant le gène du C1-inhibiteur murin, en utilisant la technique du « gene trapping » [145].

Les souris hétérozygotes présentent des taux de C1-inh plasmatiques inférieurs à 50% et les souris homozygotes (« knock-out ») n'ont pas de C1-inh détectable.

Ces souris ne présentent pas d'œdème périphérique sous-cutané, mais certaines d'entre elles présentent un épanchement péritonéal correspondant à une crise abdominale d'angioœdème.

Le bleu d'Evans est utilisé comme colorant pour visualiser les différences de perméabilité vasculaire entre les trois types de souris : hétérozygotes, homozygotes et sauvages. Quinze minutes après une injection intraveineuse de bleu d'Evans, les souris de type sauvage présentent une légère coloration de la peau, essentiellement au pourtour des yeux, du nez et des pattes. Après une injection similaire, les souris hétérozygotes et surtout homozygotes présentent une coloration beaucoup plus marquée de la peau aux mêmes localisations (figure 3). Ces différences sont statistiquement significatives après quantification par spectrophotométrie. Les auteurs ont également constaté que les oreilles des souris étaient épargnées par la coloration. Après application d'huile de moutarde sur les oreilles, un produit irritant, une augmentation de la perméabilité est mise en évidence par spectrophotométrie, et ceci en corrélation avec le génotype. Cette perméabilité accrue est réversible après injection de C1-inhibiteur humain.

Ce modèle a également permis de tester certaines molécules telles que l'icatibant (antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine), le DX-88 (inhibiteur de la kallibréine) et le captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion). Une diminution significative de la perméabilité est observée avec les inhibiteurs de la kallibréine et de la bradykinine, alors que l'administration de captopril induit une augmentation marquée. En croisant des souris *knock-out* pour le C1-inhibiteur avec des souris invalidées pour le gène du récepteur B2 de la bradykinine, aucune modification de la perméabilité vasculaire n'est observée.

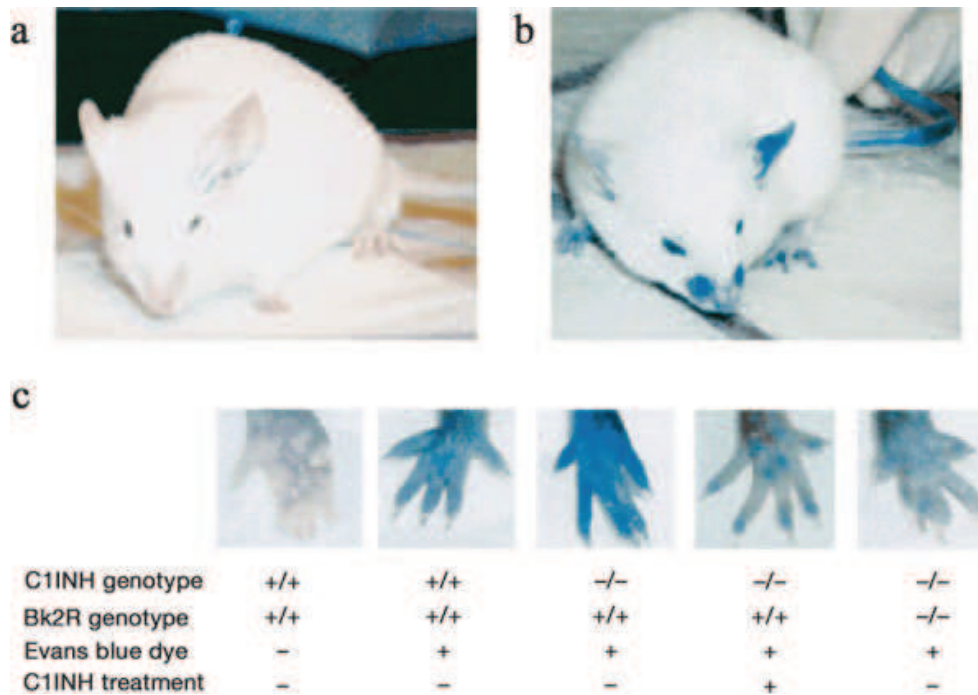


Figure 3. Etude de la perméabilité vasculaire au bleu d’Evans de souris transgéniques invalidées pour le gène du C1-inhibiteur
a) génotype sauvage
b) génotype invalidé pour le C1-inhibiteur
c) aspect macroscopique de la perméabilité capillaire au niveau des pattes : l’injection de C1-inhibiteur permet de rétablir une perméabilité identique aux sujets contrôles.

4. Prise en charge des angiœdèmes bradykiniques

Les progrès de la recherche fondamentale sur les angiœdèmes ont ainsi permis une meilleure compréhension des mécanismes en jeu dans cette pathologie et la mise au point de nouveaux traitements. Ces dernières années ont vu l’arrivée de thérapeutiques innovantes, notamment dans le traitement de la crise aiguë, avec le développement des antagonistes du récepteur de la bradykinine. Le traitement des angiœdèmes bradykiniques a d’ailleurs fait l’objet de plusieurs recommandations internationales récentes [11].

4.1 Traitements disponibles

4.1.1 Concentrés de C1-inhibiteur, dérivés de plasma humain

Les concentrés de C1-inhibiteur sont utilisés depuis plus de vingt ans et ont prouvé leur efficacité dans de larges études cas-témoins, comme dans des études randomisées contrôlées [31]. Dans l’étude IMPACT [129], 125 patients atteints d’angiœdèmes de type I ou II ont été

randomisés entre Berinert[®] (10 ou 20 UI/kg) et placebo lors de crises d'angioedème avec localisation abdominale ou faciale. La perfusion du concentré de C1-inhibiteur à la posologie de 20 UI/kg permettait de réduire significativement le délai d'amélioration des symptômes, pour les crises modérées (0,5 *versus* 1,5 heures, $p=0,0025$) comme pour les crises sévères (0,5 *versus* 13,5 heures).

Plusieurs présentations pharmaceutiques existent dont les principales sont :

- Berinert[®] (CSL-Behring GmbH, Marburg, Allemagne), un concentré de C1-inhibiteur purifié et pasteurisé.
- Cetor/Cebitor[®] (Sanquin, Amsterdam, Pays Bas).
- Cinryze[®] (Viropharma Inc, Exton, Pennsylvanie, Etats Unis) dont la préparation comprend une étape de nanofiltration pour réduire le risque de transmission de virus enveloppés et non-enveloppés.

La posologie recommandée pour ces concentrés de C1-inh est de 20 unités/kg, le délai d'action est de trente minutes, et l'effet thérapeutique dure 2 à 4 jours.

4.1.2 Icatibant acetate

L'icatibant (Firazyr[®]) est un décapeptide antagoniste des récepteurs B2 de l'angiotensine 2, disponible en France depuis 2008. Son administration se fait par voie sous-cutanée sous forme de seringues pré-remplies (30mg/3ml). La concentration maximale est obtenue en une demi-heure, et les effets cliniques sont observables avant la première heure. Son efficacité a été démontrée par 3 études randomisées :

- FAST 1 et 3 (icatibant *vs* placebo) [130,131].
- FAST 2 (icatibant *vs* acide tranexamique) [154].

Ces études ont inclus 223 patients au total pour évaluer l'efficacité de l'icatibant en traitement des crises abdominales, périphériques, et laryngées d'intensité légères à modérées. L'étude FAST-3 a ainsi montré que l'icatibant permettait une réduction significative du délai d'amélioration des symptômes en comparaison avec le placebo (1,5 contre 18,5 heures, $p<0.001$) [130]. Dans l'étude FAST-2, la médiane du délai d'amélioration était de 2h pour l'icatibant contre 12h pour l'acide tranexamique [130,131]. La tolérance du Firazyr[®] est bonne, le principal effet secondaire étant la survenue d'une réaction locale au point d'injection (ecchymose, érythème, douleur).

Il n'existe actuellement pas de données quant à l'efficacité de l'icatibant et sa tolérance chez les patients de moins de 18 ans et pendant la grossesse, d'où sa restriction d'utilisation dans ces situations.

4.1.3 Ecallantide

L'ecallantide (DX-88, Dyax, Kalbitor[®]) est un inhibiteur spécifique de la kallibréine, dont l'efficacité a été démontrée pour le traitement de la crise aiguë d'angioedème bradykinique [40]. Il se délivre par voie sous-cutanée à la dose de 30mg. Il est disponible aux Etats-Unis depuis décembre 2009, mais n'a pas encore d'AMM en France. L'autorisation de mise sur le marché de la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis est issue des résultats de l'étude multicentrique EDEMA-3, étude randomisée en double aveugle. Cette étude mettait en évidence une amélioration significative à la 4^{ème} heure du score d'évaluation du traitement en comparaison avec le placebo (P=0,004) [154].

4.1.4 Androgènes atténués

Les androgènes de synthèse alkylés en 17- α (danazol, stanozolol) sont très efficaces pour prévenir la survenue des accès d'angioedème. Leur efficacité est nettement supérieure à celle des agents anti-fibrinolytiques (97% vs 28%) [35]. Le mécanisme d'action des androgènes atténués n'est pas clairement élucidé, mais pourrait être multifactoriel : augmentation de la synthèse endogène de C1-inhibiteur à fortes doses, et augmentation des taux plasmatiques de la kininase APP [36-38].

L'utilisation de ces traitements est d'usage limité, notamment chez les femmes, par leurs effets secondaires potentiels. En effet, la persistance d'une activité hormonale résiduelle explique la survenue d'une acné, d'une prise de poids, d'un hirsutisme, d'une chute de cheveux et de troubles du cycle menstruel. L'alkylation en 17- α peut également être à l'origine d'une hépatotoxicité : cytolyse, cholestase, tumeurs hépatiques. Le danazol augmenterait également le risque d'athérome, de dyslipidémie, de diabète et d'hypertension artérielle. Ces traitements sont par ailleurs contre-indiqués en cas d'antécédent de thrombose veineuse profonde, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale sévère, de tumeur androgéno-dépendante (adénocarcinome de prostate). Ils sont également contre indiqués pendant la grossesse (risque de virilisation des fœtus féminins) et pendant l'allaitement (le passage dans le lait maternel risque d'induire une virilisation de l'enfant).

Des interactions sont à prendre en compte : la carbamazépine, la ciclosporine et le tacrolimus ont des taux plasmatiques augmentés sous danazol en rapport avec une diminution de leur métabolisme hépatique ; il existe également un effet potentialisateur des antivitamines K (warfarine). Une surveillance du bilan hépatique, du profil lipidique et de la NFS est préconisée tous les 6 mois. Une échographie abdominale doit être réalisée tous les ans [40].

4.1.5 Antifibrinolytiques

L'acide tranexamique (Exacyl®) est un dérivé de l'acide ϵ -aminocaproïque, molécule aux propriétés antifibrinolytiques. Cette molécule agirait en inhibant l'activation du plasminogène en plasmine. La plasmine étant une kininogénase, son inhibition a pour effet de limiter la libération de bradykinine. Son efficacité pour prévenir les crises d'angioœdème est démontrée depuis plus de 40 ans [38].

La posologie utilisée est de 1 à 4 grammes par jour, réparties en 3 à 4 prises. Les effets secondaires de l'Exacyl® sont rares : troubles digestifs (nausées, diarrhées), hypotension orthostatique (lors d'injections intraveineuses rapides), crampes musculaires, réactions allergiques. Quelques cas de manifestations thrombo-emboliques veineuses ont également été décrits [155]. L'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident thrombo-embolique veineux, d'accident thrombotique artériel (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), d'insuffisance rénale sévère, et d'antécédent de convulsions. Une surveillance du bilan hépatique, de la fonction rénale, des CPK doit être réalisée tous les 6 mois et un examen ophtalmologique annuel est préconisé (risque de glaucome chronique) [40].

4.2 Principes généraux de prise en charge

La première étape est d'identifier les facteurs favorisant des crises pour permettre leur éviction ou mettre en place des mesures prophylactiques.

4.2.1 Traitements à éviter

La prescription d'IEC est contre-indiquée [39]. Les œstrogènes sont également à éviter, sous quelque forme que ce soit (contraception orale ou traitement hormonal) [41]. Il n'y a pas de données à ce jour permettant de conclure quant à l'innocuité d'une prescription d'inhibiteurs directs de la rénine (aliskiren), d'ARA2, d'inhibiteurs de mTOR, ou d'iDPP4 chez ces patients. Par précaution, il est préférable d'éviter leur utilisation, leur imputabilité ayant été démontrée dans le cadre d'angioœdèmes médicamenteux.

4.2.2 Processus infectieux

Si des foyers infectieux sont identifiés (digestifs, ORL, ou respiratoires) leur traitement, médical ou chirurgical, doit être envisagé. En cas de localisation essentiellement abdominale des crises, la recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* est à proposer, et son éviction à envisager [40]. Une étude récente a en effet démontré que les patients colonisés par *Helicobacter pylori* ont des crises plus fréquentes que ceux qui ne le sont pas [72].

4.2.3 Stress émotionnel

L'implication du stress émotionnel dans la survenue des crises doit être recherchée : les situations « stressantes » doivent alors être évitées, et si besoin une aide psychologique ou un traitement médicamenteux psycho-actif doit être envisagé [41].

4.2.4 Traumatismes physiques

Les traumatismes physiques sont à éviter. Il importe d'insister sur les interventions chirurgicales, les anesthésies générales, les interventions dentaires et sur la sphère ORL qui nécessiteront une prophylaxie médicamenteuse adaptée (*cf.* paragraphe sur les prophylaxies à court terme).

4.3 Traitements de la crise aiguë d'angioedème bradykinique

Un traitement spécifique de la crise aiguë d'angioedème est recommandé en cas d'atteinte de la face, de la filière pharyngo-laryngée, du cou, de crise abdominale, ou de crise périphérique sévère.

En cas de crise atteignant la face, le cou, et particulièrement le larynx ou la langue, l'icatifant, un concentré de C1-inhibiteur, ou l'ecallantide (non disponible en France) est préconisé. Si ces traitements sont indisponibles, le recours au plasma frais congelé est recommandé (2 unités de PFC de 200mL) [39]. L'atteinte laryngée doit faire considérer une intubation oro-trachéale précoce, voire une trachéotomie d'emblée [40]. Il importe de rappeler la dangerosité de l'intubation trachéale en cas de crise « laryngée » ou d'intubation difficile avec une stimulation intense qui peut majorer ou déclencher très rapidement l'œdème. Il est prudent

de limiter les tentatives de laryngoscopie à une exposition et passer très rapidement à l'option cricothyroïdotomie dès lors que les résistances laryngées augmentent.

Pour les atteintes cutanées périphériques bien tolérées, l'abstention thérapeutique est envisageable. En cas de crise sévère, les traitements recommandés sont l'icatibant, les concentrés de C1-inhibiteur, ou l'ecallantide [40].

4.4 Traitements préventifs au long cours

Les indications retenues pour envisager une prophylaxie au long cours sont la survenue de plus d'une crise par mois, au moins un antécédent d'œdème de la glotte, plus d'une crise abdominale, présence d'un retentissement sur la qualité de vie [39, 40, 42].

L'objectif du traitement est un maximum de deux crises non sévères par an. Les traitements possibles en prophylaxie secondaire sont les suivants :

- les androgènes atténués : ils seront prescrits à la posologie la plus faible efficace. Pour le danazol la dose maximale recommandée est de 200mg/j. Les androgènes atténués étant plus efficaces que l'acide tranexamique [35], ils seront proposés en première intention en l'absence de contre-indication.
- les traitements anti-fibrinolytiques : acide tranexamique (Exacyl[®]) à la posologie de 3 à 4 grammes maximum par jour en quatre prises.
- les programmes de perfusions de C1-inhibiteur, à domicile. En Europe et aux Etats-Unis, ainsi que dans la plupart des pays, Berinert[®] a l'autorisation dans cette indication. La posologie recommandée est de 500 UI deux fois par semaine pour les patients de moins de 50 kg, et de 1000 UI deux fois par semaine pour les patients de plus de 50 kg [39,40].

4.5 Traitements préventifs à court terme

Ces traitements sont prescrits sur une courte durée et ont pour objectif d'empêcher la survenue d'une crise grave d'angiœdème lors de situations particulièrement à risque, comme les gestes invasifs intéressant la région cervico-faciale.

4.5.1 Gestes mineurs

Il s'agit des gestes de chirurgie dentaire peu invasifs, mais requérant par exemple une anesthésie locale. Dans ces situations, si des concentrés de C1-inhibiteur sont immédiatement

disponibles, aucune prophylaxie n'est recommandée. Si ceux-ci ne sont pas disponibles, alors une prophylaxie par danazol sera réalisée (même chez l'enfant et au 3^{ème} trimestre de la grossesse)[40]. Le danazol est prescrit dans cette indication à la posologie de 2,5 à 10mg/kg/jour (maximum 600mg/j) à débiter 5 jours avant le geste et à poursuivre jusqu'à 2 à 5 jours après. En raison d'une efficacité moindre, l'acide tranexamique n'est généralement pas proposé en prévention de courte durée. En cas d'utilisation, la posologie recommandée est de 75 mg/kg/jour en 3 prises à débiter 5 jours avant le geste et à poursuivre 48h après [40, 44, 45].

4.5.2 Gestes majeurs

En cas de chirurgie maxillo-faciale, de bronchoscopie, de gastroscopie ou d'intubation, les concentrés de C1-inhibiteur sont recommandés à la posologie est de 10-20 U/kg, 1h à 6h avant le geste. Leur efficacité n'est basée dans cette indication que sur des cas cliniques et des études observationnelles [39, 40, 43]. En cas d'indisponibilité, une perfusion de PFC (10 ml/kg ; 400-800ml) sera réalisée ; le danazol voire les anti-fibrinolytiques pourront également être proposés en dernier recours, aux mêmes posologies que pour les interventions mineures [40, 44, 45].

Dans la mesure du possible, une prise en charge en milieu spécialisé avec des équipes formées à la pathologie est souhaitable. Par ailleurs, les produits doivent être disponibles en pharmacie centrale mais aussi dans les salles d'intervention. Au CHU de Rouen, des procédures ont été écrites et validées par différents spécialistes, et sont accessibles sur l'intranet (annexes 1 et 2).

4.6 Situations particulières

4.6.1 Grossesse

La survenue d'une grossesse chez les patientes atteintes d'angioedème peut aggraver, améliorer, ou n'avoir aucun retentissement particulier sur les crises [46, 47]. Par contre, l'aggravation des symptômes est fréquente chez les patientes atteintes d'angioedème de type III, du fait de leur œstrogéno-sensibilité. Au cours de la grossesse, les crises seraient plus fréquemment abdominales, plus sévères et plus fréquentes lors du premier trimestre, elles diminueraient lors du second trimestre et réapparaîtraient en fin de grossesse [47, 48].

Les traitements curatifs recommandés pendant la grossesse sont les concentrés de C1-inh. EN prévention, les traitements recommandés sont l'acide tranexamique ou les concentrés de C1 inhibiteur [48]. Le danazol est contre-indiqué du fait de sa tératogénicité ; l'icatibant et l'ecallantide ne sont pas actuellement recommandés par manque de données au cours de la grossesse.

Concernant l'accouchement, une prophylaxie par C1-inhibiteur n'est pas recommandée de manière systématique. Si la patiente n'a pas présenté de recrudescence des crises pendant la grossesse, l'accouchement peut se faire sans prophylaxie, préférentiellement par voie basse. En cas de crises répétées en fin de grossesse, ou de localisation génitale des crises, ou encore si la patiente présente un angioedème de type III, une prophylaxie par concentré de C1-inhibiteur sera recommandée en début de travail, à la posologie habituelle [48]. En cas de césarienne programmée, une perfusion de C1-inhibiteur doit être réalisée une heure avant le geste.

4.6.2 Contraception

La prescription d'une pilule œstro-progestative est classiquement contre-indiquée au cours des angioedèmes bradykiniques héréditaires. L'utilisation de progestatifs micro-dosés peut être proposée. En effet, une étude rétrospective a montré une amélioration des symptômes pour deux tiers des patientes chez qui ce type de contraception a été proposé [49].

5. Illustration par deux cas cliniques d'angioedème bradykinique

5.1 Cas clinique 1 : angioedème médicamenteux

Monsieur P. âgé de 82 ans, a pour principaux antécédents médicaux une hypertension artérielle essentielle, une hyperthyroïdie, une hypertrophie bénigne de prostate et un tabagisme actif. On ne relève pas d'antécédent d'allergie, ni d'angioedème personnel ou familial.

Son traitement habituel comporte tamsulosine, oxazepam, nebivolol, ezetrol et ramipril. Cette dernière molécule a été introduite trois ans auparavant pour son hypertension artérielle.

Monsieur P. consulte au service d'accueil des urgences le 4 septembre 2012 pour une dyspnée rapidement progressive, en rapport avec un œdème de la langue, des lèvres et de l'hémiface droite apparus le jour même. Il présente également une dysphonie. Monsieur P. n'a jamais

présenté d'épisode œdémateux auparavant. A l'interrogatoire, on ne relève pas de facteur déclenchant, notamment pas d'introduction médicamenteuse, prise alimentaire suspecte, syndrome infectieux ou traumatisme récent.

La pression artérielle est mesurée à 190/110mmHg, le patient est apyrétique. L'examen clinique, en dehors des zones œdématisées est sans particularité.

Une injection de Polaramine[®] et de Célestène[®] est réalisée aux urgences sans aucune amélioration. Le patient est hospitalisé et l'évolution lentement favorable avec une régression complète des œdèmes et de la dyspnée en 48 heures.

Le dosage pondéral du C1-inhibiteur et son activité sont normales, ainsi que le dosage des fractions C3 et C4 du complément.

Devant la suspicion d'angioœdème bradykinique, le ramipril est arrêté et un traitement prophylactique par acide tranexamique est introduit. Le patient ne présentera pas de récurrence par la suite.

Monsieur P. a donc présenté un angioœdème du visage, de la langue et possiblement du larynx à trois ans de l'introduction d'un traitement par ramipril. L'absence de contexte atopique et les caractéristiques cliniques (durée de la crise supérieure à 24 heures, résistance à la corticothérapie, absence de prurit et d'urticaire), sont en faveur d'un angioœdème bradykinique.

La normalité du C1-inhibiteur pondéral et fonctionnel a permis d'exclure un angioœdème bradykinique héréditaire *de novo*, ainsi qu'un angioœdème acquis non médicamenteux.

Le diagnostic retenu est celui d'un angioœdème acquis sous IEC.

5.2 Cas clinique n°2 : angioœdème héréditaire de type I

Madame R. est une patiente de 37 ans sans antécédent ou traitement particulier. Elle ne présente pas d'allergie.

Elle a présenté sa première crise d'angioœdème à l'âge de 21 ans (en 1997), sous la forme d'un œdème de l'avant bras et de la main, sans douleur ni prurit, progressivement régressif après plusieurs heures. A l'interrogatoire, la notion d'antécédent familial d'œdème laryngé est retrouvée chez la grand-mère paternelle. Le père de la patiente n'a jamais présenté de symptômes, à la différence de ses deux sœurs qui ont présenté plusieurs crises d'angioœdème périphériques. Par la suite, la patiente a présenté des récurrences régulières, à la fréquence de 2 à 3 épisodes par mois, de gonflements similaires des membres, et à plusieurs reprises de douleurs abdominales intenses, prolongées, sans autre signes digestif associé. Le manque de

sommeil et les évènements stressants sont également rapportés comme des facteurs favorisant la survenue des crises .

La patiente a finalement été prise en charge en médecine interne, où une exploration du complément a mis en évidence un dosage pondéral du C1-inhibiteur inférieur à la normale à deux reprises. Le diagnostic de déficit en C1-inhibiteur a donc été établi, et un dépistage systématique a permis d'identifier plusieurs autres sujets atteints dans la famille : son père, sa sœur et le fils d'une de ses tantes paternelles (figure 4, page suivante).

Un traitement par acide tranexamique (Exacyl®) a été prescrit en traitement de fond, permettant de réduire considérablement le nombre des accès (deux à trois crises par an). En cas de nouvelle crise périphérique, une augmentation transitoire de la posologie d'acide tranexamique lui permet de contrôler les symptômes en quelques heures. La patiente a également eu deux grossesses sans complication. Les accouchements ont été réalisés à terme par césarienne, après deux semaines de traitement par danatrol, sans complication également. Ses fils de 6 et 9 ans, ont été dépistés avec un déficit en C1-inhibiteur mais n'ont pas présenté de crises d'angioedème jusqu'à maintenant.

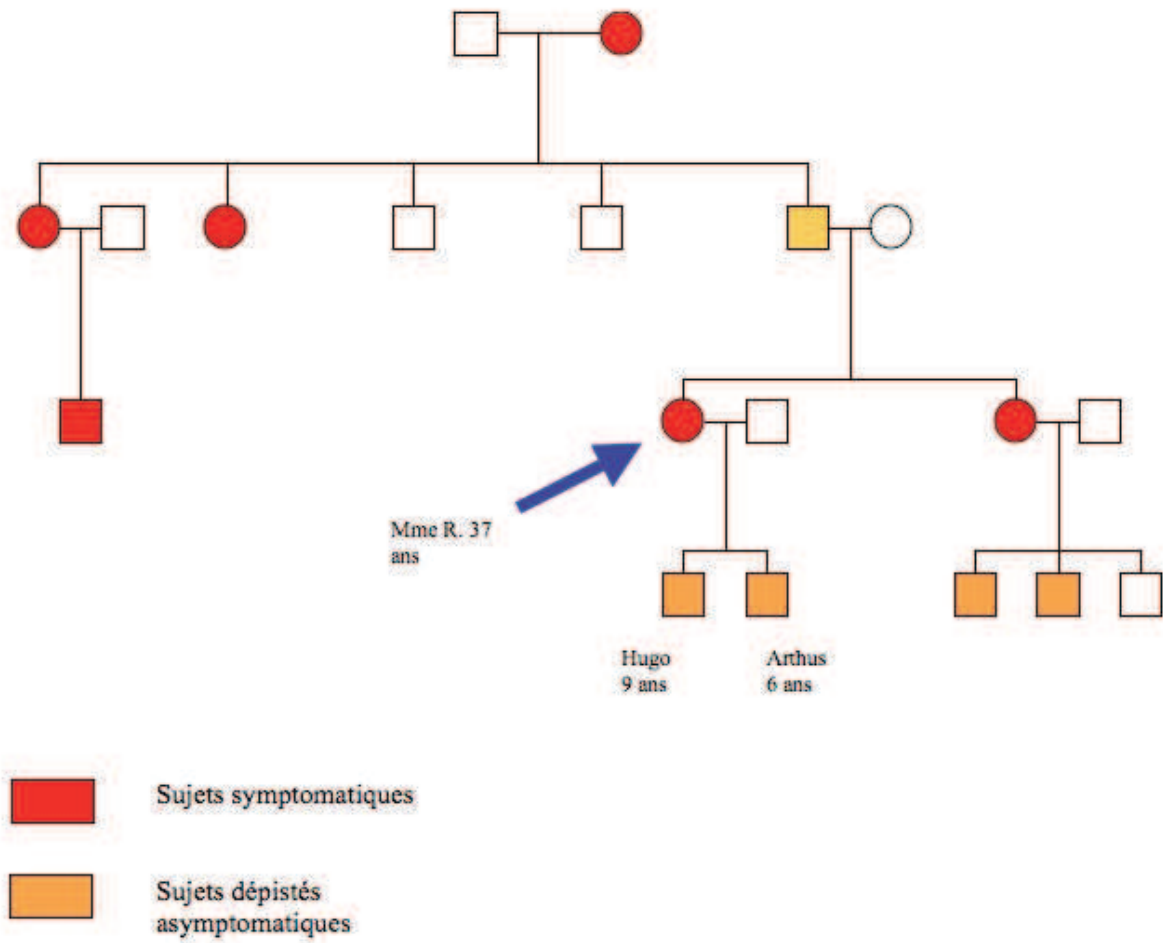


Figure 4. Arbre généalogique d'une patiente suivie pour un angioedème héréditaire de type I. Les patients symptomatiques sont notifiés en rouge, les sujets dépistés et asymptomatiques en orange.

III. Objectif du travail

L'objectif de ce travail rétrospectif a été de réaliser un recensement des patients pris en charge pour un angioedème bradykinique dans la région de Haute-Normandie, entre 1993 et 2013, que celui-ci soit acquis ou héréditaire, afin d'en étudier les caractéristiques cliniques et épidémiologiques.

IV. Méthodes

1. Méthodes de recensement des cas

1.1 *Recensement des angioédèmes médicamenteux*

1.1.1 Méthodologie du recensement des cas

Les cas d'angioédèmes médicamenteux ont été colligés à partir de la banque de données du centre de pharmacovigilance de Rouen. Le logiciel MedDRA (**M**edical **D**ictionary for **R**egulatory **A**ctivities) a été interrogé en utilisant le mot-clé « angioédème ». L'arborescence de ce terme recouvrait l'ensemble des cas d'angioédèmes sans préjuger de leur nature (bradykinique, histaminique ou autres). Parmi les patients répondant à cette recherche, tous les cas associés à un traitement connu comme potentiellement responsable d'angioédème bradykinique ont été relevés.

1.1.2 Critères diagnostiques d'angioédèmes médicamenteux

Pour que le diagnostic d'angioédèmes médicamenteux soit retenu, il fallait que le traitement suspecté soit imputable, que les symptômes répondent aux critères cliniques d'angioédèmes bradykinique (annexe 1), et que la prise médicamenteuse soit antérieure à l'épisode d'angioédème. Sur le plan biologique, l'angioédème médicamenteux était considéré comme **probable** lorsque un dosage pondéral avait été réalisé et était normal ; en l'absence d'information sur le C1-inhibiteur pondéral, l'angioédème était considéré comme **possible** (tableau 1, page suivante).

	Angioédèmes médicamenteux « probables »	Angioédèmes médicamenteux « possibles »
1) Présence d'un médicament imputable ou suspect	<ul style="list-style-type: none"> - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) - antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) - inhibiteurs directs de la rénine (IDR) - inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (IDPP-4) - inhibiteurs de la mammalian target of rapamycin (mTOR) - immunosuppresseurs autres que mTORi - formes recombinantes de l'activateur tissulaire du plasminogène (rTPA) 	
2) Critères cliniques d'angioédème bradykinique (Annexe 2)	+	+
3) Critère biologique : C1-inhibiteur pondéral <u>normal</u>	+	-
4) Délai d'apparition de l'angioédème	A tout moment, <u>après</u> introduction du médicament imputable	

Tableau 1. Critères diagnostiques des angioédèmes médicamenteux.

1.2 Recensement des cas d'angioédèmes héréditaires

Les angioédèmes hospitalisés et suivis en médecine interne et dermatologie au CHU de Rouen ont été répertoriés à partir du codage CIM-10. Pour chaque cas, le dossier du patient a été consulté pour vérifier l'adéquation entre le codage informatique et le diagnostic.

Les critères diagnostiques utilisés pour chaque type d'angioédèmes correspondent aux critères internationaux actuellement en vigueur [158].

Le diagnostic d'angioédème héréditaire de type I était retenu si les patients présentaient les critères cliniques d'angioédème bradykinique, des antécédents familiaux d'angioédème, le tout associé à un C1-inhibiteur pondéral bas (< 50% de la normale inférieure du laboratoire)[7] (tableau).

Le diagnostic d'angioédème héréditaire de type II était retenu si les patients présentaient un abaissement du C1-inhibiteur fonctionnel (< 50% de la normale inférieure du laboratoire), alors que le dosage pondéral était normal [7].

Le diagnostic d'angioédème héréditaire de type III était retenu si les patients présentaient les critères cliniques d'angioédème bradykinique, des antécédents familiaux d'angioédème, le tout associé à un C1-inhibiteur pondéral et fonctionnel normal, et un dosage du C4 normal [40]. En présence d'une mutation du facteur XII (mutations faux-sens p.Thr328Lys (c.983C>A) et p.Thr328Arg (c.983C>G)) le diagnostic d'angioédème à C1-inhibiteur normal lié au facteur

XII était retenu (« HAE-FXII »). En l'absence de mutation intéressant le facteur XII, le diagnostic d'angioedème héréditaire à C1-inhibiteur normal d'origine inconnue était retenu. En l'absence d'antécédents familiaux, le diagnostic d'angioedème « idiopathique non-histaminergique » (« InH-HAE ») était établi (tableau 2).

	AE héréditaires				AE acquis	
	Type I	Type II	Type III Mutation XII FXII-HAE	Type III inconnu U-HAE	Déficit en C1- inh	Idiopathiques non-histamin.
Critères cliniques	1) accès récurrents d'angioedèmes circonscrits, non douloureux, non-prurigineux, ne prenant pas le godet 2) durée prolongée des accès (supérieure à 12h) 3) présence de crises douloureuses abdominales non-expliquées, récurrentes, et spontanément résolutive en 24-72h 4) résistance aux anti-histaminiques				Idem + Age > 40 ans	Idem
Antécédents familiaux	+	+	+	+	-	-
Critères biologiques :						
C1-inhibiteur pondéral	<50%	N	N	N	<50%	N
C1-inhibiteur fonctionnel	<50%	<50%	N	N	<50%	N
C4	Bas	Bas	N	N	Bas	N
C1q	N	N	N	N	Bas	N
Mutation FXII	-	-	+	-	-	-

Tableau 2. Critères diagnostiques des angioedèmes à bradykinine. D'après Cicardi *et al.* [158]

1.3 Recueil de données complémentaires

Au CHU de Rouen, le recensement par codage a été complété par une revue systématique de tous les dosages pondéraux du C1-inhibiteur réalisés dans le service de biochimie entre 2005 et 2013. Quand les dosages étaient inférieurs à la normale du laboratoire (220 mg/L), le dossier du patient était systématiquement consulté, et si les critères diagnostiques d'angioedème bradykinique étaient retrouvés le patient était inclus.

Dans les hôpitaux périphériques du département, les praticiens hospitaliers ont été contactés par téléphone et/ou courrier électronique. Les services contactés étaient les services de médecine interne du Havre, d'Elbeuf, de Dieppe et d'Evreux, ainsi que les services de dermatologie du Havre et d'Evreux.

2. Données répertoriées

Les caractéristiques relevées pour chaque patient étaient les suivantes : genre, âge, antécédents médicaux principaux, âge du début des crises et délai au diagnostic, localisation des crises, facteurs déclenchant, traitements de la crise, traitements de fond (efficacité si réduction > 50% de la fréquence des crises avec maximum de 2 crises non-sévère par an), traitements prophylactiques de court terme en cas de gestes majeurs et mineurs.

3. Analyses statistiques

Les variables continues sont exprimées en moyennes \pm écart-type si elles suivent une loi normale ou médianes (25-75^{ème} percentile) dans le cas contraire. Les variables discrètes sont exprimées sous forme d'effectifs (pourcentage). Les variables continues ont été comparées par test de Mann Whitney ou t-test de Student lorsqu'applicable et les variables discrètes par test exact de Fisher ou test du Chi2 lorsqu'applicable. Les résultats étaient considérés significatifs pour un p bilatéral inférieur à 0,05. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (version 20.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois).

V. Résultats

1. Données générales

Au total, le diagnostic d'angioedème bradykinique a été retenu pour cinquante-six patients entre 1993 (premier cas recensé) et 2013 :

- 27 patients ayant un angioedème médicamenteux
- 19 patients ayant un angioedème héréditaire de type I
- 3 patients ayant un angioedème héréditaire avec C1-inhibiteur normal (type III),
- 7 patients ayant un angioedème bradykinique acquis avec C1-inhibiteur normal résistant aux anti-histaminiques [110] (Figure 5 et 6).

L'organigramme de recensement des patients est illustré ci dessous (figure 5).

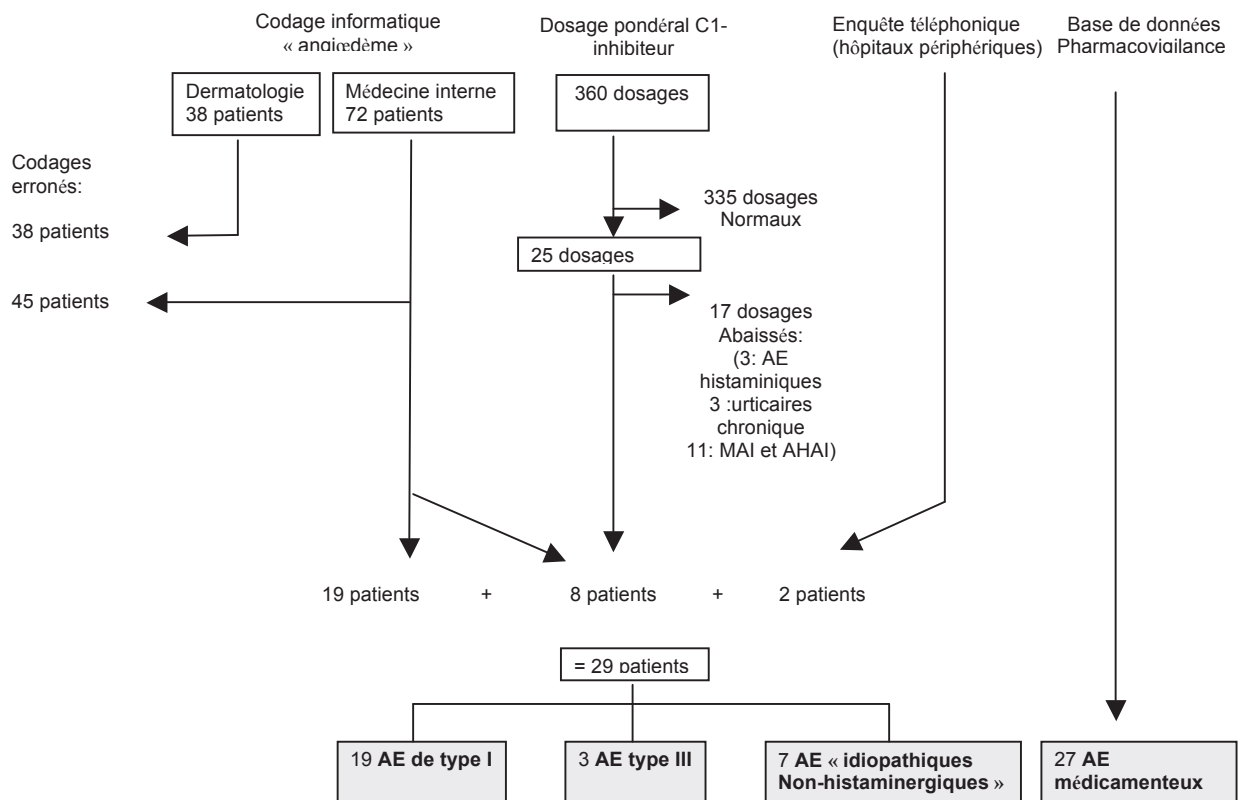


Figure 5. Organigramme de recensement des patients.

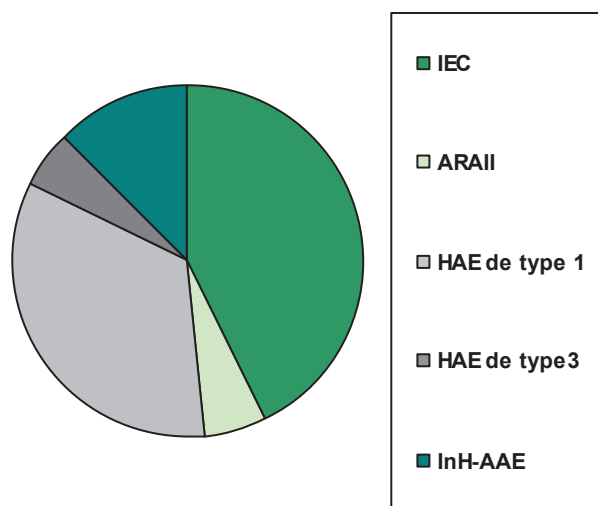


Figure 6. Répartition des angioédèmes héréditaires en fonction de leur type, et des angioédèmes acquis en fonction du médicament en cause.

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARA2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

HAE : angioédème bradykinique héréditaire

AAE : angioédème bradykinique acquis

InH-AAE: angioédème acquis non-histaminergique

Les caractéristiques démographiques et comorbidités des patients, ainsi que la description des crises sont présentées dans les tableaux 3 et 4 et la figure 8.

	AEA médicamenteux	AEH type I	AE avec C1-inh N	
			AEH type III	AE non-histaminerg.
N. total patients	27	19	3	7
<i>Symptomatiques/Dépistés</i>		14/5		
Sex ratio (H/F)	1,45 (16/11)	0,46 (6/13)	0,33 (1/2)	0,43 (3/4)
Age médian	63 (55-69)	33 (17-57)	50 (28-)	36 (21-51)
Comorbidités				
HTA	23 (95,8%)	1 (5,6%)	0	0
Diabète	3 (12,5%)	1 (5,6%)	0	1 (14,3%)
Insuffisance rénale/néphropathie	5 (20,8%)	0	0	0
Insuffisance coronarienne	3 (12,5%)	0	0	0
Accidents vasculaires cérébraux	1 (4,2%)	0	0	0
Traitement par furosémide	3 (12,5%)	0	0	0
Transplantation	2 (8,3%)	0	0	0

Tableau 3. Caractéristiques démographiques et comorbidités des patients.

	AE acquis médicamenteux	HAE de type I	HAE type III U-HAE	AE idiopathiques Non-histaminerg.
Âge médian 1^{ère} crise	63 (55-69)	33 (17,3-56,8)	48 (16-)	31 (21-51)
Localisation des crises n (%)				
ORL	18 (69,2%)	2 (14,3%)	3 (100%)	4 (57,1%)
Larynx	7 (26,9%)	0	2 (66,6%)	1 (14,3%)
Langue	8(30,8%)	0	0	2 (28,6%)
Lèvres	10 (38,5%)	2 (14,3%)	1 (33,3%)	2 (28,6%)
Visage	19 (73,1%)	3 (21,4%)	2 (66,6%)	4 (57,1%)
Périphérique	2 (7,7%)	14 (100%)	3(100%)	3 (42,9%)
Abdomen	1 (3,8%)	10 (71,4%)	2 (66,6%)	3 (42,9%)
OGE	0	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (14,3%)
Fréquence crises (n/an)				
<i>Moyenne</i>		13,4 ± 10,1	37,3 ± 51,0	18,3 ± 19,0
<i>Médiane</i>		12 (5,5-24)	12 (4-)	9 (4,5-39)
Réanimation	5/25 (20%)	0	0	0

Tableau 4. Localisation des crises et âge médian de survenue du premier épisode d'angioédèmes.

2. Angioédèmes médicamenteux

Vingt-sept des 56 patients de notre série présentent un angioédème médicamenteux. Ils satisfont tous les critères cliniques d'angioédème bradykinique. Parmi ces 27 patients, quatre ont bénéficié d'un dosage pondéral du C1-inhibiteur, normal dans tous les cas, ce qui permet d'exclure un angioédème lié à un déficit héréditaire ou acquis en cette protéine.

La moyenne de l'âge au diagnostic de ces patients est significativement plus élevée que les patients atteints d'un angioédème héréditaire de type I (62,9 vs 20,9 ; $p < 10^{-3}$).

L'incidence annuelle des cas déclarés d'angioédèmes médicamenteux entre 1993 et 2013 varie de 0 à 8 pour l'année 2012 (Figure 7, page suivante).

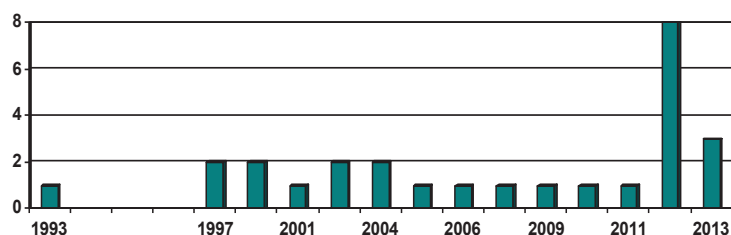


Figure 7. Incidence annuelle des cas déclarés d'angioédèmes bradykiniques au centre de pharmacovigilance régional de Rouen.

Dans 88,9% des cas (24 patients) le traitement responsable de l'angioédème est un IEC : dix patients étaient traités par ramipril, cinq par perindopril, cinq par enalapril, deux par fosinopril, un par benazepril, et un par lisinopril. Parmi ces patients, deux recevaient en plus un traitement immunosuppresseur : ciclosporine pour le premier et immunosuppresseur non-précisé pour le second.

Les trois derniers patients (11,1%) étaient traités par ARA2 (irbesartan, candesartan et valsartan).

Dans 54,5% des cas, la crise d'angioédème est survenue dans les 3 mois suivant le début du traitement. Pour quatre patients l'angioédème s'est révélé après plus de 3 ans de traitement. La médiane d'apparition de l'angioédème sous IEC était de 54 jours (4,5-990).

L'atteinte ORL est statistiquement plus fréquente chez les patients atteints d'angioédème médicamenteux que chez les patients suivis pour un angioédème de type I ($p=0,001$), en particulier concernant la langue ($p=0,034$) et le visage ($p=0,02$). En revanche, il n'y a pas de différence statistique pour la localisation laryngée ($p=0,075$).

A l'inverse, les atteintes abdominales et périphériques concernent plus les patients atteints d'angioédème de type I : respectivement 71,4% vs 3,8% ($p<10^{-3}$) et 100% vs 7,7% ($p<10^{-3}$).

Les patients atteints d'angioédème médicamenteux présentent plus de facteurs de risque cardiovasculaire que les patients atteints d'angioédèmes héréditaires de type I ($p<10^{-3}$).

Parmi les patients considérés comme souffrant d'angioédème médicamenteux, 11 ont été hospitalisés (47,8%) dont 5 en réanimation. Les traitements utilisés figurent dans le tableau 5. Au décours de la prise en charge initiale, un patient a reçu de l'acide tranexamique en prévention des récives. A six semaines de l'introduction, ce patient n'avait pas récidivé.

Traitements de la crise	Nombre de patients – n (%)	Efficacité (%)
Traitements non-spécifiques		
Antihistaminiques	7/20 (35%)	0/7 (0%)
Corticothérapie	8/20 (40%)	0/8 (0%)
Adrénaline intraveineuse	2/19 (10,5%)	0/2 (0%)
Traitements spécifiques		
Icatibant	3/13 (23%) [2 larynx, 1 langue]	3/3 (100%)
Concentré de C1-inhibiteur	1/13 (7,6%) [oropharynx]	1/1 (100%)

Tableau 5. Traitements spécifiques et non-spécifiques des patients pris en charge pour un angioedème médicamenteux

3. Angioedèmes héréditaires

Au total, 22 patients, répartis au sein de 9 familles, présentent un angioedème héréditaire. Parmi ces 27 patients, 19 sont considérés comme souffrant d'un angioedème héréditaires de type I, et 10 d'un angioedème non-lié au C1-inh (3 de type « héréditaire d'origine indéterminée » et 7 idiopathiques non-histaminergiques). Cinq patients sont porteurs asymptomatiques (dépistage des apparentés). Les caractéristiques épidémiologiques, de ces patients ainsi que la localisation des crises sont rappelées dans les tableaux 3 et 4.

L'interrogatoire des patients a permis de retrouver de nombreux facteurs favorisant les crises, qui sont résumés dans le tableau 6.

Facteurs favorisants	AEH type I (n=14)	AE C1-inh normal	
		AEH type III (n=3) U-HAE	InH-AAE (n=7)
Stress	9 (64,3%)	1 (33,3%)	4 (57,1%)
Traumatismes	7 (50%)	1 (33,3%)	3 (42,8%)
Fatigue	5 (35%)	0	0%
Sport	3 (21,4%)	2 (66,6%)	1 (14,3%)
Grossesse	2 (14,3%)	0/2	0/4
Episode infectieux	2 (14,3%)	1 (33,3%)	2 (28,6%)
Chirurgie	2 (14,3%)	0/3	0/7
Alimentaire	2 (14,3%)	1 (33,3%)	0/7
COP	1 (7,1%)	0/2	3/4
Soins dentaires	1 (7,1%)	0/3	0/7
Traitement médicamenteux	0/14	1 (33,3%)	1 (14,3%)
Menstruations	0/14	0/3	0/7
Prédominance saisonnière	0/14	0/3	1 (14,3%)
Antécédent d'ulcère gastrique	0/14	0/3	0

Tableau 6. Facteurs favorisant les crises d'angioedème bradykinique.

Les traitements préventifs et les traitements de la crise utilisés pour les patients atteints d'angioedème héréditaire sont présentés dans le tableau 7.

	AEH type I	AE C1-inh normal		
		Total	AEH Type III U-HAE	InH-AAE
Traitements préventifs				
Acide tranexamique	2/14 (14,3%)	5/10 (50%)	1/3	4/7
<i>Efficacité moyenne</i>	100%	80%	100%	75%
<i>Fréquence moy. crises avant (n/an)</i>	24	4	96	4
<i>Fréquence moy. crises après (n/an)</i>	1	2	0	2
Danatrol	5/14 (35,7%)	0%		
<i>Efficacité</i>	100%			
<i>Fréquence moy. crises avant (n/an)</i>	17	-	-	-
<i>Fréquence moy. crises après (n/an)</i>	0,2			
Prise d'une COP	3/12 (25%)	3/6 (50%)	0	3/3
Arrêt de la COP	3/12 (25%)	3/3 (100%)		
<i>Efficacité</i>	33%	3/3 (100%)		3/3 (100%)
Traitements de la crise				
Acide tranexamique	1/14 (7,1%)	3/10 (30%)		
<i>Efficacité</i>		100%		
Icatibant	0	5/10 (50%)	1/3 (33,3%)	4/7 (57,1%)
<i>Efficacité</i>		100%	100%	100%
Icatibant à disponibilité	7/14 (50%)	5/10 (50%)	1/3 (33,3%)	4/7 (57,1%)

Tableau 7. Traitements préventifs et de la crise aiguë, en fonction du type d'angioedème héréditaire

	AEH type I	AEH type III U-HAE	InH-AAE
Age moyen de la première crise (\pm ET)	12,6 (\pm 6,4)	38 (\pm 19)	18 (\pm 10,6)
Age moyen au diagnostic	20,9 (\pm 11,7)	45 (\pm 21,9)	20,3 (\pm 4,5)
Délai diagnostique (en années)	8,2 (\pm 11,9)	7 (\pm 6,2)	10,7 (\pm 11,6)

Tableau 8. Age de survenue de la première crise, et retard diagnostique en fonction des types d'angioedème. ET: écart-type.

3.1 Angioedème héréditaire de type I

Les 19 patients ayant un angioedème de type I sont répartis au sein de 8 familles. Cinq d'entre eux sont asymptomatiques et ont été dépistés dans le cadre du dépistage des apparentés, avec un âge moyen de 21,5 ans et médian de 12,5 ans. Les 14 patients symptomatiques présentent tous les critères cliniques d'angioedème bradykinique [7]. La moyenne du dosage pondéral du C1-inh est de 84,1 mg/L (38% de la normale inférieure du laboratoire). La médiane de survenue de la première crise est de 33 ans, avec un délai diagnostique de 8,2ans. Ce délai

diagnostique n'est pas statistiquement différent de celui des angioedèmes idiopathiques (8,2 vs 10,7 ; p=0,75). Aucun patient n'a présenté de localisation laryngée, et aucune hospitalisation en réanimation n'a été relevée (cf. tableau 4). Le nombre de crises annuelles avant traitement variait entre 2 et 36, avec une fréquence moyenne de 13,4/ an.

Parmi les 19 patients suivis pour un angioedème de type I, une patiente présente un angioedème héréditaire sporadique. Pour une autre, les antécédents familiaux n'ont pu être retrouvés (adoption). Les 17 patients restants sont regroupés en 6 familles. La pénétrance de l'anomalie génétique varie de 54% à 100%, et l'expressivité clinique est identique en terme de localisation des crises.

	Nombre de porteurs du déficit en C1-inh	Nombre de patients suivis au CHU	Localisation des crises	Pénétrance de la mutation	Expressivité clinique
Famille n°1	11	1	P / A	6/11 (54%)	NA
Famille n°2	6	2	P / A	6/6 (100%)	Identique
Famille n°3	4	3	P / A	3/4 (75%)	Identique
Famille n°4	3	2	P / A / O (n=1)	3/3 (100%)	Identique
Famille n°5	5	2	A	4/5 (80%)	NA
Famille n°6	2	2	P	1/2 (50%)	NA

Tableau 9. Pénétrance et expressivité clinique au sein des familles suivies pour un angioedème de type I. (P=périphérique, A=abdominale, O=OGE).

Parmi les 19 patients souffrant d'angioedème de type I, 7 ont nécessité l'introduction d'un traitement préventif au long cours : acide tranexamique pour 2 et danazol pour les 5 autres.

- L'acide tranexamique a été efficace dans les deux cas, avec une réduction de la fréquence annuelle des crises de 96% : 24 *versus* 1. La tolérance du traitement était bonne. Une troisième patiente avait néanmoins dû arrêter précocement l'Exacyl en raison d'effets secondaires (hypertrichose du visage).

- Le danazol a été systématiquement efficace, avec une réduction de la fréquence annuelle des crises de 99% : 17 *versus* 0,2. La tolérance du danazol était bonne, le seul effet secondaire observé était une hypercholestérolémie.

Dans le cadre des mesures préventives, trois patientes ont arrêté leur contraception œstroprogestative, avec une régression significative des crises pour l'une d'entre-elles.

La moitié des patients symptomatiques (7/14) ont de l'icatibant à domicile mais aucun n'a eu besoin d'y recourir. Un patient utilise de l'acide tranexamique à la demande.

Sur 14 patients, quatre ont eu des extractions dentaires. Ces quatre patients ont été hospitalisés pour la réalisation du geste, dont 2 sous surveillance seule et 2 sous prophylaxie (danatrol pour l'un, concentré de C1-inh pour l'autre). Aucune de ces extractions dentaires ne s'est compliquée. Un patient a bénéficié d'une coloscopie sous anesthésie générale, avec une prophylaxie par concentré de C1-inh, sans complication. Un patient a subi une appendicectomie sans prophylaxie ni complication.

Deux patients ont eu des soins dentaires simples, sans prophylaxie et sans complication. Enfin, 2 patientes ont accouché par voie basse sans prophylaxie particulière, et sans complication.

3.2 Angioœdème héréditaire avec C1-inhibiteur normal

Dix patients, au sein de 8 familles, sont atteints d'angioœdèmes bradykiniques non liés au C1-inhibiteur, et non médicamenteux. Parmi ces patients, trois ont un angioœdème héréditaire de type III : 2 femmes et un homme, issus d'une même famille sur trois générations différentes. Les 7 autres patients (3 hommes et 4 femmes) n'ont pas d'antécédent familial d'angioœdème, et pour cette raison ne peuvent être considérés comme des angioœdèmes héréditaires. Ils sont donc considérés comme des angioœdèmes idiopathiques non-histaminergiques, d'origine bradykinique probable. Les angioœdèmes de ces patients présentent une excellente réponse aux traitements spécifiques et une régression significative après arrêt de la contraception œstroprogestative (2 patientes). Ceci renforce l'hypothèse de l'origine bradykinique de ces angioœdèmes.

Sur le plan biologique, tous les patients de ce groupe ont, par définition, un dosage pondéral et fonctionnel du C1-inhibiteur normal. La recherche des mutations du facteur XII est négative pour les 3 patients atteints d'une forme héréditaire; ceux-ci remplissent donc les critères d'angioœdème héréditaire à C1 inhibiteur d'origine inconnue (U-HAE), c'est à dire non liée au facteur XII. Parmi les 7 patients suivis pour des angioœdèmes idiopathiques non-histaminergiques, une patiente a présenté un dosage fonctionnel du C1-inhibiteur abaissé sous contraception œstroprogestative, qui s'est normalisé à l'arrêt de la pilule. Deux autres patients ont bénéficié d'une recherche de la mutation p.Thr328Lys (c.983C>A) du facteur XII qui s'est avérée négative, permettant d'exclure une forme sporadique d'angioœdème héréditaire lié au facteur XII.

Les facteurs favorisant la survenue des crises sont mentionnés dans le tableau 6. Certaines particularités sont à mentionner :

- Pour 3 femmes sur 6, la prise d'une contraception œstroprogestative est l'élément révélateur de la maladie. Une patiente a présenté une aggravation franche des symptômes pendant la grossesse. Une autre patiente présente une périodicité marquée des crises en rapport avec le cycle menstruel. Enfin, la dernière patiente rapporte un déclenchement des crises après la consommation de produits riches en phyto-œstrogènes (*tofu*).

- Les micro-traumatismes concernés par les cisaillements cutanés sont les suivants : utilisation d'outils de bricolage (œdème des mains), utilisation d'appareils ménagers (œdème des mains en passant l'aspirateur), pratique du ski (œdème déformant des jambes et des pieds, frottement des chaussures), position accroupie prolongée avec genoux sur le sol (œdème des jambes).

Les mesures préventives sont mentionnées dans le tableau 5. On peut noter que 3 patientes suivies pour des formes sporadiques d'angioœdème ont arrêté leur contraception œstroprogestative, remplacée par des progestatifs de synthèse (Implanon[®], levonorgestrel Leelo[®], desogestrel Cerazette[®]).

Sur les 10 patients, 4 patients ont nécessité une avulsion dentaire après le diagnostic d'angioœdème. Deux d'entre-eux ont été pris en charge au CHU selon le protocole en vigueur et deux autres n'ont pas eu de prophylaxie, mais n'ont pas présenté de complication. Un patient a bénéficié d'une angioplastie ilio-fémorale sous anesthésie générale sans prophylaxie particulière à part la poursuite de l'acide tranexamique. Il n'a pas présenté de complication.

Deux patientes ont accouché après le diagnostic d'angioœdème héréditaire. La première patiente, suivie pour un angioœdème de type III, a subi une césarienne en urgence pour extraction fœtale dans un contexte de crise d'angioœdème laryngée, compliquée de menace d'accouchement prématuré. La deuxième, suivie pour une forme sporadique d'angioœdème, a eu une grossesse et un accouchement par voie basse, sans recrudescence des crises et sans complication.

VI. Discussion

Eléments du diagnostic des angioœdèmes héréditaires

Les 14 patients considérés comme des angioœdèmes héréditaires de type I présentent les caractéristiques cliniques typiques des angioœdèmes bradykiniques [7]. Au diagnostic, les taux de C1-inhibiteur sont tous inférieurs à 50% de la normale du laboratoire (220mg/L). La moyenne du taux de C1-inhibiteur pondéral est de 84 mg/L (38% de la norme), les critères européens fixant à 50% le seuil en dessous duquel un déficit en C1-inhibiteur peut être retenu comme responsable de l'angioœdème [126].

Dans notre série, dix patients sont suivis pour des angioœdèmes répondant aux critères cliniques d'angioœdèmes bradykiniques, avec un C1-inhibiteur normal. Parmi ces patients, trois appartiennent à la même famille, et ont ainsi les critères d'angioœdèmes héréditaires non-liés au C1-inhibiteur (angioœdèmes héréditaires de type III). Sur le plan biologique, la recherche de mutations intéressant le facteur XII s'est avérée normale. L'exploration des kinines a également mis en évidence une activité kininase déficiente chez une patiente, ce qui a déjà été décrit chez certains patients atteints d'angioœdèmes de type III [120].

Les sept autres patients ont des critères cliniques d'angioœdème bradykinique, un C1-inhibiteur normal, mais n'ont pas d'histoire familiale d'angioœdème. Pour cette raison, ils ne peuvent pas être considérés comme des angioœdèmes héréditaires. Ils répondent donc aux critères d'angioœdèmes idiopathiques non-histaminergiques [73]. Il est cependant possible que certains de ces patients correspondent à des formes sporadiques d'angioœdème héréditaire de type III. Pour renforcer cette hypothèse, une série rapportant 147 femmes atteintes d'angioœdèmes sans histoire familiale, a mis en évidence 5 patientes présentant une mutation du facteur XII, qui correspondaient donc à des formes sporadiques d'angioœdème héréditaire de type III [121]. En effet, les angioœdèmes héréditaires liés au facteur XII (AEH-FXII) ont une pénétrance assez faible, ce qui pourrait expliquer cette fréquence non négligeable de cas sporadiques [120]. Dans cette même série, 37 patientes présentaient une susceptibilité importante aux œstrogènes pour la survenue des crises, reproduisant ainsi les caractéristiques des angioœdèmes de type III œstrogéno-dépendants non-liés au facteur XII. Ainsi il semble vraisemblable que certains angioœdèmes dits « idiopathiques », correspondent en fait à d'authentiques cas d'angioœdèmes héréditaires de type III non-liés au facteur XII.

Pour aider l'enquête étiologique, la nature bradykinique de certains angioœdèmes considérés comme « idiopathiques » peut actuellement être attestée par l'utilisation d'antagonistes du récepteur de la bradykinine : en cas de crise, le diagnostic sera renforcé si l'icatibant permet

une résolution rapide et complète des symptômes [125]. Par ailleurs, il a été suggéré que certains angioœdèmes « idiopathiques » pourraient en fait avoir une origine bradykinique alors même qu'ils s'inscrivent dans le cadre de maladies mastocytaires [124]. La « frontière » théorique entre angioœdèmes bradykiniques et angioœdèmes histaminiques a aussi été récemment remise en cause. En effet, il a été montré que l'héparine contenue dans les granules des mastocytes a la capacité d'entraîner une libération de bradykinine médiée par le facteur Hageman [122,123]. Ainsi, certains angioœdèmes pourraient avoir une origine mixte, à la fois histaminique et bradykinique.

Pénétrance et expressivité clinique des angioœdèmes non médicamenteux

Dans notre série, la pénétrance globale des déficits en C1-inhibiteur est de 71%. Elle varie de 50% à 100% en fonction des familles. Il est habituellement décrit que 95% des patients atteints du déficit expriment les symptômes de la maladie [60,65]. Cette moindre proportion dans notre étude tient au caractère très précoce du dépistage de certains patients. L'âge médian des sujets asymptomatiques est de 12,5 ans ; il est ainsi probable que certains d'entre eux n'ont pas encore eu le temps de développer les signes de la maladie. A l'inverse, si nous avions souhaité étudier de manière rigoureuse la pénétrance des mutations pour le C1-inhibiteur, il aurait fallu dépister systématiquement tous les sujets vivants dans chaque famille, ce qui n'a pas été le cas.

Dans notre série, l'expressivité clinique ou « variabilité phénotypique » apparaît identique en termes de localisations et de fréquence des crises dans chaque famille. Notre étude est cependant limitée par le fait que tous les patients symptomatiques n'ont pas été suivis dans notre région. Au maximum 3 patients par famille sont suivis au CHU de Rouen, ce qui restreint notre description de l'expressivité intra-familiale des déficits en C1-inhibiteur.

Dans la littérature, de grandes disparités en termes de sévérité des symptômes et de fréquence des crises ont déjà été relevées au sein des familles d'angioœdèmes héréditaires de type I. Les facteurs environnementaux (facteurs favorisants), et la variabilité d'exposition aux hormones sexuelles (œstrogènes) jouent probablement un grand rôle dans cette disparité [111, 112, 114]. Pour les angioœdèmes de type III liée au facteur XII (AEH-FXII), il a été montré que la pénétrance est relativement faible. Dans une famille espagnole atteinte de la mutation p.Thr309Lys à l'état hétérozygote, la pénétrance était de 45%, et seules les femmes étaient symptomatiques [119]. Par comparaison, la pénétrance des mutations intéressant SERPING serait supérieure à 95% pour les angioœdèmes de type I [60,65]. L'expressivité des

angioœdèmes de type III liés au facteur XII est difficilement évaluable du fait de la rareté de la maladie et du faible nombre de cas intra-familiaux.

Incidence et prévalence

En Haute-Normandie, les données issues de la base de pharmacovigilance montrent que les IEC sont la principale cause d'angioœdèmes médicamenteux, suivis par les ARA2. Les IEC sont connus pour être responsables d'angioœdèmes bradykiniques depuis les premières années de leur commercialisation (captopril - 1981) [87]. Les autres inhibiteurs du SRAA dont les ARA2 ont également été impliqués, une étude de cohorte récente montrant que les angioœdèmes médicamenteux étaient 3 fois plus fréquents sous IEC que sous ARA2 [27].

En 2012, deux études ont souligné le faible risque d'angioœdèmes sous ARA2 : dans la méta-analyse de Makani (35479 patients suivis prospectivement) leur incidence était de 0,11% vs 0,07% pour le placebo, cette différence n'apparaissant pas significative [98]. Dans la série de Toh et al. (étude rétrospective regroupant 467 313 patients) le risque relatif était de 1,16 en comparaison aux bêtabloquants (incidences cumulées de 0,62 et de 0,58 respectivement) ; dans cette étude, le risque semblait plus important avec le losartan qu'avec les autres ARA2 (risque relatif : 1,53).

Notre série concorde avec ces données puisque les IEC et les ARA2 sont responsables respectivement de 88% et 12% des angioœdèmes. En dehors des inhibiteurs du SRAA, d'autres molécules ont été identifiées comme responsables d'angioœdèmes bradykiniques, comme les inhibiteurs de mTOR, les inhibiteurs de la DPP-4 et l'alteplase.

Le risque d'angioœdème sous IEC est multiplié par 5 en cas de transplantation rénale, et par 24 pour la transplantation cardiaque [93]. Dans une série de 137 patients transplantés rénaux traités simultanément par IEC et inhibiteurs de mTOR, 6,6% d'entre eux présentaient un épisode d'angioœdème (risque multiplié par 10 par rapport aux IEC seuls) [51]. Sur le plan pathogénique, il a été montré que les anticalcineurines diminueraient l'expression de la DPP-4 (CD26)[97] sur la membrane des lymphocytes ; ils diminuent in vitro l'activité de la DPP-4 de 10 à 15%, alors que les inhibiteurs de mTOR l'abaisseraient de 60%. Enfin, plusieurs données suggèrent un effet dose-dépendant des immunosuppresseurs vis à vis du risque d'angioœdème [95,96]. Dans notre série, deux patients sous IEC étaient également transplantés cardiaques (ciclosporine pour l'un, traitement immunosuppresseur non précisé pour l'autre). Pour l'un d'entre eux, une localisation ORL sévère a nécessité une hospitalisation en réanimation.

Concernant l'alteplase, une méta-analyse récente suggère que les angioedèmes seraient plus fréquents en cas d'association avec les IEC (dans 58% des cas), mais pourraient survenir sans traitement associé dans 34% des cas [88].

Enfin, il a été montré récemment que le risque d'angioedème sous IEC était multiplié par 4,5 en cas de traitement concomitant par inhibiteur de la DPP-4 [92]. Cet effet serait lié à l'inhibition simultanée de plusieurs kininases (ACE et DPP-4), et serait dose-dépendant. Dans notre série, aucun patient n'avait cependant été traité par cette association.

L'incidence des angioedèmes médicamenteux en France n'est pas connue. Plusieurs études de cohorte ont estimé l'incidence des angioedèmes sous IEC : dans la série de Toh où 1.845.138 patients étaient traités par IEC, 3301 avaient présenté un angioedème ; l'incidence cumulée sur un an était de 1,79/1000 patients. Si l'on considère qu'il y a 11,4 millions d'hypertendus traités en France (enquête *Flash 2012*), c'est-à-dire 17,5% de la population française, et que 23% reçoivent IEC [52] on peut estimer à 3,8% le nombre de français actuellement traités par IEC (soit 2,5 millions de personnes). Ainsi, on pourrait estimer à 4475 le nombre attendu de cas d'angioedèmes annuel. Si l'on rapporte ces chiffres à la population de Haute-Normandie en 2012 (1.847.873 habitants selon l'INSEE), on aurait pu attendre 127 déclarations durant cette même année. Notre étude n'a mis en évidence que 7 cas déclarés d'angioedèmes aux IEC en 2012. Cette différence s'explique par le fait que la plupart des études rétrospectives qui ont évalué l'incidence des angioedèmes sous IEC l'ont fait à partir de cohortes prospectives ; dans ces conditions, les effets indésirables mineurs ont certainement plus de chance d'être répertoriés qu'avec un mode de déclaration spontané auquel est contraint le système de pharmacovigilance.

Un deuxième résultat concernant l'incidence des angioedèmes médicamenteux, est l'augmentation croissante entre 1993 et 2012. En effet, si l'on considère les chiffres de l'INSEE en 2002 et 2012 (où la population de Haute-Normandie était estimée respectivement à 1.795.627 et 1.847.873 habitants) on peut évaluer le taux d'incidence des cas déclarés d'angioedème aux IEC à 1,11 et 3,8 cas par million d'habitants en 2002 et 2012 (2 et 7 patients). Deux explications peuvent être avancées :

- Cette augmentation coïncide avec la mise sur le marché de l'icatibant, qui a été l'occasion d'une communication accrue autour des angioedèmes notamment médicamenteux, avec des revues de synthèse sur cette thématique [58, 59]. Les praticiens mieux informés ont probablement plus déclaré de cas.

- Après 2011, un « effet Médiator[®] » a aussi été constaté par l'agence nationale de surveillance du médicament, avec une augmentation de 36% des déclarations entre 2012 et 2013 qui pourrait également expliquer le pic de déclarations en 2012.

La rareté des angioédèmes héréditaires rend difficile l'estimation de leur prévalence, qui est évaluée entre 1/10.000 et 1/100.000 [55-56]. Un registre espagnol récent a évalué la prévalence des angioédèmes de type I à 1,09/100.000, alors qu'un registre norvégien l'évaluait à 1,75/100.000 en l'an 2000. Avec 14 patients suivis pour angioédème de type I, et une population estimée à 1.275.952 personnes en Seine-Maritime en 2010, la prévalence des angioédèmes de type I pourrait être estimée à 1,09 cas pour 100.000 habitants dans cette région, correspondant ainsi des résultats du registre espagnol.

Notre série n'a pas retrouvé de cas d'angioédème de type II. Les angioédèmes de type II seraient effectivement beaucoup plus rares ne représentant que 15% des angioédèmes héréditaires [10, 60]; dans la série d'Agostini (regroupant 226 patients au sein de 80 familles), seuls 4,8% des patients étaient atteints d'angioédèmes de type II.

La prévalence des angioédèmes de type III est inconnue. Dans notre série elle apparaît près 5 fois moins fréquente que celle des angioédèmes de type I (3 vs 14 patients). Cette maladie serait effectivement très rare : en 2000, seulement 10 familles avaient été décrites [79].

Âge, sex-ratio et délai diagnostique

L'âge moyen des patients victimes d'angioédème médicamenteux est de 64 ans et le sex ratio de 1,45 dans notre travail. Ces données corroborent celles d'études antérieures : dans la série de Cicardi où 64 patients atteints d'angioédèmes aux IEC étaient décrits, l'âge moyen était de 63 ans et le sex-ratio de 1,46 [86]. Cet âge correspond à l'âge moyen des sujets hypertendus traités en France [52]. En revanche, le *sex-ratio* à 1,4 en faveur des hommes n'est pas celui décrit dans les enquêtes Flahs (*sex-ratio* 0,85 pour les hypertendus traités), ce qui suggère que le sexe masculin est un facteur favorisant les angioédèmes médicamenteux.

Dans notre série, l'âge médian de survenue des premières crises était de 12 ans pour les angioédèmes de type I et 38 ans pour les angioédèmes de type III. Ceci corrobore les données d'études antérieures, où il est décrit que les premiers symptômes apparaissent dans l'enfance dans 50% des cas pour le type I [63]. Le début plus tardif des manifestations cliniques des angioédèmes de type III a déjà été décrit : une série de 138 cas retrouvait une moyenne d'âge de 26,8 ans pour l'apparition des premiers symptômes chez ces patients [65]. La fréquente œstrogéno-sensibilité de ces œdèmes pourrait expliquer également leur début retardé, puisque lié à l'apparition de la puberté et/ou de la première grossesse. Enfin, les 7 patients suivis pour

angioœdèmes idiopathiques non-histaminergiques ont vu leurs symptômes débiter à un âge médian de 17 ans ce qui est plus jeune que dans la série de Zingale (40 patients, âge médian des premiers symptômes 36 ans).

Il existe une prédominance féminine dans l'ensemble des groupes d'angioœdème non médicamenteux. Pour les patients type I, le pourcentage de femme est de 68%, ce qui est habituellement décrit [111]; une série récente de 193 patients atteints d'angioœdème de type I identifiait ainsi 69,4% des femmes [112]. Pour expliquer ce phénomène, l'exposition aux œstrogènes a été proposée comme facteur prédisposant à la survenue des crises [113]. Parmi les types III, on dénombre deux femmes et un homme. Ce type d'angioœdème est essentiellement décrit chez les femmes, du fait de leur importante œstrogéno-sensibilité, mais plusieurs cas ont été décrits chez des hommes [64]. Dans une série française regroupant 26 patients appartenant à 15 familles différentes, 4 patients étaient des hommes (15%)[127]. Enfin, parmi les angioœdèmes idiopathiques non-histaminergiques, le sex-ratio est de 0,75 en faveur des femmes, alors qu'il est plutôt habituellement décrit en faveur des hommes, comme dans la série de Zingale où le sex-ratio était de 1,35. Le faible effectif de notre échantillon (7 patients) ne nous permet cependant pas de conclure à une différence significative entre ces deux séries.

Le délai diagnostique moyen était de 8,2 ans pour les angioœdèmes de type I, se rapprochant de la série de Bouillet *et al.* où le retard diagnostique était de 10 ans en moyenne. Ce phénomène peut s'expliquer par la rareté de la pathologie, comme c'est le cas pour les très nombreuses maladies orphelines. Pour les angioœdèmes idiopathiques non-histaminergiques, le délai moyen était de 10,7 ans.

Facteurs déclenchant des crises au cours des angioœdèmes non médicamenteux

Le stress émotionnel est dans notre série le facteur déclenchant le plus fréquemment rencontré chez les patients atteints d'angioœdème héréditaire. Il concerne deux-tiers des angioœdèmes de type I et un-tiers des angioœdèmes de type III. Une série française de 180 patients suivis pour un angioœdème de type I identifie également le stress comme facteur déclenchant le plus fréquent (47%), suivi par la fatigue (27%) [67]. Historiquement, Heinrich Quincke décrivait une origine neurogène aux crises d'angioœdème, celles-ci pouvant s'intégrer dans un contexte de tension psychologique [68]. Ainsi, le stress est actuellement reconnu comme un facteur de risque important de la survenue de crises. Une prise en charge psychologique adaptée, comprenant si besoin un traitement médicamenteux, fait partie des options thérapeutiques recommandées [41].

Les traumatismes physiques sont dans notre série la 2^{ème} circonstance favorisant la survenue de crises. Cinquante pourcent des patients suivis pour angioedème de type I décrivent ce phénomène, ainsi qu'un tiers des patients suivis pour angioedème de type III. Deux patients ont présenté une crise après un traumatisme grave (accident de la route), mais dans la plupart des cas, les traumatismes en cause étaient minimes : plaies cutanées légères, choc après une chute de sa hauteur. Chez les patients atteints d'angioedème héréditaire, de simples mouvements répétés occasionnant des frictions, comme les travaux manuels ou ménagers, peuvent être à l'origine de crises bénignes. Dans notre cohorte, un patient présentait régulièrement des crises après une striction prolongée, comme le simple fait de porter des chaussures trop serrées. Dans ces situations, que l'on pourrait qualifier d'angioedèmes « physiques », l'œdème apparaît en regard de la peau ou de la muqueuse irritée. De manière intéressante, il a été démontré que les traumatismes cutanés entraînaient, outre une inflammation régionale, une activation des kininogénases (kallikréine, facteur XII), ainsi que l'expression locale des récepteurs B1 inductibles à la bradykinine ; ainsi, cette libération très localisée de bradykinine et l'expression de récepteurs inductibles, pourrait expliquer le caractère circonscrit de certains de ces angioedèmes « physiques » [71].

La fatigue est le troisième facteur favorisant le plus fréquemment retrouvé, impliquant 35% des angioedèmes de type I, mais ne concernant aucun des angioedèmes de type III. Dans une série de Bouillet *et al.*, la fatigue intéresse 27% des patients [67].

Le quatrième facteur intercurrent retrouvé dans notre série est la survenue d'un épisode infectieux : celui-ci est pourvoyeur de crises pour 14% des angioedèmes de type I et 30% des angioedèmes avec C1-inhibiteur normal. Pour les patients atteints d'angioedèmes de type III, la pratique d'un sport, est également responsable de crises dans 2 cas sur 3.

Notre cohorte n'a pas retrouvé de cas de crises déclenchées lors de soins dentaires, mais 2 patients sur trois avaient bénéficié d'une prophylaxie avant leurs extractions.

Aucun patient de notre série ne présentait d'antécédent ou de symptomatologie évocatrice d'ulcère gastrique. Cet antécédent est important à relever car le portage d'*Helicobacter pylori* a été identifié récemment comme étant un facteur favorisant la survenue de crises abdominales : une étude multicentrique retrouve plus de crises chez les patients porteurs d'*Helicobacter pylori*, et son éradication permettait de diminuer significativement la fréquence des accès [72].

Localisation

Notre étude confirme la localisation ORL préférentielle des angioœdèmes à bradykinine d'origine médicamenteuse. La sphère ORL est en effet atteinte dans 72% des cas (18 patients) : 30% des patients ont une atteinte linguale et 26% une localisation laryngée. Ces données corroborent celles d'autres séries d'angioœdèmes induits par les IEC [81, 100]. Dans la série de Gang (100 patients) une atteinte de la langue et des lèvres est retrouvée dans 89% des cas. En revanche, l'atteinte laryngée est moins fréquente que dans notre série (12% vs 26%). Cette localisation ORL semble nettement plus fréquente que pour les patients atteints d'angioœdème de type I (72% vs 14%, $p < 10^{-3}$). Cette différence a déjà été mise en évidence dans d'autres études, mais elle semble moins marquée : dans les séries antérieures la localisation ORL affecte plutôt 50% des patients atteints d'angioœdème de type I [67,115].

Les crises périphériques et abdominales sont plus le fait des angioœdèmes de type I dans notre série (100% et 71% des patients). Ces données concordent avec la littérature où tous les patients présentent effectivement des crises touchants les membres, et 70 à 80% des patients ont des crises abdominales [67, 111,115]. Dans notre série, aucun patient suivi pour angioœdème de type I n'a présenté d'atteinte laryngée ou linguale. Les atteintes de la muqueuse laryngées sont les plus redoutées au cours de l'évolution des angioœdèmes héréditaires. Dans les séries antérieures, les crises laryngées surviennent dans 45 à 50% des cas [67,115]. La moyenne d'âge relativement jeune de notre population (37 ans) explique peut être l'absence de crises laryngées.

Alors qu'aucun patient atteint d'angioœdème de type I n'a présenté de crise laryngée, deux des trois patients atteints d'angioœdèmes de type III en ont présenté. La faiblesse des effectifs rend impossible l'analyse statistique. Cependant il a déjà été décrit que les AEH de type III toucheraient plus souvent la sphère ORL (notamment la langue) et le visage que les angioœdèmes de type I. Ainsi, dans une série regroupant 138 patients atteints d'angioœdèmes de type III au sein de 43 familles, 53,6% des patients présentaient une atteinte de la langue, 50% une crise abdominale et la majorité des atteintes périphériques (92,8%).

Les patients de notre série ayant un angioœdème idiopathique non-histaminergique présentent des atteintes fréquentes du visage et de la sphère ORL (4/7, 57% pour chaque) se rapprochant ainsi du phénotype décrit pour les angioœdèmes héréditaires de type III. Dans la série de Zingale, 40 patients atteints d'angioœdèmes idiopathiques non-histaminergiques avaient été décrits : 35% présentaient une atteinte ORL (dont une atteinte laryngée requérant une intubation), et 27% des crises abdominales.

Sévérité

La sévérité des accès d'angioedème est corrélée aux localisations ORL et surtout laryngée, en raison du risque de détresse respiratoire qui surviendrait dans 25% des cas en l'absence de traitement [106]. Le nombre de patients hospitalisés dans notre série est comparable aux cohortes publiées (68,7% dans notre série vs 65% et 66% dans les séries de Gang [81] et Roberts [102]). L'atteinte ORL est statistiquement associée à l'hospitalisation des patients [81,100], ce que nous retrouvons également dans notre série (9/11 - 81%).

Les angioedèmes induits par les IEC seraient plus sévères que sous ARA2 [28]. Dans notre travail, 20,8% des angioedèmes sous IEC (5/19) étaient hospitalisés en réanimation, alors qu'aucun des 3 patients sous ARA2 ne l'étaient (différence non significative).

Prise en charge des patients à la phase aiguë

Les données concernant la prise en charge à la phase aiguë des patients victimes d'angioedème médicamenteux sont actuellement issues de cas rapportés et de petites séries rétrospectives. En France, des recommandations ont été récemment élaborées par le centre de référence national des angioedèmes (CREAK) [99].

Dans notre série, on constate que la majorité des patients bénéficient à la prise en charge initiale de traitements non-spécifiques : corticothérapie et antihistaminiques dans 48% et 41% des cas. Ces prescriptions s'expliquent par les difficultés du diagnostic différentiel avec les angioedèmes histaminiques, bien plus fréquemment rencontrés dans les services d'accueil des urgences. Quatre patients ont reçu un traitement spécifique : icatibant pour 3 d'entre eux (2 atteintes laryngées et 1 atteinte linguale) et perfusion de C1-inhibiteur pour le dernier (atteinte oropharyngée). Ces traitements ont été efficaces dans tous les cas.

Le CREAK recommande actuellement un traitement de première intention par icatibant, en cas d'atteinte ORL, du visage ou de crise douloureuse abdominale sévère. En effet, la localisation au visage serait un facteur d'extension au larynx d'évolution imprévisible justifiant une prise en charge rapide par un traitement spécifique [106]. Le choix de l'icatibant en première intention n'est actuellement fondé que sur des petites séries rétrospectives.

Dans la série de Bas *et al*, 8 patients traités par icatibant ont présenté une amélioration de leurs symptômes dès la 50^{ème} minute et une disparition complète au bout de 4,4 heures [104]. Nous ne disposons malheureusement pas dans ce travail du délai d'efficacité des différents traitements pour pouvoir les comparer.

Si l'icatibant n'est pas disponible, l'utilisation de concentrés de C1-inhibiteur est recommandée. Seulement trois cas ont été publiés à notre connaissance sur l'utilisation de

concentrés en C1-inhibiteur [107-109]. Notre étude fournit donc 1 exemple supplémentaire en faveur de l'efficacité de ce traitement.

Dans notre étude, la moitié des patients atteints d'angioedème de type I (7/14) et la moitié des patients atteints d'angioedèmes avec C1-inhibiteur normal (5/10) ont un traitement par icatibant à disponibilité. Les 5 patients ayant utilisé le traitement le décrivent comme efficace et sans effet indésirable. L'arrivée de l'icatibant sur le marché a en effet révolutionné la prise en charge des patients souffrant d'angioedème héréditaire. Une première étude ouverte incluant 151 patients a permis de conclure à la sécurité de ce traitement, avec un délai d'efficacité médian de 3,8h comparable aux études antérieures, et une absence d'effets indésirables reportés [133]. En 2012, l'icatibant a été recommandé comme traitement à la demande de première intention en cas de crise par la World Allergy Organization (WAO). La WAO recommande également de ne plus considérer les antifibrinolytiques comme traitement de première intention [156]. Ces recommandations sont issues des résultats d'études contrôlées qui ont fait la preuve de la supériorité de l'icatibant par rapport à l'acide tranexamique en traitement de la crise d'angioedème, que celle-ci soit modérée ou sévère [154]. Cette attitude est toutefois à adapter au cas par cas : en cas de crise périphérique peu sévère un traitement ponctuel par acide tranexamique est souvent suffisant. D'autre part, un inconvénient non-négligeable d'un traitement systématique par Firazyr® en cas de crise, est son coût (1715 euros la seringue actuellement).

Prise en charge au décours de l'épisode aigu

Les angioedèmes induits par les IEC ont la particularité de pouvoir récidiver à distance de l'arrêt du traitement. Ce risque paraît maximal pendant les 4 premières semaines [50] et il persisterait jusqu'à 1 an [82]. Dans la série de Beltrami (111 patients), le taux de récurrence est de 46% après l'arrêt du traitement. Le recueil de la pharmacovigilance ne nous a pas permis d'obtenir les données sur la présence ou l'absence de récurrence à distance de l'arrêt du traitement imputable. Au décours de la prise en charge initiale, un patient avait reçu de l'acide tranexamique en prévention des récurrences ; au moment de la notification, la patiente était traitée depuis au moins six semaines sans nouvelle crise. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de données concernant l'efficacité de l'acide tranexamique en prévention secondaire des récurrences pour les patients atteints d'angioedèmes médicamenteux. Au vu du fort risque de récurrence, un tel traitement gagnerait toutefois à être évalué, par analogie avec la prise en charge des angioedèmes héréditaires.

Les patientes suivies pour un angioœdème héréditaire présentent souvent une exacerbation des symptômes sous traitement œstroprogestatif ou pendant la grossesse. On différencie ainsi certaines patientes dites « œstrogéno-sensibles », qui présentent une aggravation des symptômes lors de l'exposition aux œstrogènes, et certaines patientes dites « œstrogéno-dépendantes » pour qui les symptômes disparaissent complètement en dehors de ces situations [113].

Trois patientes prises en charge pour un angioœdèmes de type I avaient une contraception œstroprogestative au diagnostic, dont l'arrêt a permis une amélioration des symptômes dans tous les cas.

Aucune des deux patientes diagnostiquées « angioœdèmes héréditaires de type III » n'étaient traitées par contraception œstroprogestative. Par contre une d'entre elles présentait une variation importante de ses symptômes avec le cycle menstruel, et avait présenté une crise laryngée sévère en fin de grossesse, traitée par concentrés de C1-inhibiteur.

Les trois patientes considérées comme des angioœdèmes idiopathiques non-histaminergiques qui avaient été traitées par pilule œstroprogestative ont eu un bénéfice à l'arrêt du traitement, remplacé par un progestatif de synthèse.

On remarque donc dans notre série que l'arrêt des traitements à base d'œstrogènes a été bénéfique dans tous les cas. Cette mesure est effectivement recommandée à titre systématique pour toutes les patientes souffrant d'angioœdèmes héréditaires [40, 113]. Une étude récente souligne l'intérêt des contraceptions progestatives en traitement préventif des crises pour les patientes souffrant d'angioœdèmes bradykiniques. Il s'agit d'une étude rétrospective de 55 patientes qui présentaient respectivement pour 25%, 3,6%, 34% et 36% d'entre-elles un angioœdèmes de type I, II, III et idiopathique. Une amélioration partielle ou totale avait été observée pour 81% (45/55) des patientes traitées par progestatif seul, cet effet semblant encore plus net avec les progestatifs anti-gonadotropes (amélioration dans 89% des cas)[132].

Dans notre étude, 4 patientes ont bénéficié d'un progestatif de synthèse. Cependant, il s'agissait pour ces patientes d'un changement de contraception, si bien qu'il est impossible de déterminer si le bénéfice était lié à l'arrêt de la contraception œstroprogestative ou s'il était lié à l'introduction du progestatif de synthèse.

Dans notre série, la moitié des patients ayant un angioœdème non médicamenteux a bénéficié d'un traitement préventif au long cours. L'efficacité de ces traitements est définie par une diminution supérieure à 50% de la fréquence des crises (maximum deux crises non sévères par an).

L'acide tranexamique a été utilisé pour deux patients atteints d'angioedème de type I, un atteint d'angioedème de type III, et quatre patients suivis pour angioedèmes idiopathiques non-histaminergiques. Ce traitement a été efficace pour les 3 premiers patients et 3 des 4 patients du dernier groupe. En effet, dans ce groupe, une patiente présentait des crises abdominales récurrentes, environ 5 par an et l'introduction de l'Exacyl® n'avait changé ni la fréquence ni la durée des crises. En revanche, ses crises douloureuses abdominales répondaient très bien à l'icatibant, avec une régression de la crise dans l'heure suivant l'injection, en faveur de l'origine bradykinique des symptômes.

L'acide tranexamique a été décrit par certains auteurs comme un traitement préventif moins efficace que le danazol [35], notamment dans le cadre des angioedèmes de type III [128], ce qui peut éventuellement expliquer l'absence d'efficacité pour notre patiente. Dans cette étude l'acide tranexamique était bien toléré par les 7 patients qui en avaient bénéficié, sauf pour une patiente qui avait dû arrêter précocement le traitement pour une hypertrichose du visage.

Cinq patients suivis pour un angioedème de type I ont bénéficié d'un traitement de fond par danazol. Ce traitement a été efficace dans 100% des cas et ses effets secondaires mineurs : hypercholestérolémie et prise de poids pour une patiente. La prise de poids serait effectivement un des effets secondaires les plus fréquents chez les femmes (30% des cas dans les études du PREHAET [15]).

Traitements prophylactiques de court terme

Au total, 8 patients ont bénéficié d'extractions dentaires, dont 5 en secteur hospitalier. Deux patients ont reçu un traitement prophylactique : un par danatrol, l'autre par concentré en C1-inhibiteur. Au CHU de Rouen, des recommandations ont été émises sur la procédure à suivre en cas de gestes à risques : les patients devant subir une avulsion dentaire doivent ainsi être pris en charge en secteur hospitalier afin qu'un traitement d'urgence par concentré de C1-inhibiteur puisse être administré en cas de besoin. Aucune prophylaxie particulière n'est nécessaire dans ces conditions. Pour certains auteurs, les avulsions dentaires doivent être considérées comme des gestes à risque majeur, et devraient donc bénéficier d'une injection systématique de C1-inhibiteur avant le geste. Dans notre série toutefois, trois patients ont bénéficié, sans complication, d'avulsions dentaires en ambulatoire et sans prophylaxie.

Parmi les trois patients qui ont bénéficié d'une intervention sous anesthésie générale, un seul a bénéficié d'une prophylaxie par C1-inhibiteur. Les deux autres n'ont pas présenté de complications. Les gestes endotrachéaux étant à risque majeur d'asphyxie par œdème laryngé, les recommandations actuelles insistent sur la nécessité d'une prophylaxie par C1-inhibiteur,

1 à 6h avant la procédure. Ces trois interventions sous anesthésie générale ont été pratiquées avant que les recommandations du CHU de Rouen soient parues (2012) ce qui peut éventuellement expliquer l'absence de prophylaxie pour 2 des 3 patients. Ces données prouvent aussi la nécessité d'informer les médecins et d'éduquer les patients sur les risques potentiels de leur maladie et sur les modalités de prise en charge.

Dans notre série, deux patientes ont accouché sans prophylaxie particulière. Une première patiente suivie pour un angioedème de type III a subi une césarienne en urgence pour extraction fœtale dans un contexte de crise d'angioedème laryngé, compliquée de menace d'accouchement prématuré. Ce type de situation sort du cadre des recommandations mais illustre bien le fait qu'en fin de grossesse le risque de crise d'angioedème est majoré, y compris le risque de crise sévère engageant le pronostic vital, maternel et fœtal. Il a notamment été montré que les crises d'angioedème au cours de la grossesse étaient plus volontiers abdominales, avec le problème du diagnostic différentiel qui en découle. [113]. La deuxième patiente, suivie pour un angioedème idiopathique, a présenté une grossesse et un accouchement par voie basse sans complication. Par analogie avec les angioedèmes de type III, une prophylaxie par C1-inhibiteur aurait pu être envisagée chez cette patiente qui souffrait d'angioedèmes histamino-résistants, et œstrogéno-sensibles (dont le phénotype se rapproche en beaucoup de points des angioedèmes de type III). Les modalités de prise en charge au cours de la grossesse pour ces patientes restent encore à définir.

La prise en charge des angioedèmes héréditaires au cours de la grossesse est actuellement bien codifiée, et des recommandations internationales ont récemment été publiées [48] : une prophylaxie par C1-inhibiteur n'est nécessaire que chez les patientes suivies pour un angioedème de type III, ou en cas de recrudescence des crises en fin de grossesse.

Limites

Les résultats de notre travail doivent être discutés sur plusieurs points. Des biais potentiels, liés à son caractère rétrospectif, doivent être évoqués.

Le recensement des patients atteints d'angioedèmes médicamenteux est dépendant du mode de déclaration, spontané, des cas ; un certain nombre de patients atteints de ce type d'angioedèmes a ainsi pu être ignoré. De même, bien qu'étant une maladie rare, il est possible que certains patients atteints d'angioedèmes héréditaires, ou acquis non médicamenteux, soient suivis en ambulatoire en dehors des structures de soins qui ont servi de base de données pour cette étude. Un biais de mémorisation a aussi pu fausser certaines données et affecter

certaines résultats : concernant l'étude des angioedèmes héréditaires par exemple, beaucoup de données ont été répertoriées sur l'interrogatoire des patients. Des valeurs telles que la fréquence des crises, ou leur durée sont obligatoirement soumises à l'appréciation subjective des patients ; il en est de même pour les délais d'apparition des angioedèmes médicamenteux.

Un biais à signaler plus particulièrement concerne la sélection des patients diagnostiqués comme angioedèmes bradykiniques médicamenteux. En effet, en cas de suspicion clinique d'angioedème médicamenteux, aucun examen particulier n'est nécessaire en urgence. Le diagnostic est essentiellement clinique. A distance de la crise, le centre de référence des angioedèmes à kinines (CREAK) recommande la réalisation du dosage pondéral et fonctionnel du C1-inhibiteur et de la fraction C4 du complément pour éliminer les diagnostics différentiels : les angioedèmes acquis non médicamenteux, chez les sujets d'âge moyen, et les angioedèmes héréditaires chez les sujets plus jeunes. En effet, un angioedème héréditaire ou acquis peut être révélé par la prise d'un médicament inducteur d'angioedème (la plupart du temps un IEC). Dans notre étude, nous avons considéré comme « probable » le diagnostic d'angioedème médicamenteux si le dosage pondéral de C1-inhibiteur avait été effectué. En effet, un dosage normal du C1-inhibiteur pondéral permet d'éliminer une forme acquise sous-jacente d'angioedème, dans le cadre d'une hémopathie ou d'une maladie auto-immune [8], ainsi qu'une forme héréditaire impliquant cette protéine. A l'âge de la population étudiée (âge moyen de 65 ans), la probabilité de diagnostiquer un angioedème héréditaire est très faible, ces formes se révélant habituellement dans l'enfance ou chez le jeune adulte [7]. Par ailleurs, un dosage du C1-inhibiteur fonctionnel anormal évoquerait un angioedème de type II, qui ne représente que 15% des formes héréditaires, rendant ce diagnostic d'autant plus improbable. Dans notre série, seuls 4 patients ont eu un dosage du C1-inhibiteur. Ainsi, pour les 23 autres patients, la possibilité d'un angioedème acquis non-médicamenteux sous-jacent (ou héréditaire dans une moindre mesure) n'a pas été exclue. Cependant, dans un autre travail réalisé conjointement avec le centre de pharmacovigilance de Rouen, il a été mis en évidence à l'échelle nationale 72 patients atteints d'angioedème médicamenteux ayant bénéficié d'un dosage pondéral du C1-inhibiteur. Parmi ces patients, seuls 4 avaient un C1-inhibiteur abaissé (5,4%). Ces 4 patients correspondaient à des angioedèmes acquis non-médicamenteux (trois étaient suivis pour une gammopathie monoclonale dont un myélome, et pour l'un d'entre-eux un anticorps anti-C1-inh de type IgM avait été mis en évidence). Ainsi l'exploration du C1-inhibiteur dans cette étude n'avait permis de « redresser » le diagnostic erroné d'angioedème médicamenteux que dans 5,4% des cas.

VII. Conclusion

Cette étude rétrospective décrit la cohorte d'angioœdème bradykinique de Haute-Normandie. Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques sont en concordance avec les données de la littérature. Les angioœdèmes médicamenteux sont plus fréquents que les angioœdèmes héréditaires, et sont associés à des localisations plus sévères, avec une atteinte ORL dans 72% des cas, contre 29% pour les formes héréditaires.

Cette série rappelle l'implication particulière des IEC dans la survenue d'angioœdèmes bradykiniques, avec un délai d'apparition inférieur à 3 mois dans la moitié des cas. Ces angioœdèmes médicamenteux, bien que rares, doivent être connus des cliniciens, du fait de la fréquence de l'atteinte ORL, avec un risque important d'asphyxie.

Il faut souligner le rôle important de certains facteurs favorisant la survenue des crises : stress psychologique, traumatismes et épisodes infectieux.

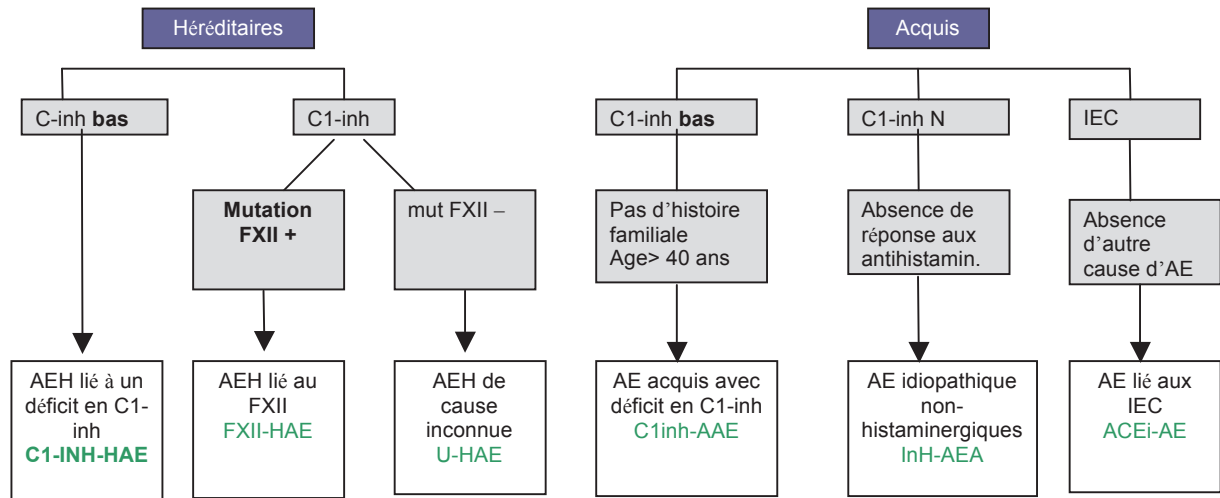
Enfin, cette étude montre également l'efficacité des thérapeutiques spécifiques (concentré de C1-inhibiteur et icatibant) dans le traitement de la crise, ainsi que l'utilité certaine de l'acide tranexamique et du danazol en prophylaxie secondaire.

VIII. Annexes

Annexe 1. Caractéristiques cliniques et étiologies des angioédèmes

Type d'angioédème	AE Histaminiques	AE Bradykiniques	AE aux AINS	AE Idiopathiques	AE de maladies orphelines
Méiateur impliqué	Histamine	Bradykinine	Leucotriènes	Bradykinine ? Histamine ?	
Fréquence ^[134]	+++ (52,4%)	- (5,8%)	+ (20%)	+ (18,1%)	Rares
Clinique ^[135]					
Caractéristiques:					
<i>Couleur</i>	Erythème	Blanc	Erythème	Variable	
<i>Prurit</i>	Oui	Non	Oui	Variable	
<i>Douleur</i>	Non	Non	Non	Variable	
Urticaire	+	-	+	-	
Douleurs abdominales	-	+	-	+/-	
Durée	Quelques heures	Plusieurs jours	Quelques heures	Variable	
Antécédents Allergiques	Oui	Non	Non	Non	
Sensibilité Anti-histaminiques	+	-	-	+/-	
Pathogénie	Activation mastocytaire 1) IgE médiée: allergies 2) Non-IgE médiée	- Augmentation activité kininogénase - Diminution activité kininase	- Inhibition COX - Redirection lipo-oxygénase		
Pathologies	Urticaires et syndromes d'activation mastocytaires ^[137] - Primitifs: mastocytoses cutanées, systémiques (mut KIT D816V) - <u>Secondaires</u> : IgE médiés: allergies +++ médicamenteuses , alimentaires Non-IgE-médiés: - Médicaments (opioïdes...) - Urticaires chroniques autoimmunes (Ig antiFcεR1) - <u>Idiopathiques</u> Urticaires chroniques idiopathiques+++ , dont urticaires physiques ^[136]	1) Angioédèmes héréditaires: Avec déficit en C1-inh - Type I: quantitatif - Type II: fonctionnel Avec C1-inh normal 2) Angioédèmes acquis médicamenteux: - IEC+++ - ARA2 3) Angioédèmes acquis non-médicamenteux: Type I : sans anticorps Type II : avec anticorps anti-C1-inh			Syndrome de Gleich [138] et syndromes hyper-éosinophiliques Urticaire retardé à la pression ^[139] Syndrome de Muckle-Wells et autres maladies périodiques associées aux anomalies de la cryopyrine ^[141] Vascularite hypocomplémentée urticarienne Mac Duffie ^[140] Syndrome de Schnitzler ^[142]

Annexe 2 Classification internationale des angioedèmes à bradykinine selon l' Hereditary Angioedema International Working Group (mars 2014).



Annexe 3. Critères clinico-biologiques d'angioedème lié à un déficit en C1-inhibiteur

Critères de l'étude PREHAET pour le diagnostic d'angioedème lié à un déficit en C1-inhibiteur

Critères cliniques

Critères majeurs

- 1) angioedèmes sous-cutanés, circonscrits, ne prenant pas le godet, de durée supérieure à 12h
- 2) douleurs abdominales récurrentes, sans origine organique, spontanément résolutive, répétées, de durée supérieure à 6h
- 3) œdème laryngé récidivant

Critère mineur

Histoire familiale d'angioedème sous-cutané, de douleurs abdominales, d'œdèmes de la sphère ORL

Critères biologiques

- 1) C1-inhibiteur pondéral inférieur à 50% de la normale, à deux reprises, après l'âge de un an
- 2) C1-inhibiteur fonctionnel inférieur à 50% de la normale, à deux reprises, après l'âge de un an
- 3) Mutation du gène codant pour le C1-inhibiteur, altérant la synthèse de la protéine ou sa fonction

→ Le diagnostic d'angioedème peut être retenu en présence d'un critère majeur clinique et de un critère biologique.

IX. Références bibliographiques

- [1] Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001;144:708–14.
- [2] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119:267–74.
- [3] Rosen FS, Davis III AE. Deficiencies of C1 inhibitor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 ;19 :251–61.
- [4] Davis III AE. The physiopathology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005 ;114 :3–9.
- [5] Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffman TK, Kojda G. Non allergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842–56.
- [6] Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci* 2005;99:6–38.
- [7] Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012 Feb 4;379(9814):474-81
- [8] Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2008 ;8 :156–9.
- [9] Rosen FS, Charache P, Pensky J, Donaldson VH. (1965) Hereditary angioneurotic edema: Two genetic variants. *Science* 148: 957-958.
- [10] Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 2008 Jun ;51(6) :1624-30.
- [11] Tom Bowen, Marco Cicardi, Henriette Farkas, Konrad Bork, Hilary J Longhurst 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Jul 28 ;6(1) :24.
- [12] Chen X. Biochemical properties of recombinant prolyl dipeptidase DPP-IV and DPP-8. *Adv Exp Med Biol* 2006 ;575:27-32.
- [13] Erik Waage Nielsen a,c,*, Christian Waage a, Hilde Fure b, Ole L. Brekke b,c, Georgia Sfyroera e, John D. Lambris e, Tom E. Mollnes Effect of supraphysiologic levels of C1-inhibitor on the classical, lectin and alternative pathways of complement *Molecular Immunology* 44 (2007) 1819–1826 October 2006
- [14] L Bergamaschini, A Miedico, M Cicardi, R Coppola, E N Faioni, and A Agostoni Consumption of C4b-binding protein (C4BP) during *in vivo* activation of the classical complement pathway *Clin Exp Immunol.* 1999 May; 116(2): 220–224.
- [15] Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, 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.
- [16] Blanch A, Roche O, Urrutia I, Gamboa P, Fontan G, Lopez-trascasa M. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1330–5.
- [17] Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71:206-15.
- [18] Zuraw BL: Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008, 359 :1027-36.
- [19] Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:14

- [20] Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, Abdou NI: Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood* 1976, 48:567-80.
- [21] Castelli R, Deliliers DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M: Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. *Haematologica* 2007, 92 :716-8.
- [22] Bouillet L, Ponard D, Rousset H, Cichon S, Drouet C. A case of hereditary angioedema type III presenting with C1-inhibitor cleavage and a missense mutation in the F12 gene. *Br J Dermatol.* 2007;156:1063-5.
- [23] 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;124:129-34.
- [24] Kostis JB, Packer M, Black HR, Scmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the omapatrilat cardiovascular treatment vs enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103–11.
- [25] Duan QL, Nikpoor B, Dubé MP, et al. A variant in *XPNPEP2* is associated with angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 2005 ;77:617-26.
- [26] Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008.
- [27] Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, Levenson M, Li L, McCloskey C, Shoaibi A, Wu E, Zornberg G, Hennessy S. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med.* 2012 Nov 12;172(20):1582-9
- [28] Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother.* 2011 Apr;45(4):520-4
- [29] Bonde MM, Olsen KB, Erikstrup N, Speerschneider T, Lyngsø C, Haunsø S, Nielsen MS, Sheikh SP, Hansen JL. The angiotensin II type 1 receptor antagonist Losartan binds and activates bradykinin B2 receptor signaling. *Regul Pept.* 2011 Feb 25;167(1):21-5
- [30] Farkas H: Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010, 6:19.
- [31] Duncan J. Campbell, Henry Krum and Murray D. Esler. Losartan Increases Bradykinin Levels in Hypertensive Humans Circulation. 2005;111:315-320
- [31] Farkas H, Jakab L, Temesszentandrasi G, Visy B, Harmat G, Fust G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:941-7.
- [32] Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy.* 2006;61:1490-2.
- [33] Deeks ED. Icatibant. *Drugs.* 2010;70:73-81.
- [34] Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskiene B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson KW, Katelaris CH, Maurer M, Merk H, Bernstein JA, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hébert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernández Romero DS, Zanichelli A, Arcoledo F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen K, Fan WT. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:532-41.

- [35] Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:206-15.
- [36] Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976;295:1444-8.
- [36] Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with danazol. *Immunol Lett*. 2003;86:271-6.
- [37] Drouet C, Desormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Bosson JL, Quesada JL, López-Trascasa M, Adam A. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:429-33.
- [38] Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*. 1972;287:452-4.
- [39] Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, Farkas H, Varga L, Zingale LC, Binkley K, Wagner E, Adomaitis P, Brosz K, Burnham J, Warrington R, Kalicinsky C, Mace S, McCusker C, Schellenberg R, Celeste L, Hebert J, Valentine K, Poon MC, Serushago B, Neurath D, Yang W, Lacuesta G, Issekutz A, Hamed A, Kamra P, Dean J, Kanani A, Stark D, Rivard GE, Leith E, Tsai E, Wasserman S, Keith PK, Page D, Marchesin S, Longhurst HJ, Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Harmat G, Füst G, Li H, Bouillet L, Caballero T, Moldovan D, Späth PJ, Smith-Foltz S, Nagy I, Nielsen EW, Bucher C, Nordenfelt P, Xiang ZY. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(Suppl 2):S30-40.
- [40] Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet*. 2001;358:1695-6.
- [41] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, Aygoeren-Pürsün E, Craig T, Binkley K, Hebert J, Ritchie B, Bouillet L, Betschel S, Cogar D, Dean J, Devaraj R, Hamed A, Kamra P, Keith PK, Lacuesta G, Leith E, Lyons H, Mace S, Mako B, Neurath D, Poon MC, Rivard GE, Schellenberg R, Rowan D, Rowe A, Stark D, Sur S, Tsai E, Warrington R, Wasserman S, Ameratunga R, Bernstein J, Björkander J, Brosz K, Brosz J, Bygum A, Caballero T, Frank M, Fust G, Harmat G, Kanani A, Kreuz W, Levi M, Li H, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nagy I, Nielsen EW, Nordenfelt P, Reshef A, Rusicke E, Smith-Foltz S, Späth P, Varga L, Xiang ZY. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:24.
- [41] Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:407-14.
- [42] Dagen C, Craig T: Treatment of hereditary angioedema: items that need to be addressed in practice parameters. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010, 6:11.
- [43] Farkas H: Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010, 6:19.
- [44] Crosher R. Intravenous tranexamic acid in the management of hereditary angio-oedema. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1987;25:500-6.
- [45] Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid: Preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60:38-40.
- [46] Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding

- and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:131.e1-7. Epub 2010 May 14.
- [47] Obtulowicz K, Porebski G, Bilo B, Stobiecki M, Obtulowicz A. Hereditary angioedema in pregnancy - case series study. The 6th C1-INH Deficiency Workshop, 22-24 May, Budapest. Abstract book. 2009:58.
- [48] Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, 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 (2):308-20
- [49] Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, Caballero T, Drouet C, Farkas H, Massot C, Nielsen EW, Ponard D, Cicardi M. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:484.e1,484.e4.
- [50] Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens.* 2011 Nov;29(11):2273-7.
- [51] Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Apr;5(4):703-8.
- [52] Girerd X, Hanon O, Pannier B, Vaisse B, Mourad JJ . Trends in the use of antihypertensive drugs in France from 2002 to 2012: Flahs surveys. *Ann Cardiol Angeiol.* Paris. 2013 jun; 61(3):218:223.
- [53] Girerd X, Herpin D. Change in life style and drug therapy for treatment of hypertension in France between 2002 and 2004. *Arch Mal Coeur,* 2005; 98: 813-6.
- [54] Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Royslance PJ, Cooper WD, Inman WH, et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA.* 1988;260:967-970.
- [55] Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:211-214.
- [56] Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:498-503.
- [57] Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.* 2000;20:477-485.
- [58] Hosotte M, Jarlot S, Luyasu S, Kanny G. Quincke's oedema or angioedema. *Rev Prat.* 2012 Feb;62(2):242-4.
- [59] Icatibant. Attacks of hereditary angioedema: continue to use C1 esterase inhibitor. *Prescrire Int.* 2010 Nov;19(110):245-7.
- [60] Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359:1027-1036.
- [61] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000, 356:213-7.
- [62] Dewald G, Bork K: Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 343:1286-9.
- [63] Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Jul 28;6(1):18.
- [64] Kaplan A. Type III hereditary angioedema: defined, but not understood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Sep;109(3):153-4.
- [65] Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007, 120:987-992.

- [66] Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type I hereditary angio-oedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39–46.
- [67] L. Bouillet, I. Boccon-Gibod, D. Ponard, J. Lunardi, N. Monnier, J. Bosson, J. Quesada, C. Drouet, C. Massot. Angio-oedème héréditaire par déficit en C1-inh : expression pathologique • partir d'une série de 180 patients *La Revue de Médecine Interne*, Volume 29, Supplement 3, December 2008.
- [68] Quincke H. Concerning the acute localized oedema of the skin. *Monatsh Prakt Dermat* 1882;I:129–31.
- [69] Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362–7.
- [70] Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-edema. *Lancet*. 1998 Jun 6;351(9117):1693-7.
- [71] Schremmer-Danninger E, Naidoo S, Neuhof C, Valeske K, Snyman C, Sander C, Bhoola KD, Neuhof H. Visualisation of tissue kallikrein, kininogen and kinin receptors in human skin following trauma and in dermal diseases. *Biol Chem*. 2004 Nov;385(11):1069-76.
- [72] Visy B, Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*. 2007 Jun;12(3):251-7.
- [73] Zingale L, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175:1065–70.
- [74] - La Corte AL, Carter AM, Rice GI et al. A functional XPNPEP2 promoter haplotype leads to reduced plasma aminopeptidase P and increased risk of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hum Mutat*. 2011; 32:1326-31.
- [75] Moholisa RR, Rayner BR, Patricia Owen E, Schwager SL, Stark JS, Badri M, Cupido CL, Sturrock ED. Association of B2 receptor polymorphisms and ACE activity with ACE inhibitor-induced angioedema in black and mixed-race South Africans. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jun;15(6):413-9.
- [76] Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 9-20.
- [77] Theyab AA, Lee DS, Khachemoune A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Cutis*. 2013 Jan;91(1):30-5. Review.
- [78] Makani H., Messerli F., Romero J, et al. Meta-Analysis of Randomized Trials of Angioedema as an Adverse Event of Renin–Angiotensin System Inhibitors. *Am J Cardiol* 2012;110:383–391.
- [79] Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:15
- [80] Bertazzoni G, Spina MT, Scarpellini MG, Buccelletti F, De Simone M, Gregori M, Valeriano V, Pugliese F, Ruggieri MP, Magnanti M, Susi B, Minetola L, Zulli L, D'Ambrogio F. Drug-induced angioedema: experience of Italian emergency departments. *Intern Emerg Med*. 2013 Nov 9.
- [81] Gang C, Lindsell CJ, Moellman J, Sublett W, Hart K, Collins S, Bernstein JA. Factors associated with hospitalization of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2013 May-Jun
- [82] Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens*. 2011 Nov;29(11):2273-7. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b.
- [83] Byrd JB, Woodard-Grice A, Stone E, Lucisano A, Schaefer H, Yu C, Eyler AE, Salloum NE, Brown NJ. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1381-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02398.x.

- [84] Ducroix JP, Outurquin S, Benabes-Jezraoui B, Gras V, Chaby G, Strunski V, Salle V, Smail A, Lok C, Andrejak M.
[Angioedema and angiotensin converting enzyme inhibitors: a report of 19 cases]. *Rev Med Interne*. 2004 Jul;25(7):501-6.
- [85] Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffré D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology*. 1999 Oct 15;44(1-2):21-5.
- [86] Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 26;164(8):910-3.
- [87] Slater, E.E., Merrill, D.D., Guess, H.A., Rylance, P.J., Cooper, W.D., Inman, W.H., Ewan, P.W., 1988. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* 260, 967–970.
- [88] Yayan J. Onset of Orolingual Angioedema After Treatment of Acute Brain Ischemia with Alteplase Depends on the Site of Brain Ischemia: A Meta-analysis. *N Am J Med Sci*. 2013 Oct;5(10):589-93. doi: 10.4103/1947-2714.120794.
- [89] Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, *et al*. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003;60:1525-7.
- [90] Okada Y, Shibazaki K, Sakai K, Kobayashi K, Iguchi Y, Kimura K. Orolingual angioedema as complication after rt-PA in stroke patient treated with ACE inhibitor. *Rinsho Shinkeigaku* 2008;48:278-80.
- [91] Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment: An *in vitro* experimental approach. *Stroke* 2002;33:1712-6.
- [92] Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009 Sep;54(3):516-23.
- [93] Abbosh J, Anderson JA, Levine AB, Kupin WL. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema more prevalent in transplant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 82:473–476.
- [94] Byrd JB, Woodard-Grice A, Stone E, Lucisano A, Schaefer H, Yu C, Eyler AE, Salloum NE, Brown NJ. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1381-7
- [95] Stallone G, Infante B, Di PS, Schena A, Grandaliano G, Gesualdo L, *et al*. Sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors together induce tongue oedema in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:2906–2908.
- [96] Lykavieris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation*. 2003; 75:152–155.
- [97] Scharpe S, DeMeester I, Vanhoof G. Serum dipeptidyl peptidase IV activity in transplant recipients. *Clin Chem*. 1990; 36:984.
- [98] Makani H., Messerli F., Romero J, *et al*. Meta-Analysis of Randomized Trials of Angioedema as an Adverse Event of Renin–Angiotensin System Inhibitors. *Am J Cardiol* 2012;110:383–391.
- [99] Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, Fain O; Groupe d’experts du CREAK; French National Center for Angioedema. Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema. *Rev Med Interne*. 2013 Apr;34(4):209-13.
- [100] Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr.

Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Apr;100(4):327-32.

[101] Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007, 120:987-992

[102] Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol.* 2012 Mar 1;109(5):774-5.

[103] Schmidt PW, Hirschl MM, Trautinger F. Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:913-4.

[104] Bas M, Greve J, Stelter K, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med.* 2010;56:278-82.

[105] Gallitelli M, Alzetta M. Icatibant: a novel approach to the treatment of angioedema related to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Emerg Med.* 2011. Nov 17.

[106] Bouillet L. Bradykinin mediated laryngeal oedema due to angiotensin convertase inhibitors. *Rev Fr Allergol* 2012;52:157-9.

[107] Gelée B, Michel P, Haas R, Boishardy F. Angiotensin inhibitor related angioedema: treatment in an emergency room with complement C1 inhibitor concentrate. *Rev Med Interne.* 2008 Jun;29(6):516-9. Epub 2007 Nov 29.

[108] Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Jan;50(1):120-2.

[109] Rasmussen ER, Bygum A. ACE-inhibitor induced angio-oedema treated with complement C1-inhibitor concentrate. *BMJ Case Rep.* 2013 Oct 4;2013. pii: bcr2013200652. doi: 10.1136/bcr-2013-200652.

[110] Bork K, Wulff K, Witzke G, Stanger C, Lohse P, Hardt J. Antihistamine-resistant angioedema in women with negative family history: estrogens and F12 gene mutations. *Am J Med.* 2013 Dec;126(12):1142.e9-14.

[111] Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine.* 1992;71:206–215.

[112] Bouillet L, Launay D, Fain O, Boccon-Gibod I, Laurent J, Martin L, Montauban V, Finck K, Bouée S, Gompel A, Kanny G; French National Reference Center for Hereditary Angioedema (CREAK). Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Oct;111(4):290-4.

[113] Laurence Bouillet Hereditary angioedema in women *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1): 17.

[114] Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angio-oedema. *Am J Obstet Gynaecol* 2008; 199: 484.

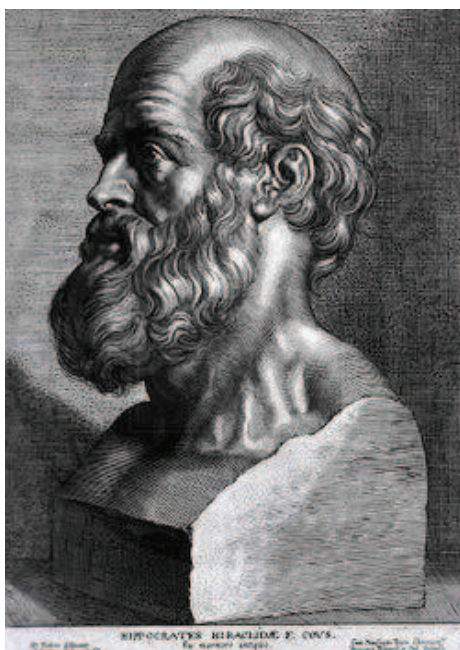
[115] Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type I hereditary angio-oedema: variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46.

[116] Binkley KE, Davis A III. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546–550.

- [117]. Martin L, Degenne D, Toutain A, Ponard D, Watier H. Hereditary angioedema type III: an additional French pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:747–748.
- [118] 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
- [119] Gomez-Traseira C. Lopez-Lera A., Drouet C., Lopez-Trascasa M, Perez-Fernandez E, Favier B, Prior N, Caballero T. Hereditary angioedema caused by the p.Thr309- Lys mutation in the F12 gene: A multifactorial disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Oct; 132(4):986-9.e1-5.
- [120] Duan QL, Binkley K, Rouleau GA. 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.
- [121] Konrad Bork, Karin Wulff, Günther Witzke, Christian Stanger, Peter Lohse, Jochen Hardt, Antihistamine-resistant Angioedema in Women with Negative Family History: Estrogens and F12 Gene Mutations *Am J Med* 2013 Dec 126(12) 1142.e9-1142.
- [122] Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Björkqvist J, Tradler T, Sedlmeier R, Burfeind P, Cichon S, Hammerschmidt S, Müller- Esterl W, Willemin WA, Nilsson G, Renné T. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo. *Immunity*. 2011;34(2):258-68.
- [123] Renné T, Schmaier AH, Nickel KF, Blombäck M, Maas C. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012;120(22):4296-303.
- [124] LB Afrin Nonhistaminergic Idiopathic Angioedema May Be a Presentation of Mast Cell Activation Syndrome *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2013; 23(3):212.
- [125] Ramon Leonart, Blanca Andres, Javier Jacob, Lourdes Pasto, Mercè Corominas Treatment of Idiopathic Nonhistaminergic Angioedema with Icatibant *World Allergy Organ J*. 2012 February; 5(Suppl 2): S46.
- [126] Angelo Agostoni, MD, Emel Aygören-Pürsün, MD, Karen E. Binkley, MD, FRCPC, Alvaro Blanch,* Konrad Bork, MD,* Laurence Bouillet, MD, CCA,* Christoph Bucher, MD,* Anthony J Castaldo, MPA, Marco Cicardi, MD,* Alvin E Davis III, MD, Caterina De Carolis, MD, Christian Drouet, PhD,* Christiane Duponchel, Henriette Farkas, MD, PhD,* Ka'lmán Fáy, MD, Be'la Fekete, MD, PhD, DSc, Bettina Fischer, MD, Luigi Fontana, MD, George Fu'rst, MD, PhD, DSc,* Roberto Giacomelli, MD, Albrecht Grotzner, PhD, C. Erik Hack, MD, PhD,* George Harmat, MD, PhD, John Jakenfelds, MD, Mathias Juers, MD, Lajos Kalmar, Pa' l N. Kaposi, MD, PhD, Istva'n Kara' di, MD, PhD, DSc, Arianna Kitzinger, Tímea Kollár, MD, Wolfhart Kreuz, MD, PhD, Peter Lakatos, MD, PhD, DSc, Hilary J. Longhurst, MA, MRCP, PhD, MRCPATH,* Margarita Lopez-Trascasa, MD, PhD,* Inmaculada Martinez-Saguer, MD, Nicole Monnier, PhD, Istva'n Nagy, E' va Ne'meth, Erik Waage Nielsen, MD, PhD,* Jan H. Nuijens, MD, PhD, Caroline O'Grady, RGN, Emanuela Pappalardo, PhD,* Vincenzo Penna, Carlo Perricone, Roberto Perricone, MD, Ursula Rauch, Olga Roche,* Eva Rusicke, Peter J Spa' th, PhD, FAMH, George Szendei, MD, Edit Taka' cs, MD, Attila Tordai, MD, PhD,* Lennart Truedsson, MD, PhD,* Lilian Varga, PhD,* Bea' ta Visy, MD, Kayla Williams, BS, MA, MFA, Andrea Zanichelli, and Lorenza Zingale, MD Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 sept; 114(3 suppl):S51-131.
- [127] V. Vitrat-Hincky, A. Gompel, C. Dumestre-Perard, I. Boccon-Gibod, C. Drouet, J. Y. Cesbron, J. Lunardi, C. Massot & L. Bouillet Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010 oct; 65(10):1331-6.

- [128] Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027–1036.
- [129] Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:801-808.
- [130] Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin- receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:532-541.
- [131] Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized, placebo controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:529-537.
- [132] C. Saule, I. Boccon-Gibod, O. Fain, G. Kanny, G. Plu-Bureau, L. Martin, D. Launay, L. Bouillet A. Gompel Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2013 Apr; 43(4): 475-82.
- [133] W. Aberer, M. Maurer, A. Reshef, H. Longhurst, S. Kivity, A. Bygum, T. Caballero, B. Bloom, N. Nair, A. Malbrán Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy* 2013 Nov 5.
- [134] Kanokvalai Kulthanan, Sukhum Jiamton, Kanonrat Boochangkool, and Kowit Jongjarearnprasert Angioedema: Clinical and Etiological Aspects *Clin Dev Immunol*. 2007;2007:26438.
- [135] Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep;53(3):373-88; quiz 389-92.
- [136] Abajian M1, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Aug;12(4):281-7.
- [137] Mast cell activation syndromes: definition and classification. Valent P. *Allergy*. 2013 Apr;68(4):417-24.
- [138] Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux P. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984;310:1621–6
- [139] Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment *Dermatol Ther* 2009 Nov; 22 suppl 1: S22-6.
- [140] McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayada EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. *Mayo Clin Proc* 1973;48:340–8.
- [141] T. J. Muckle and W. Wells, “Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new hereditary familial syndrome,” *The Quarterly journal of medicine*, vol. 31, pp. 235–248, 1962.
- [142] de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(3):137-148.
- [143] Tan Y, Hutchison FN, Jaffa AA. Mechanisms of angiotensin II-induced expression of B2 kinin receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H926-32.
- [144] Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000;34:526-8. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE 3rd.
- [145] Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;109:1057-63.
- [146] EH Hernes, SD Fossb, S Vaage, P Ogreid, A Heilo, E Paus. Epirubicin combined with estramustine phosphate in hormone-resistant prostate cancer: a phase 11 study. *British Journal of Cancer* (1997) 76(1), 93-99

- [147] C. Rousset-Jablonski, J.-C. Thalabard, A. Gompel. Tamoxifen contraindicated in women with hereditary angioedema? *Annals of Oncology* 20: 1281–1286, 2009
- [148] Pichler WJ, Lehner R, Späth PJ. Recurrent angioedema associated with hypogonadism or anti-androgen therapy. *Ann Allergy* 1989 Oct; 63(4):301-5.
- [149] Joseph K, Tholanikunnel TE, Kaplan AP. In vitro comparison of bradykinin degradation by aliskiren, a renine inhibitor versus an inhibitor of angiotensin converting enzyme. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2013 jun.
- [150] Campbell DJ, Zhang Y, Kelly DJ, Gilbert RE, McCarthy DJ, Shi W, Smyth GK. 3. Aliskiren increases bradykinin and tissue kallikrein mRNA levels in the heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Sep;38(9):623-31.
- [151] Ali AK. Pharmacovigilance analysis of adverse event reports for aliskiren hemifumarate, a first-in-class direct renin inhibitor. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:337-44.. Epub 2011 Aug 9.
- [152] Andrade D, Assis DM, Lima AR, Oliveira JR, Araujo MS, Blaber SI, Blaber M, Juliano MA, Juliano L Substrate specificity and inhibition of human kallikrein-related peptidase 3 (KLK3 or PSA) activated with sodium citrate and glycosaminoglycans. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Jun 1;498(1):74-82.
- [153] Mavridis K, Avgeris M, Scorilas A. Targeting kallikrein-related peptidases in **prostate** cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2014 Apr;18(4):365-83.
- [154] Baş M, Greve J, Hoffmann TK, Reshef A, Aberer W, Maurer M, Kivity S, Farkas H, Floccard B, Arcoletto F, Martin L, Sitkauskienė B, Bouillet L, Schmid-Grendelmeier P, Li H, Zanichelli A. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy*. 2013 Nov;68(11):1452-9.
- [155] [No authors listed] Tranexamic acid and thrombosis. *Prescrire Int*. 2013 Jul;22(140):182-3.
- [156] Craig T¹, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Saguer I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, Maurer M. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012 Dec;5(12):182-99
- [157] Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3:311–317.
- [158] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 Mar 27.
- [159] Lopez-Lera A, Favier B, de la Cruz RM, Garrido S, Drouet C, Lopez-Trascasa M. A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1307–1310.
- [160] Blanch A, Roche O, Urrutia I, Gamboa P, Fontan G, Lopez-Trascasa M. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1330–1335.
- [161] Bafunno V, Divella C, Sessa F, Tiscia GL, Castellano G, Gesualdo L et al. De novo homozygous mutation of the C1 inhibitor gene in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:748–750.



SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque »

Résumé de la thèse

Introduction : Les angioédèmes bradykiniques sont des gonflements sous-cutanés ou sous-muqueux, circonscrits, qui régressent sans séquelle en quelques jours. Ils se différencient des angioédèmes histaminiques par l'absence d'urticaire et de prurit, et sont de pronostic sévère en cas d'atteinte de la filière pharyngo-laryngée. Ces angioédèmes peuvent être héréditaires ou acquis. Les angioédèmes acquis sont surtout d'origine médicamenteuse, liés pour la plupart à la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Ils peuvent également être héréditaires : la maladie est alors liée à un déficit en C1-inhibiteur dans la majorité des cas (angioédèmes de type I et II). Dans certains cas, ces angioédèmes ne sont pas liés à un déficit en C1-inhibiteur : il s'agit des angioédèmes héréditaires de type III, et des angioédèmes dits « idiopathiques non-histaminergiques ».

Objectif de l'étude : L'objectif de ce travail rétrospectif est de décrire les patients pris en charge en Haute-Normandie pour un angioédème bradykinique, que celui-ci soit acquis ou héréditaire.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. Les cas d'angioédèmes médicamenteux déclarés au centre de pharmacovigilance régional ont été répertoriés en interrogeant la base de données informatisée MedDRA. Les patients suivis pour des angioédèmes héréditaires au CHU ont été colligés à partir du codage CIM-10 et les patients suivis dans les hôpitaux périphériques ont été recensés par contact téléphonique direct avec les médecins qui les ont pris en charge.

Résultats : Vingt-sept cas d'angioédèmes médicamenteux ont été déclarés entre 1993 et 2013 (24 IEC et 3 ARA2). Vingt-deux patients sont suivis pour un angioédème héréditaire : dix-neuf sont considérés comme souffrant d'angioédème de type I, trois d'angioédèmes héréditaires non liés au C1-inhibiteur. Sept patients sont considérés comme souffrant d'angioédèmes idiopathiques non-histaminergiques. Le délai diagnostique est de 8,2 ans pour les angioédèmes de type I, de 7 ans pour les angioédèmes de type III, et de 10,6 ans pour les angioédèmes idiopathiques non-histaminergiques. Les patients victimes d'angioédèmes médicamenteux présentent une atteinte ORL plus fréquente que les patients atteints d'angioédèmes de type I (72% *versus* 14%). La localisation périphérique est la plus fréquente chez les patients victimes d'angioédèmes héréditaires (100%), suivie de l'atteinte abdominale (71%). Ces localisations sont plus fréquentes que pour les patients atteints d'angioédèmes médicamenteux où elles sont retrouvées dans 7,7% et 3,8% des cas respectivement. Le stress psychologique est le facteur déclenchant le plus fréquemment retrouvé (64%), suivi des traumatismes physiques (50%).

La moitié des patients souffrant d'angioédème de type I a un traitement de fond (acide tranexamique ou danazol), systématiquement efficace. Quatre patients suivis pour un angioédème idiopathique non-histaminergique ont utilisé l'icatibant (antagoniste du récepteur de la bradykinine) en cas de crise, avec une efficacité dans 100% des cas. Trois patients ont présenté un angioédème médicamenteux sévère, également traité efficacement par icatibant.

Conclusion : Cette étude souligne l'importante prévalence des angioédèmes d'origine médicamenteux. Conformément aux données de la littérature, elle montre que ceux-ci sont associés à des atteintes ORL plus fréquentes. De ce fait, leur prise en charge doit être rapide et l'icatibant pourrait être le traitement spécifique de choix. Les crises périphériques et abdominales sont les plus fréquentes chez les patients souffrant d'angioédèmes héréditaires. Leur récurrence peut devenir invalidante et alors un traitement par acide tranexamique ou danazol est efficace dans la plupart des cas.

Mots clés : angioédème bradykinique ; héréditaire ; acquis ; Haute-Normandie.