



HAL
open science

Angioedèmes histaminiques versus bradykiniques : mortalité par asphyxie

Julia Crochet

► **To cite this version:**

Julia Crochet. Angioedèmes histaminiques versus bradykiniques : mortalité par asphyxie. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01589629

HAL Id: dumas-01589629

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01589629>

Submitted on 19 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>
<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

**ANGIOEDEMES HISTAMINIQUES VERSUS BRADYKINIQUES :
MORTALITE PAR ASPHYXIE.**

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05.09.2017
A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
SPECIALITE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE**

Julia CROCHET

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mme la Professeure BOUILLET Laurence

Membres

Mme la Professeure LECCIA Marie-Thérèse

M. le Professeur BERARD Frédéric

M. le Professeur BOSSON Jean-Luc

Mme le Docteur LEPELLEY Marion

Mme le Docteur PRALONG Pauline

Mme le Docteur YAHIAOUI Nassima

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale



Serment d'Hippocrate

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.
J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.
Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.
Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.
Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.
Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.*

Remerciements

A mes enseignants,

A Céline Villier, je souhaitais te rendre hommage à travers cette thèse que nous avons débuté ensemble, et j'espère ne pas te décevoir de là où tu nous regardes.

A Pauline, ta sensibilité et ton profond respect pour les patients m'ont beaucoup apporté au cours de mon internat. Je te remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et pour ton encadrement constructif. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi, je t'en suis infiniment reconnaissante.

A Madame la Professeure Laurence Bouillet, votre expérience et votre accessibilité ont été remarquables au cours de ce travail. Vous m'avez appris que l'on peut être chef de service et défendre des grandes valeurs qui dépassent la simple médecine. Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, soyez assuré de mon profond respect.

A Madame la Professeure Marie-Thérèse Leccia, un grand merci de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse, et également pour votre écoute, votre considération des internes, et votre perpétuelle détermination à faire progresser le service de dermatologie dans le bon sens. Je suis ravie d'avoir choisi Grenoble comme ville de formation.

A Marion Lepelley, Nassima Yahiaoui, Céline Vermorel vous avez toujours répondu présentes à mes sollicitations au cours de ce travail de thèse et je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie également Marion et Nassima, d'avoir accepté de juger ce travail.

A Messieurs les Professeurs Frédéric Berard et Jean François Nicolas, avant tout pour ce semestre très enrichissant que je passe à vos côtés. Veuillez trouver ici l'expression de ma grande admiration, tant dans votre engagement à faire progresser cette spécialité que pour vos qualités humaines inégalables.

A Mathilde, depuis nos débuts au 11eme C, je mesurais la chance de t'avoir en tant qu'assistante. Tu es également une vraie bonne étoile pour les patients, ta rigueur dans leur prise en charge fut un exemple majeur dans mon apprentissage de la dermatologie. Un immense merci à toi.

A Isabelle, Julie et Sabiha pour votre engagement, vos valeurs, votre humour, vous êtes de vrais piliers du service de dermatologie et vous contribuez beaucoup à la qualité de notre internat, merci d'être présentes.

A Marie-Odile et Isabelle pour ce super semestre en votre compagnie, et de m'avoir fait confiance pour la suite. Je suis fière de rejoindre votre équipe.

Merci à l'équipe infirmière du 11eme et de chambéry, aux patients, et toutes les autres personnes qui m'ont appris et fait aimer la médecine puis la dermatologie.

A Madame Alexandra Elbakyan, pour son site SCI HUB, pour votre engagement pour la diffusion des connaissances scientifiques afin de rendre ce monde plus juste. Vous remercier au sein de cette petite thèse semble insignifiant, mais vous avez été indispensable à la documentation de ce travail. Pensées également pour Monsieur Aaron Swartz, qui a eu la folie et l'intelligence de débiter ce combat en même temps que ces rêves d'enfant.

A mes amis,

A Lucile, ma petite étoile, mon petit prince, ma sourit, ma certitude de pouvoir boire un thé avec toi dans 80 ans sans que rien ne change.

A Lucie, à Marion, si génial d'avoir agrandi la big family avec vous !

A Yann, à Elsa, à Jacques et Mario. Je suis hyper fière d'avoir rejoint votre si belle famille !

A Muriel, merci pour tous ces échappements de l'ordinaire, à skis, en chaussons, en baskets ou au Molki, tu es la plus pétillante compagne de cordée, mais surtout une amie essentielle.

A Thibaut parce que faire partie de la minorité des splitboarders et assumer les longs plats de poudreuse jusqu'aux hanches sans broncher, c'est cool de le partager avec toi.

A Éric, avec tes idées bien plantées il faut dire qu'en général on se marre bien, en VTT, autour d'un Orangina ou encordés à la Meije t'es un vrai copain.

A Sonia, en échappant aux grisailles de Paris, t'es venu mettre un peu de couleur dans notre train-train quotidien chambérien et je t'en remercie :)

A Claire, à Marine, on s'est connu à la fac, et pourtant j'ai l'impression de vous connaître depuis toujours. Alors que nos chemins ont fini par bifurquer, mon amour pour vous ne change pas et je suis très fière des femmes que vous êtes devenues.

A Marie-Blanche Crocodile, amie prodigieuse, d'enfance et de toujours.

A toute la bande des Yaourts Naturels.

A Amélie, amie et mon binôme de choc, nos semestres n'ont fait que de se croiser mais c'était toujours la franche rigolade en séminaire, c'était top de partager ça et nos doutes ensemble, j'espère bien continuer sur cette lancée.

A Josepha, tu as été mon bol d'air frais durant nos virées à Paris cette année, je suis ravie que nos formations se soient croisées car tu es une chouette personne.

A Marie, tu es un petit rayon de soleil, autant dans le rôle de co-interne ou d'assistante : tu ne changeras donc jamais :)

A Anaïs et Fanny, pour votre super pêche et votre bonne humeur, ce fut hyper cool de partager ce semestre avec vous à Chambéry.

A Elisa, Clémentine, Margaux, Marion, Laure, parce que ça fait du bien de partager nos états d'âmes et que nos différences et la bonne humeur habituelle ont été un bon moteur d'inspiration pendant cet internat de dermato !

A ma Famille,

A mes parents, pour votre amour sans borne, pour nous avoir toujours fait confiance les yeux fermés, pour ces premiers pas extra.

A Maman, pour ta spontanéité vivifiante, merci d'être si souvent pliée en quatre pour notre simple bonheur.

A Papa, pour ta sérénité apaisante dans les grands moments. Merci pour la nuit sous un lavabo dans 8m² le jour du concours de P1.

A Sophie et René, je vous remercie d'être venu participer si bien à cet équilibre familial.

A Mamie et Lulu, forces vives de la vie, mes « femmes debouts », de loin mes plus beaux exemples, vous avez encore tant à m'apprendre, il me faudrait un semestre supplémentaire chez chacune de vous pour rattraper mon retard en jardinage, en cuisine et en simplicité.

A Alexandra, Océane, Thomas, Yoan, Nicole, Franck, Arnaud, Hugo, Cyrielle, Marie-Laure, Carolina, Virgile, Emma, Enzo, Roxanne, Matilda, Zoé, Andréa, Louna : le cocktail familial qu'il est toujours bon de retrouver.

A Florian et Simon, mes deux tiers, mes petits et géants frères, depuis ce ventre de 1989, je ne peux me définir sans vous, mon cœur bat au rythme de vos vies, de vos états d'âmes, vous êtes mes ressources inépuisables.

A Léo, quelle chance inouïe d'être arrivée jusqu'à toi. Je te remercie pour Excel, pour la big charge mentale que tu as été ces derniers temps mais avant tout merci d'exister et de construire chaque jour cet incroyable quotidien que je n'échangerai pour rien au monde.

*« Aussi longtemps qu'on s'entend, qu'on partage, on vit ensemble »
Simone Weil*

Table des matières

ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION	11
GENERALITES	11
I. Définition	11
A. Les angiœdèmes « histaminiques » (AEHi)	12
B. Les angiœdèmes « bradykiniques » (AEB)	15
C. Angiœdèmes acquis idiopathiques : histaminiques et non histaminiques.....	19
II. Diagnostics différentiels des œdèmes cervico-faciaux.	21
III. Apport du bilan paraclinique dans le diagnostic	22
IV. Traitement de l'angiœdème des voies supérieures dans le cadre de l'urgence	24
A. Traitement de l'obstruction des voies aériennes supérieures.....	24
B. Traitement spécifique des AEHi.....	24
C. Traitement spécifique des AEB.....	24
D. Traitement des complications.....	25
V. Epidémiologie des angiœdèmes.	26
ARTICLE : DECES PAR ANGIŒDEME ISOLE EN FRANCE : QUELS MECANISMES ETIOLOGIQUES ?	27
DONNEES SUPPLEMENTAIRES SUR LA POPULATION ETUDIEE	34
PERSPECTIVES : classification internationale des maladies et angiœdèmes.....	36
CONCLUSION DE LA THESE	Erreur ! Signet non défini.
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	43
BIBLIOGRAPHIE.....	44

ABREVIATIONS

AE : angiœdème

AEB : angiœdème bradykinique

AEHi : angiœdème histaminique

AEI : angiœdème indéterminé

C1-inh : inhibiteur de la C1 estérase

AINS : anti- inflammatoires non stéroïdiens

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de Conversion

ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

CIM : classification internationale des maladies

CIM-10 / CIM-11 : 10eme / 11eme version

INTRODUCTION

Les connaissances physiopathologiques concernant les angioœdèmes ont fortement progressé depuis 30 ans, faisant évoluer en parallèle la classification, distinguant essentiellement les angioœdèmes d'origine histaminique et les angioœdèmes d'origine bradykinique.¹ Cette distinction physiopathologique prend du sens pour les décisions thérapeutiques qui diffèrent selon le mécanisme en cause.

En cas d'atteinte cervico-faciale, le risque asphyxique existe, il s'agit alors d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Les décès par angioœdème restent malgré tout rares, et de ce fait, peu de données précises sur la mortalité par angioœdème isolé sont actuellement disponibles.

Dans un contexte d'admission croissante pour angioœdème dans les services d'urgences^{2,3}, nous nous sommes intéressés à l'épidémiologie des angioœdèmes mortels et à leur mécanisme physiopathologique.

Quelle est l'incidence et la cause des décès par angioœdèmes isolés asphyxiants en France ?

GENERALITES

I. Définition

L'angioœdème se définit par un **gonflement brusque et localisé de la peau ou d'une muqueuse**. Il est la conséquence de l'accumulation d'une molécule vasodilatatrice et vasoperméante sur l'endothélium vasculaire responsable *in fine*, d'une **extravasation de liquide extracellulaire**, au niveau du derme réticulaire, des tissus **sous-cutanés ou sous-muqueux**.

L'angioœdème peut être accompagné de douleurs et de sensations de tension en lien avec une importante distension des tissus et des fibres nerveuses.

Les tissus les plus lâches sont les plus fréquemment touchés : visage, organes génitaux, extrémités.

Si l'atteinte est classiquement localisée, de durée limitée, avec une régression sans séquelle,

l'angioœdème peut cependant engager le pronostic vital en cas d'atteinte cervico-faciale par **compression des voies aériennes supérieures (VAS)**.

Alors que l'aspect clinique est similaire et ne permet pas de les distinguer, il existe **deux grands mécanismes physiopathologiques connus des angioœdèmes**⁴ :

- la libération de médiateurs, comme l'histamine, par **dégranulation mastocytaire**
- l'**accumulation de bradykinine** par trouble du métabolisme des kinines.

Le **diagnostic étiologique** est généralement établi après la phase aigüe, sur la base d'éléments **cliniques et anamnestiques essentiellement**, et secondairement sur la base d'éléments biologiques quand ils sont disponibles.

Malgré l'avancée des connaissances, le diagnostic étiologique est parfois difficile, surtout en cas d'angioedème isolé. De ce fait, **certains angioedèmes restent à ce jour idiopathiques**, qu'ils soient d'origine histaminique, bradykinique ou indéterminée.

A. Les angioedèmes « histaminiques » (AEHi)

Ce sont les angioedèmes **les plus communs**. La cellule centrale est le **mastocyte**, de localisation tissulaire large. L'activation mastocytaire va conduire à une **libération rapide de médiateurs préformés** présents dans les granules intracytoplasmiques, tels que l'**histamine**. En se fixant sur les **récepteurs H1** de l'endothélium vasculaire, l'histamine provoque une **vasodilatation** et une **vasoperméation**. Ceci est responsable des manifestations cliniques immédiates, pouvant dans certains cas, avoir des répercussions systémiques : on parle alors d'anaphylaxie (correspondant à un grade >1 de la classification de Ring et Messner).

Grades	Symptômes cliniques
I	SIGNES CUTANEO-MUQUEUX ISOLES
II	ATTEINTE MULTIVISCERALE MODEREE Tachycardie Hypotension légère Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée Nausées
III	ATTEINTE MULTIVISCERALE SEVERE Angioedème cervico-facial État de choc Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme Bronchospasme Trouble de conscience Vomissement, diarrhée
IV	ARRET CARDIOCIRCULATOIRE ET/OU VENTILATOIRE

Tableau 1: grades des réactions anaphylactiques selon Ring & Messner

Les atteintes cutanées isolées restent cependant les plus fréquentes.

L'**urticaire en plaques, ou urticaire superficielle**, se manifeste par une éruption d'éléments maculo-papuleux, œdémateux, fugaces et migrateurs. Elle résulte du même mécanisme d'activation mastocytaire mais **diffère de l'angioedème histaminique par sa localisation dans les couches superficielles du derme**.

Sur le plan clinique, **les deux composantes profonde (angioedème) ou superficielle (urticaire) peuvent être associées sans que ça ne soit systématique**⁵.

Les AEHi peuvent être de 2 origines (figure 1) :

- **Allergique** par dégranulation mastocytaire spécifique d'antigène (dépendant des IgE)
- **Non allergique** en lien avec une dégranulation mastocytaire non spécifique ou une augmentation du taux sanguin d'histamine ou de leucotriènes (par exemple : aliments riches en histamine ou histaminolibérateurs, urticaire médicamenteuse non allergique aux AINS)⁶

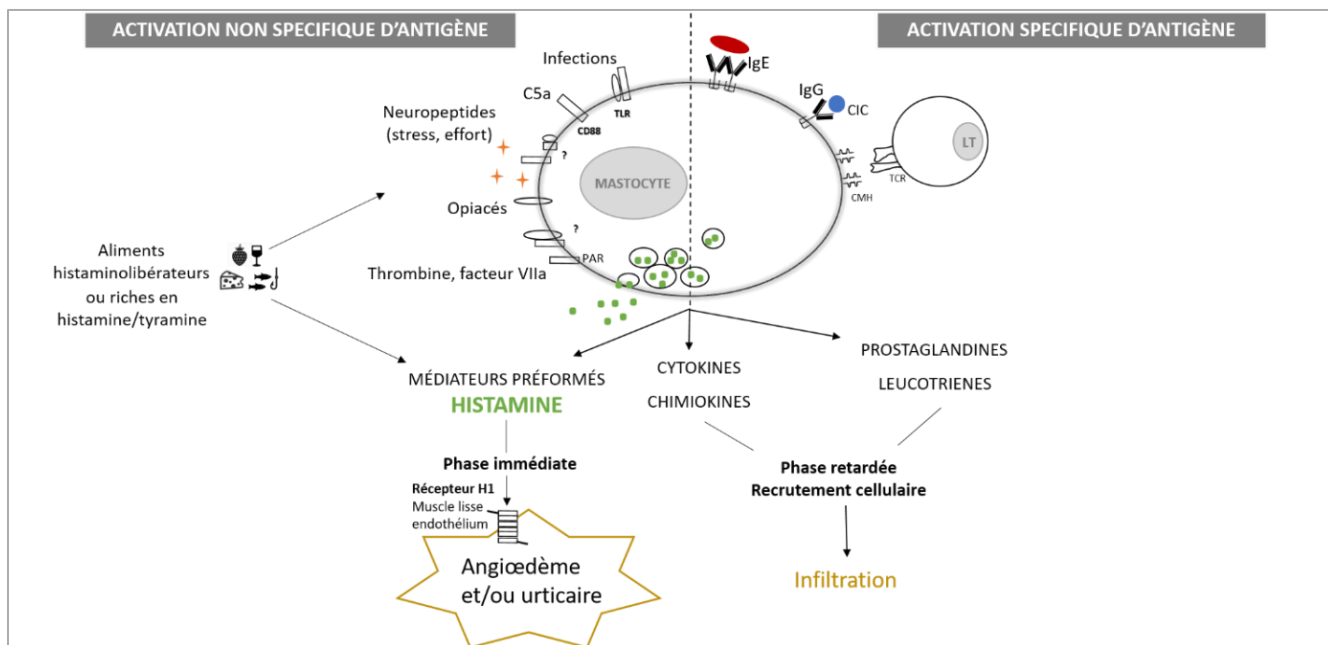


Figure 1 : mécanisme d'activation mastocytaire au cours des angioédèmes et urticaires (adaptée selon Berard et al. Ann Dermatol Venereol 2003;130:1S10-15)

❖ Angioédèmes allergiques

Ils sont une manifestation de l'hypersensibilité immédiate allergique de type 1 impliquant IgE spécifiques d'antigènes et surviennent **rapidement après l'exposition allergénique** (en moins d'une heure en général). Les principaux allergènes rencontrés dans ce cadre sont les aliments, les médicaments, les venins d'hyménoptères, le latex.

Les **manifestations systémiques** complètent fréquemment ce tableau : l'histamine libérée de manière brutale et en grande quantité est à l'origine de réactions parfois sévères. **En cas d'anaphylaxie, les manifestations cutanées sont très fréquentes** : prurit, flush, rash cutané et dans plus de 80% des cas, une urticaire ou un angioédème est présent.⁷

Parmi les patients présentant des manifestations cutanées allergiques, 50% développent une urticaire superficielle isolée, 40% associent angioédème et urticaire et **dans 10% des cas l'angioédème reste isolé.**⁸ L'angioédème est en général résolutif en quelques heures suivant l'exposition (<24h).⁹

Il a également été montré que l'activation immunologique des mastocytes pouvait être le fruit d'autres hypersensibilités : de type II (IgG), de type III (Complexes immuns circulants = CIC) et de type IV (lymphocytes CD4 et CD8).

❖ *Angioédèmes non allergiques*

Angioédème par dégranulation mastocytaire non spécifique

Ces angioédèmes ne dépendent pas d'un mécanisme immunologique mais sont en lien avec un **terrain de « mastocytes pré-activés »** dégranulant facilement en réponse à des stimuli divers.

De **nombreuses substances endogènes** comme les neuropeptides (substance P), les anaphylatoxines du complément (C3a et C5a), les chimiokines (MCP-1,2,3,4 MIP-1a, RANTES, IL-8), agissent directement sur les cellules endothéliales ou stimulent les mastocytes et basophiles via différents récepteurs de surface. Cette dégranulation mastocytaire est spontanée dans la majorité des cas ou peut faire suite à des **facteurs favorisant l'histaminolibération**, à savoir :

- infections (notamment par formation de complexes immuns circulants pouvant activer le mastocyte)
- prise médicamenteuse (pénicillines, codéine et opiacés, produits de contraste essentiellement)
- facteurs physiques (froid, effort, pression, vibrations)
- prises alimentaires
- facteurs hormonaux
- facteurs psychologiques (stress)

Des aliments à forte concentration en histamine peuvent également être responsables d'urticaires et/ou angioédèmes.

L'AEHi non allergique est associé à une urticaire superficielle dans 90% des cas et l'angioédème reste isolé dans 10%.^{10,11} Il est résolutif en 24 à 37h.¹²

Il peut s'agir d'une poussée unique d'angioédème (secondaire à un phénomène infectieux ou médicamenteux par exemple) ou de poussées récurrentes durant plus de 6 semaines : la prise en charge est alors la même que celle de l'urticaire chronique en plaques.

Les angioédèmes induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont responsables de 5 phénotypes différents d'hypersensibilité selon la dernière classification internationale proposée¹³. Parmi ces hypersensibilités, 80% sont d'origine non immunologique et 20% sont immunologiques. **Trois de ces phénotypes peuvent se manifester par un angioédème.**

Les « **angioédème et l'urticaire induit par les AINS** » sont le phénotype prédominant. Sur le plan physiopathologique, en inhibant la voie des cyclo oxygénases, les AINS induisent une diminution de la synthèse de prostaglandines E2 (qui ont pour rôle d'inhiber la dégranulation mastocytaire) et favorisent la voie des lipo-oxygénases avec surproduction de leucotriènes. Les leucotriènes augmentent la perméabilité capillaire, leur excès, combiné à la levée d'inhibition des mastocytes, conduit aux manifestations cutanées ; dont l'angioédème chez 0.1 à 0.3% des patients exposés ([figure 2](#)).¹⁴ Dans ce phénotype, des AINS de structures chimiques différentes peuvent induire une réaction et ce dès la première exposition. L'effet est dose-dépendant et ce même mécanisme pharmacologique explique les « **urticaires chroniques aggravées par la prise d'AINS** » chez des patients prédisposés. L'œdème péri-

orbitaire serait une localisation préférentielle (95% des patients vs 20% atteignant les lèvres ou la langue).¹⁵ Les antihistaminiques (possiblement associés aux anti-leucotriènes) sont efficaces en prémédication pour prévenir ce type d'angioedème.¹⁶

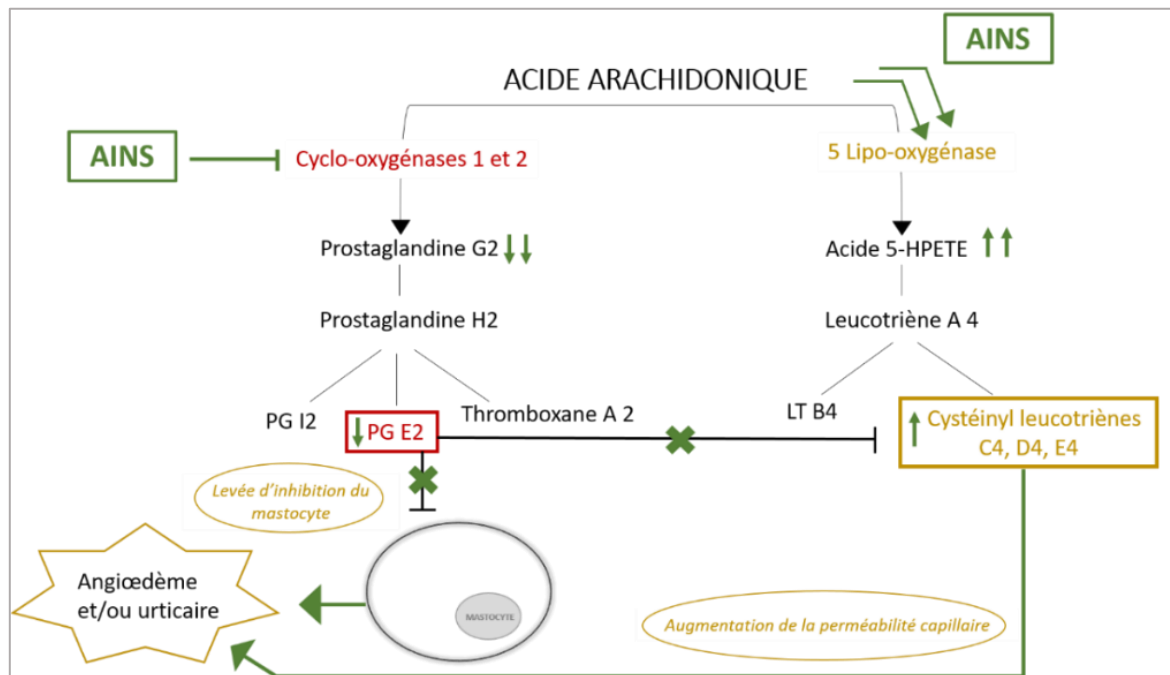


Figure 2 : Mécanisme pharmacologique des angioedèmes secondaires aux AINS

Les « allergies IgE médiées aux AINS » sont nettement moins fréquentes, dans ces cas, il existe une sensibilisation antérieure et les patients tolèrent les AINS de structures chimiques différentes.¹⁷ Les angioedèmes apparaissent en général dans les 30 minutes suivant l'exposition à l'AINS.

B. Les angioedèmes « bradykiniques » (AEB)

Le médiateur central est la bradykinine : issue des kininogènes de haut poids moléculaire, en se fixant sur le **récepteur B2R** des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses, elle induit une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire provoquant l'angioedème.¹⁸

Son accumulation plasmatique résulte d'un **déséquilibre entre synthèse et dégradation des kinines** (figure 3).

Sa libération est le fruit d'une cascade de protéases de la voie kallikréine-kinine activée par le facteur XII. **Le C1 inhibiteur (C1-inh) est une protéase qui inhibe cette voie : son déficit va *in fine* augmenter la synthèse de bradykinine.**

La bradykinine a une durée de vie courte (2 à 3 minutes), elle est rapidement dégradée par des kininases dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'angioedème s'installe progressivement et dure en général 2 à 5 jours (il n'est jamais résolutif en quelques heures). **Il n'est jamais associé à une urticaire superficielle.**

On distingue les étiologies **héréditaires** (3 sous-types), **acquises** et **iatrogéniques** essentiellement en lien avec les IEC. Certains AEB restent idiopathiques.

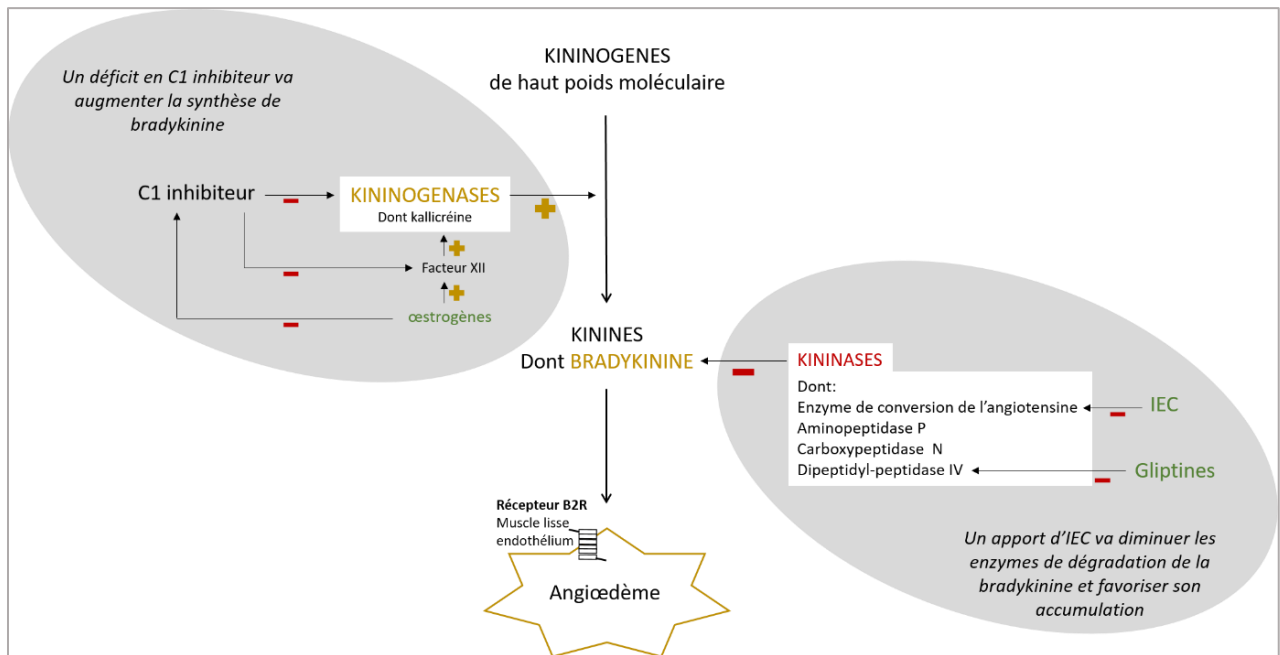


Figure 3 : Mécanisme physiopathologique des angioedèmes bradykiniques

❖ Angioedèmes héréditaires liés à un déficit en C1 inhibiteur (type 1 et 2)

Ils sont liés à des anomalies du **gène SERPING 1** (pour *SEr-Protease Inhibitor G1* ; 11q12-q13-1) codant le C1-inh, il existe plus de 300 mutations connues à ce jour. La transmission est **autosomique dominante** et la plupart des cas sont hétérozygotes. Il existe une **histoire familiale d'angioedème dans 75-80%** des cas, alors que la mutation est de novo dans 20-25% des cas.¹⁹

Le type 1 (85% des cas) est dû à des délétions ou à l'expression d'un transcrite tronqué qui entraînent un déficit quantitatif en C1-inh. **Le type 2** est dû à des mutations ponctuelles qui entraînent un déficit qualitatif en C1-inh.

Des **facteurs favorisant les poussées** ont été identifiés tels que le stress, les traumatismes physiques ou émotionnels même minimes, les extractions dentaires, les intubations orotrachéales, la prise d'œstroprogestatifs, d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Ils peuvent se manifester par une atteinte abdominale, responsable de **crises sub-occlusives hyperalgiques** parfois compliquées de diarrhées, vomissements, choc hypovolémique. Des céphalées intenses peuvent accompagner les crises. Des éruptions érythémateuses annulaires réticulées « en guirlande » non urticariennes peuvent précéder les angioedèmes héréditaires²⁰.

Alors que les symptômes **débutent généralement dans l'enfance**, il existe une aggravation lors de la puberté. Sans traitement adéquate, les patients présentent un à trois épisodes d'angioedème par mois.²¹

La moitié des patients auront au cours de leur vie un œdème laryngé.^{22,23}

❖ *Angioœdèmes héréditaires avec activité C1-Inh normale (anciennement dénommé type 3)*

Leur physiopathologie est encore incomplètement connue. Il existe une **histoire familiale** permettant de retenir le caractère héréditaire autosomique dominant à faible pénétrance. Les anomalies génétiques en cause ne sont pas encore totalement identifiées mais dans **25% des cas** il y a des **mutations gain-de-fonction du facteur 12 de la coagulation**,²⁴ conduisant à une activation accrue des voies de contact et fibrinolytique.

Le **facteur déclenchant** principal est en lien avec l'**imprégnation œstrogénique** : il touche ainsi essentiellement les femmes et est favorisé par la prise de contraceptifs oraux, de traitements hormonaux substitutifs, la grossesse et après la puberté. **Les œstroprogestatifs aggravent ou révèlent la maladie dans 60 % des cas.**²⁵

Il a été rapporté que ces types d'angioœdèmes héréditaires seraient associés à une **atteinte plus sévère et plus fréquemment responsable d'œdème laryngé.**²⁶

❖ *AEB acquis avec déficit en C1-inh*

Il s'agit de la même présentation clinique que les angioœdèmes héréditaires avec déficit en C1 inhibiteur, cependant ils surviennent classiquement **plus tardivement** (après 40ans) et **sans histoire familiale.**²⁷ Ils peuvent être subdivisés en 2 sous types :

- **Type I** : déficit acquis en C1 inhibiteur par **consommation excessive** liée à une **lymphoprolifération de la lignée B**. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée est la pathologie la plus fréquemment en cause. Concernant les lymphomes non hodgkiniens décrits avec un déficit acquis en C1 inhibiteurs, ils peuvent être à haut grade de malignité (les lymphomes diffus à grandes cellules, lymphome du manteau, lymphome immunoblastiques) ou plus indolents (leucémie lymphoïde chronique, lymphome lymphocytaire à petites cellules, lymphome lymphoplasmocytaire / maladie de Waldenström, lymphome et de la zone marginale).^{28,29}
- **Type II** : déficit acquis en C1 inhibiteur lié à une **maladie auto-immune** avec anticorps anti C1-inhibiteur ou anti-C1q mis en évidence. De nombreux cas associés au lupus érythémateux systémique ont été décrits.³⁰

Aujourd'hui, cette distinction est considérée comme artificielle : de nombreux patients ont à la fois une maladie lymphoproliférative et des anticorps anti-C1 inhibiteurs associés.

❖ *AEB iatrogéniques*

Les IEC représentent la grande majorité des cas d'AEB iatrogéniques.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une kininase dont l'activité est altérée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et par certains ARA II : il en résulte une **moindre dégradation de la bradykinine** et son accumulation est responsable de l'angioedème.³¹ ([figure 3](#))

L'incidence générale des angioedèmes induits par les IEC est estimée **entre 1 à 2 patients-année traités** avec un risque majoré chez les **femmes** et les patients **afro-américains** et un risque plus faible chez les patients diabétiques.³²

La plupart des angioedèmes surviennent dans la semaine suivant le début de l'IEC, et jusqu'à 25% dans le mois suivant. Cependant, l'épisode peut survenir à distance de l'instauration du traitement (plusieurs années) et peut rendre le diagnostic plus délicat³³. Des cas sporadiques d'angioedème ont été rapportés alors même que l'IEC avait été stoppé.

D'autres médicaments sont en cause dans les AEB iatrogéniques : œstrogènes, gliptines, inhibiteurs de la 5 α -réductase (finastéride, dutastéride), inhibiteurs de m-TOR (tacrolimus, sirolimus, évérolimus).

Les **œstrogènes** (endogènes ou exogènes) inhibent la synthèse hépatique de C1-inh et ont une action activatrice au niveau du promoteur du gène du facteur XII.

La dipeptidyl-peptidase IV, une des enzymes du catabolisme des kinines, est inhibée par les **gliptines**.

Ainsi, le risque d'angioedème induit par les IEC est majoré par une prise de gliptines mais il n'a pas été retrouvé à ce jour l'induction d'angioedème par les gliptines seules.³⁴

Les **inhibiteurs de m-TOR** (tacrolimus, sirolimus, évérolimus) inhibent également la dipeptidyl-peptidase IV, la survenue d'angioedème sous ces traitements semble dose-dépendant.³⁵

La **thrombolyse par rtPA** majore également le risque d'angioedème. Sur le plan physiopathologique, le rtPA hydrolyse le plasminogène en plasmine, ce qui induit la formation de bradykinine à partir du kininogène de haut poids moléculaire. Une étude montre que parmi des patients traités par Altéplase pour AVC, 2.2% ont développé un œdème buccal. Cette complication était plus fréquente en cas d'association à un traitement par IEC.³⁶

C. Angioœdèmes acquis idiopathiques : histaminiques et non histaminiques.

Dans le cas d'angioœdème acquis, sans urticaire, allergie, iatrogénie ou déficit en C1-inh retrouvé, un consensus international d'experts³⁷ s'est réuni en 2012 et propose de différencier :

- **Les angioœdèmes histaminiques idiopathiques**, leur diagnostic repose sur :
 - L'absence d'urticaire ou de facteur déclenchant évident,
 - Un bilan biologique orienté négatif (allergologique, infectieux, immunitaire, facteur XII),
 - Une réponse au traitement prophylactique par antihistaminiques à forte dose au long cours.

Le mécanisme initiant la dégranulation d'histamine est inconnu. Dans ces cas, les atteintes abdominales et de la muqueuse laryngée semblent épargnées. Aucun cas de décès n'a été rapporté.

- **Des angioœdèmes non histaminiques idiopathiques** : définissant des patients pour lesquels aucune cause n'a été mise en évidence et ne répondant pas au traitement antihistaminique à forte dose (4 comprimés / jour) au long cours. Le peu de littérature à ce sujet (essentiellement française et italienne) retrouve des atteintes abdominales et des voies aériennes supérieures chez certains patients, une fréquence élevée des crises, ainsi qu'une bonne réponse à l'acide tranéxamique. Certains des angioœdèmes idiopathiques non histaminiques semblent répondre à l'Omalizumab (anti-IgE).³⁸ Le médiateur en cause est vraisemblablement la bradykinine d'après les experts, mais ces derniers restent prudents et invitent à ne pas négliger le rôle d'autres peptides vasoactifs (cystéine leucotriène, Platelet activating factor, prostaglandines).³⁹

Pour conclure ce chapitre, une étude menée par Zingale et al. portant sur les angioœdèmes sans urticaire associée retrouvait 49% d'étiologies histaminiques (16% allergiques, 33% non allergiques), 41% d'origines bradykiniques (25% sur anomalie du C1-inhibiteur, 11% en lien avec IEC) et 10% d'origine indéterminée.^{40,41}

L'urticaire lorsqu'elle est présente est un des éléments clés orientant vers un AEHi, mais son absence n'élimine pas une cause histaminique, toujours plus fréquente que le mécanisme bradykinique.

L'étiologie bradykinique doit être évoquée sur le plan clinique devant un œdème isolé, d'une durée supérieure à 24 heures, éventuellement associé à des antécédents de crises abdominales sub-occlusives d'autant plus qu'il ne répond pas aux traitements de l'angioœdème histaminique (antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline).

Sur la page suivante :

La [figure 4](#) résume les différentes étiologies menant à un excès d'histamine ou de bradykinine.

La [figure 5](#) les principaux éléments d'interrogatoire et cliniques pouvant orienter vers l'une ou l'autre des étiologies.

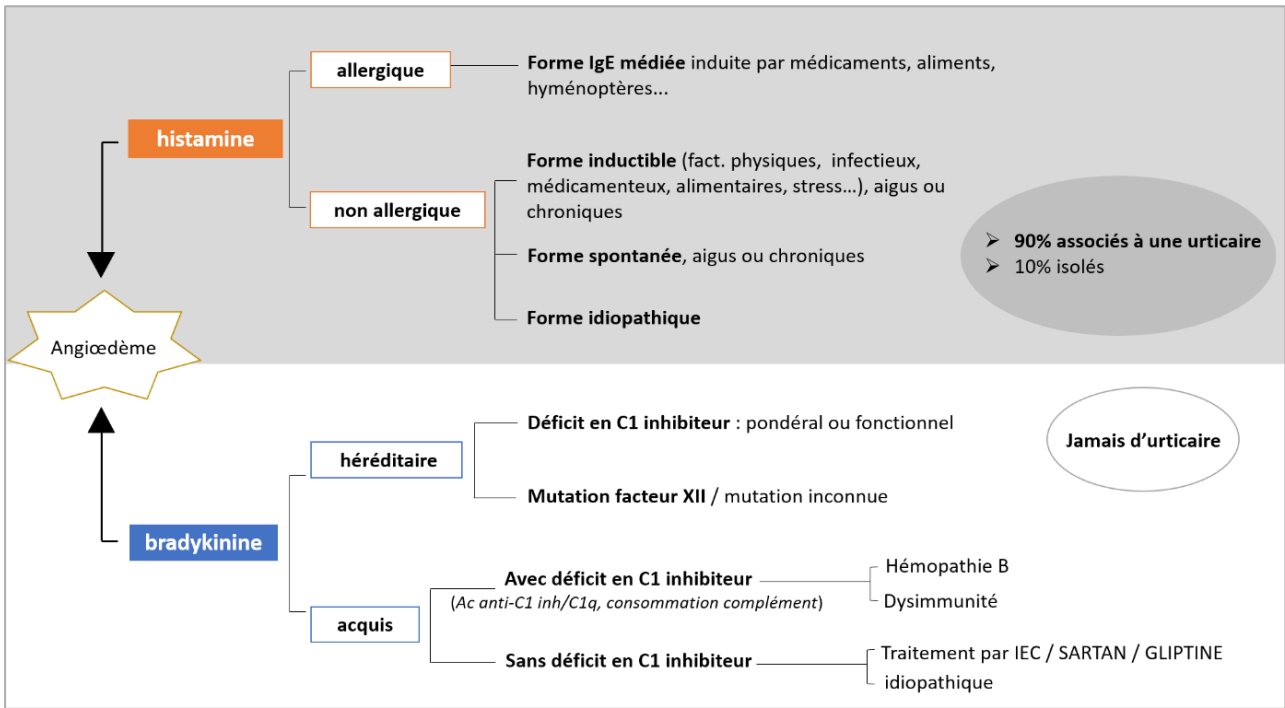


Figure 4 : Classification des angioédèmes selon le mécanisme physiopathologique

	AE histaminiques	AE bradykiniques
ANAMNÈSE	Allergie connue	AE Héréditaire familial
	Exposition allergénique récente	Pathologie dysimmunitaire ou hémopathie B
	Prise d'AINS	Prise d'IEC
CLINIQUE	Urticaire	Erythème réticulé « en guirlande »
		Douleurs abdominales
		Œdèmes laryngé / langue / lèvres
	Réponse à l'adrénaline	Résistance à l'adrénaline

Figure 5 : Eléments distinctifs d'interrogatoire et cliniques des angioédèmes histaminiques et bradykiniques

II. Diagnostics différentiels des œdèmes cervico-faciaux.

1) Œdème transitoire

L'eczéma suraigu du visage : un contact allergénique avec un haptène fort (paraphénylènediamine par exemple) peut être retrouvé à l'interrogatoire.

2) Œdème permanent

- **Syndrome de la veine cave supérieure** : peut se révéler par un œdème localisé avec circulation veineuse collatérale dans le cadre d'une compression médiastinale.
- **Dysthyroïdie** : l'hypothyroïdie peut occasionner un œdème de la face symétrique avec macroglossie (myxœdème). L'hyperthyroïdie donne essentiellement un œdème palpébral associé à une exophtalmie.
- **Syndrome de Melkersson-Rosenthal** : pathologie inflammatoire idiopathique, caractérisée par un œdème des lèvres ou de la face, une récurrence de paralysies faciales associées à une langue fissurée dans un tiers des cas. Il existe des granulomes inflammatoires épithélioïdes sans nécrose caséuse sur le plan histologique.⁴²

3) Atteinte laryngée sans œdème :

- **Asthme aigu grave** : alors que la dyspnée expiratoire permet souvent d'évoquer l'asthme, à un stade sévère d'épuisement respiratoire et de dysphonie, la clinique de l'asthme devient aspécifique.
- **Stridor dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen** : plainte de dyspnée et imitation des sons d'un stridor au niveau cervical sans cause organique retrouvée. Chez ces patients, les visites aux urgences sont fréquentes, il existe souvent une résistance au traitement par antihistaminique et corticoïdes et un mésusage des injections d'adrénaline.⁴³

III. Apport du bilan paraclinique dans le diagnostic d'angioedème

En cas de suspicion d'une origine allergique de l'angioedème (données anamnestiques, urticaire) un dosage de **tryptasémie** augmentée à 90 minutes de l'évènement ou multipliée par 2 par rapport à la valeur basale est un argument en faveur de l'origine histaminique de l'angioedème.

L'**histamine** est le premier médiateur libéré par les mastocytes et son élévation plasmatique ou urinaire est également corrélée à l'anaphylaxie. Cependant, tout comme la tryptase, son taux doit être comparé à une valeur basale et sa courte demi-vie (20 minutes) limite son utilisation en pratique. Un **bilan allergologique** est indispensable dans les suites (tests cutanés +/- IgE spécifiques +/- tests de réintroduction).⁴⁴

Devant une suspicion d'angioedème bradykinique, la **diminution du C1-inh** peut être la conséquence :

- D'un défaut de synthèse dans l'angioedème héréditaire de type I : antigénémie du C1-inh inférieure à 50%.
- D'une protéine non fonctionnelle dans l'angioedème héréditaire de type II : antigénémie normale et activité fonctionnelle du C1-inh inférieures à 50 %.
- D'une consommation, d'anticorps anti C1-inh ou C1q dans les angioedèmes acquis non iatrogéniques : la diminution du C1q orientera vers ces causes.

Le C1-inh contrôle l'activation de la voie classique du complément, son déficit mène à une activation continue de cette phase qui consomme le C4. **En présence d'une activité insuffisante de C1-inh les patients ont toujours des taux de C4 abaissés.**

Les **AEB à C1-Inh normal** peuvent être héréditaires (de type III) ou d'origine iatrogène (IEC).

En cas de suspicion d'angioedème héréditaire de type III, une recherche de mutation sur le gène du facteur XII peut être proposée même si elle est positive dans seulement un quart des cas.⁴⁵

L'ensemble de ces explorations est d'utilité limitée dans le cadre de l'urgence des angioedèmes des voies aériennes supérieures.

L'angioedème histaminique non allergique, l'AEH de type III, les angioedèmes iatrogènes et les angioedèmes idiopathiques ont en commun le fait de ne pas avoir de diagnostic biologique spécifique validé. Leurs diagnostics reposent donc sur un faisceau d'arguments cliniques dont la réponse au traitement instauré.

Le **Tableau 2** résume l'apport des explorations biologique pour chaque type d'angioedème.

TYPE D'ANGIOEDEME	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES pour le diagnostic positif	AUTRES ELEMENTS D'ORIENTATION
AEHi allergique IgE-médié	Tryptase et histamine élevées au moment de la réaction	Bilan allergologique positif En faveur d'une allergie (aliment, venin d'hyménoptère, latex, médicament)
AEHi non IgE-médié	Aucun examen en pratique courante	Bilan allergologique complet négatif. Identification de facteurs déclenchants non spécifiques (physique, alimentaire, infectieux, pharmacologique). <i>Efficacité des antihistaminiques / corticoïdes / adrénaline.</i>
AEHi idiopathique	Négativité du bilan suivant : facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, complément C3/C4, anticorps anti-C1q / C1-inh, mutation du facteur XII. Bilan infectieux négatif.	Bilan allergologique complet négatif Pas de facteurs déclenchants évidents (physique, alimentaire, infectieux). Absence d'urticaire. <i>Efficacité des antihistaminiques au long cours</i>
AEB héréditaire par déficit en C1-inh	Diminution du C1-inh et C4 ; C1q normal Mutation du gène SERPING 1 Type 1 : diminution dosage pondéral et fonctionnel du C1-inh Type 2 : dosage pondéral du C1-inh normal, diminution de l'activité fonctionnelle du C1-inh.	<i>Histoire familiale.</i>
AEB héréditaire avec C1-inh normal (type III)	Dosage normal pour : C4, C1q, C1-inh. Dans 25% : mutation du gène du facteur XII. Dans les autres cas : mutation inconnue.	<i>Histoire familiale.</i> <i>Efficacité de l'acide tranéxamique.</i>
AEB acquis avec déficit en C1-inh	Dosage diminué pour : C4, C1-inh. C1q diminué. Mise en évidence d'anticorps anti C1-inh dans le sang ou les urines.	Présence d'une hémopathie B, maladie auto-immune.
AEB iatrogène	Dosage normal pour : C4, C1q, C1 inhibiteur quantitatif et fonctionnel. Absence de MGUS ou auto-anticorps anti C1-inh.	<i>Traitement par IEC, sartans, œstrogènes, gliptines, inhibiteurs de la 5α-réductase, inhibiteurs de m-TOR. Efficacité de l'arrêt (peut mettre plusieurs mois)</i>
Angioedème idiopathique non histaminique	Dosage normal pour : C4, C1q, C1-inh quantitatif et fonctionnel. Absence d'auto-anticorps anti C1-inh.	<i>Absence de cause retrouvée.</i> <i>Antihistaminiques au long cours non efficaces.</i>

Tableau 2 : Eléments d'orientation biologiques et cliniques pour le diagnostic des angioédèmes

IV. Traitement de l'angioedème des voies supérieures dans le cadre de l'urgence

A. Traitement de l'obstruction des voies aériennes supérieures

L'angioedème peut progresser rapidement et la première étape est d'évaluer l'atteinte des voies aériennes supérieures.⁴⁶ Les **signes évocateurs de compression laryngée** sont : **dysphonie, hypersalivation, dysphagie, dyspnée laryngée** (stridor). En cas d'atteinte laryngée il faut agir rapidement en instaurant oxygénothérapie haut débit (9L/min) puis évaluer l'indication d'une intubation oro-trachéale (idéalement sous contrôle visuel par fibroscopie nasopharyngée en cas de dysphonie) voire trachéotomie. En cas de compression de l'oropharynx, l'intubation nasopharyngée est nécessaire et doit être réalisée par un médecin entraîné car les traumatismes locaux peuvent aggraver ce type d'angioedème.

B. Traitement spécifique des AEHi

Le traitement des AEHi asphyxiants consiste en l'administration immédiate d'**adrénaline par voie intramusculaire** (posologie à adapter au poids, en général 0.3mg chez l'adulte) **ou intra-veineuse** (0.1mg chez l'adulte). Les bolus doivent être répétés toutes les 3 à 5 minutes jusqu'à amélioration.

Un bronchospasme des voies aériennes supérieures et un collapsus cardiovasculaire doivent être recherchés car ils nécessitent un traitement spécifique.

C. Traitement spécifique des AEB

Les AEB ne répondent pas aux traitements utilisés dans les AEHi.

Il existe de nombreux traitements, développés initialement pour les angioedèmes héréditaires,⁴⁷ de multiples études valident l'extension de leur utilisation pour les AEB non héréditaires.^{48,49,50} Il a été montré que plus les traitements sont administrés précocement, plus la durée de la crise sera courte.

- **Concentré de C1 inhibiteur humain (Berinert[®], Cinryze[®])** : obtenu par fractionnement de plasma humain après nanofiltrations et procédés d'inactivation virale. L'administration intraveineuse de C1 inhibiteur va inhiber l'activité de la kallikréine et du facteur XII, ce qui **diminue la synthèse de bradykinine**. En absence d'amélioration, une nouvelle injection peut être administrée avant le délai de 1h (normalement préconisé pour juger l'efficacité) en cas d'atteinte des VAS. Les

effets secondaires communs sont essentiellement des dysgueusies, de très rares anaphylaxies ont été décrites. Il peut être utilisé pendant la **grossesse** et chez les **enfants**. Dans la même famille thérapeutique mais non disponible en France, il existe le Ruconest® (concentré de C1 inhibiteur recombinant). Le coût de ces traitement pour un adulte de 70kg est de 1680€.

- **Icatibant (Firazyr®) : antagoniste synthétique du récepteur B2 de la bradykinine**, il a pour effet d'**inhiber les effets vasculaires de la bradykinine**. Il est administrable en sous-cutané au niveau abdominal. Une auto administration par le patient est possible. Amélioration attendue en 20 à 30 minutes, la dose peut être répétée à 6h d'intervalle en cas d'amélioration insuffisante. Les effets secondaires comprennent des réactions au site de ponction (95% des cas) et des cas exceptionnels d'anaphylaxie. Une aggravation de l'angioedème a été décrite dans quelques cas. L'Icatibant est contre-indiqué chez les enfants et lors de la grossesse (absence d'étude dans ces populations). Le coût du traitement par Icatibant pour un adulte de 70kgs est de 3500€.

Il n'existe pas d'étude prospective de grande ampleur comparant ces 2 molécules, le choix thérapeutique est également guidé par leur disponibilité au sein des services. Il semble que certains patients répondent mieux à une molécule qu'à une autre : ainsi, **concernant les 10% de patients ne présentant pas d'amélioration au terme d'une heure, il faut dans ce cas privilégier la molécule non utilisée en première intention.**

D. Traitement des complications

Syndrome coronarien aigu et **accident vasculaire cérébral** peuvent compliquer les angioedèmes de par l'hypovolémie et l'hypoxémie. De plus, il faut prendre en compte la pratique plus courante de thrombolyse IV dans les pathologies vasculaires pouvant générer des angioedèmes bradykinique.

V. Epidémiologie des angioœdèmes.

La prévalence des angioœdèmes héréditaires a fait l'objet de nombreuses études et est estimée entre un cas sur 10 000 et 50 000 environ.⁵¹

En revanche, très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'épidémiologie des AEHi. Ceci est en lien avec l'absence de moyen diagnostic simple, notamment biologique, pour établir le diagnostic.

De plus le système de classification actuel (10ème classification internationale des maladies) ne prend pas en compte l'avancée des connaissances sur les angioœdèmes et ne permet pas d'avoir des données épidémiologiques précises.

Une revue de la littérature présentée dans le tableau 4 de l'article donne des ordres de grandeur concernant la prévalence de chaque type d'angioœdème. En excluant les angioœdèmes idiopathiques, **on peut en déduire qu'environ 97% des angioœdèmes sont histaminiques et 3% bradykiniques**. Ces approximations ont été utilisées dans notre étude pour calculer les taux de létalités.

Concernant la **mortalité par angioœdème**, une étude basée sur les certificats de décès aux Etats-Unis a été publiée en 2010 estimant un taux de décès par angioœdème toute causes entre 1999 et 2010 à 0.30 / million d'habitants (IC 95 0,28-0.31).⁵² Une étude allemande sur les angioœdèmes héréditaires datant de 2012 (analyse de 214 décès) retrouve un **taux de mortalité par asphyxie de 32.7%** chez ces patients. Parmi eux, le diagnostic d'angioœdème héréditaire n'était pas connu dans plus de 90% des cas.⁵³

ARTICLE : DECES PAR ANGIOEDEME ISOLE EN FRANCE : QUELS MECANISMES ETIOLOGIQUES ?

En cours de soumission au Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI)

Auteurs: Julia Crochet¹, Pauline Pralong^{1,5}(MD), Marion Lepelley²(DPharm), Nassima Yahiaoui²(DPharm), Céline Vermorel³(MSc), Jean-Luc Bosson³(MD PhD), Laurence Bouillet^{4,5}(MD PhD)

¹ Clinique universitaire de Dermatologie allergologie et photobiologie , CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France,

² Service de Pharmacie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France,

³ Service de Statistique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France,

⁴ Service de Médecine Interne, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France,

⁵ Centre national de référence des angioédèmes (CREAK), CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer.

Absence de source de financement à déclarer.

Capsule summary : Il s'agit de la première étude française des cas de décès par angioédèmes cervico-faciaux isolés et de leur cause : existe-t-il un surrisque de mortalité selon le type histaminique ou bradykinique de l'angioédème ?

Lettre à l'éditeur,

L'angioédème cervico-facial est un gonflement sous cutané localisé et brusque, pouvant entraîner l'asphyxie en cas de compression laryngée. Les deux mécanismes physiopathologiques des angioédèmes sont la dégranulation mastocytaire, on parle d'angioédèmes histaminiques (AEHi), et un trouble du métabolisme de la bradykinine, on parle d'angioédèmes bradykiniques (AEB). Les AEHi peuvent être allergiques (dégranulation mastocytaire spécifique d'antigène) ou non allergiques (dégranulation mastocytaire non spécifique). Les AEB peuvent être héréditaires ou acquis. Lorsque l'AE est isolé, l'aspect clinique ne permet pas d'orienter vers la cause. Les examens biologiques ont une utilité limitée dans le cadre de l'urgence pour établir le diagnostic étiologique des angioédèmes. Ainsi, beaucoup d'angioédèmes isolés restent indéterminés (AEI), et les données épidémiologiques sur les angioédèmes isolés sont rares.

Nous avons analysé les cas d'angioédèmes isolés asphyxiants mortels survenus en France depuis 2000.

L'objectif était de déterminer leur cause et de connaître ainsi l'étiologie la plus fréquemment responsable de décès par angioédème isolé en France.

Méthode

Nous avons colligé rétrospectivement les cas de décès par angioœdèmes isolés en France entre 2000 et 2014 via les certificats de décès et la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le critère d'exclusion principal était la présence d'une autre cause pouvant expliquer le décès. Les angioœdèmes associés à des symptômes sévères d'anaphylaxie (état de choc, bronchospasme) étaient exclus. Les cas ont ensuite été expertisés et classés selon le mécanisme étiologique qui paraissait le plus probable : histaminique, bradykinique, ou indéterminé.

Le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) utilise la 10^{ème} révision de la classification internationale des maladies (CIM-10) pour l'analyse des certificats de décès. Pour chaque décès, sont mentionnés une cause initiale et des causes associées selon un ordre chronologique, sous forme d'un code spécifique et d'un texte libre. Les codes suivants ont été utilisés pour le recueil : **D841** : *déficit du complément : déficit de l'inhibiteur de la C1 estérase*, angioœdèmes héréditaires, **J384** : *œdème du larynx : glotte/sous-glottique/sus-glottique* et **T783** : *œdème angioneurotique, œdème de Quincke*. Si l'angioœdème ou son facteur déclenchant n'étaient pas mentionnés en cause initiant le décès, le cas était exclu. Concernant les codes J384 et T783, un traitement par IEC ou une hémopathie de la lignée B mentionnés dans les causes associées au décès orientaient vers un AEB. Une notion d'allergie ou une cause de dégranulation mastocytaire non spécifique dans les causes associées au décès le classait en AEHi. Si l'angioœdème était la seule cause mentionnée de décès sans précision dans le texte associé, il était classé AEI.

Le recueil via la BNPV a porté sur tous les décès avec mention d'angioœdème, œdème de Quincke, œdème angioneurotique, œdème laryngé. Les cas anonymisés comprenaient : lieu, âge, antécédents, traitements habituels et récemment instaurés, données biologiques et un résumé de l'épisode menant au décès. Initialement, ils ont été classés de manière indépendante par trois experts : deux médecins du centre national de référence des angioœdèmes (Pr L. Bouillet, Dr P. Pralong), et un pharmacien de l'unité de pharmacovigilance (Dr C.Villier, Dr M.Lepelley, Dr N.Yahiaoui). Secondairement, chaque cas retenu au moins une fois a fait l'objet d'une discussion collégiale et un consensus a été trouvé dans les cas litigieux. Les éléments orientant vers un AEB étaient : la prise d'IEC, un contexte personnel ou familial d'AEB, une hémopathie B. Les éléments orientant vers un AEHi étaient la notion d'un contact récent avec un allergène potentiel, des antécédents d'urticaire ou d'hypersensibilité médicamenteuse.

Cinq cas communs entre CépiDC et BNPV concernant l'année, l'âge et le lieu de décès n'ont été pris en compte qu'une seule fois pour l'analyse.

Les taux de décès ont été calculés selon les données démographiques annuelles françaises entre 2000 et 2014 de l'Institut National d'Etudes Démographiques. Les taux de létalités ont été estimés après revue de la littérature, sur la base des différentes prévalences d'AEB ou AEHi, considérées stables au cours du temps (tableau 4). Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés selon l'hypothèse que les taux de décès et de létalité suivaient une loi de poisson. Les comorbidités ont été comparées par test du Chi 2. Cette étude ne nécessitait pas l'approbation d'un comité d'éthique.

Résultats

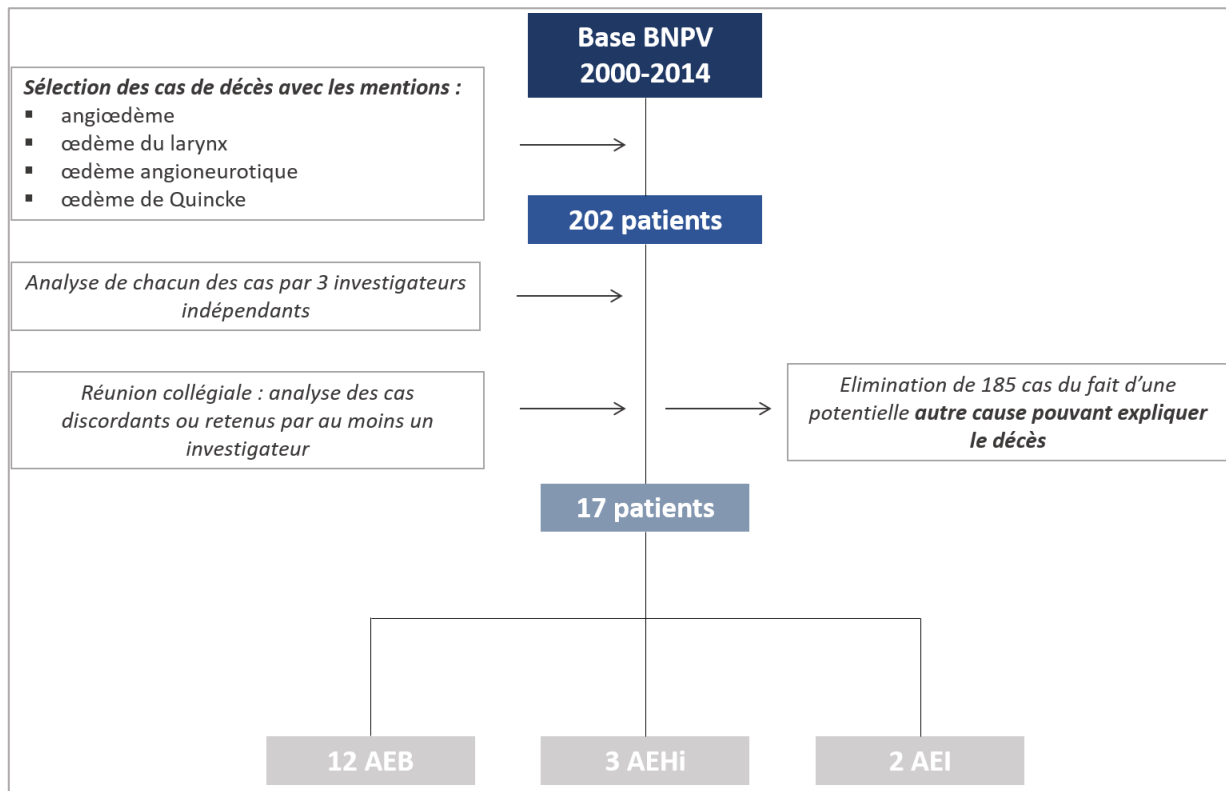


Figure 6: Diagramme de flux des cas de décès issus de la pharmacovigilance

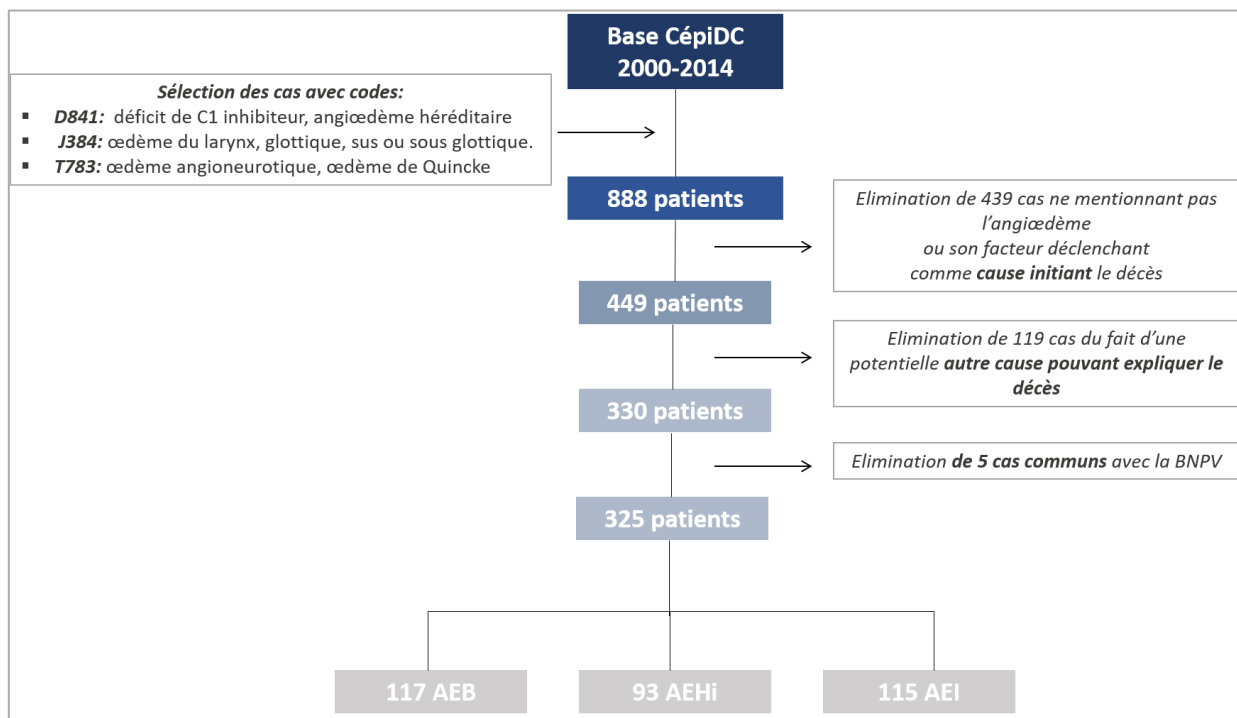


Figure 7 : Diagramme de flux des cas issus des certificats de décès

Sur 1090 angioedèmes analysés, seuls 342 ont été retenus comme responsables de décès (figures 6 et 7), établissant un taux de décès spécifique moyen par angioedème en France entre 2000 et 2014 à 0.36/million d’habitants/an (IC95% : 0.23-0.53).

La cause bradykinique a été retenue dans 129 cas, établissant un taux spécifique de décès / million d’habitants de 0.14 (IC95% : 0.06-0.26) et une létalité de 0.270 pour mille patients atteints d’AEB par an (IC 95 : 0.123-0.514). Parmi les 129 cas, 104 cas étaient en lien avec un déficit du C1 inhibiteur héréditaire ou acquis. Vingt cas sont survenus sous IEC, un cas sous antagoniste du récepteur de l’angiotensine-2, enfin, deux cas sont survenus sous traitement antihypertenseur de classe non précisée. Trois cas sont survenus chez des patients atteints de gammopathie monoclonale.

La cause histaminique a été retenue dans 96 cas, établissant le taux spécifique de décès par million d’habitants de 0.09 (IC95% : 0.03–0.21) et une létalité de 0.006 pour mille patients atteints d’AEHi par an (IC 95 : 0.002-0.013). Tous les cas faisaient mention d’un contact allergénique récent. Les allergènes retrouvés sont présentés dans le [tableau 3](#).

117 cas de décès par angioedème n’ont pu être classés selon leur mécanisme physiopathologique.

Les moyennes d’âge étaient de 66 ans dans le groupe AEB et de 59 ans dans le groupe AEHi.

Les hommes étaient majoritaires dans les 2 catégories AEB (70%) ou AEHi (63%). Il n’y avait pas de différence significative en termes de comorbidités associées dans les deux groupes (p= 0.36).

	AEB	AEHi	AEI	Total angioedème
Nombre de décès 2000-2014 (% du total des angioedèmes retenus)	129 (37.7%)	96 (28.0%)	117 (34.2%)	342
Cas issus de la base du CépiDC	117	93	115	
Cas issus de la BNPV	12	3	2	
Nombre de décès moyen /an	9	6	8	23
Taux spécifique de décès/million d’habitants (IC95% selon loi de poisson)	0.14 (0.06 - 0.26)	0.09 (0.03 -0.21)	0.13 (0.05-0.25)	0.36 (0.23-0.54)
Taux de létalité/mille patients atteints du type d’angioedème étudié (IC 95% selon loi de poisson)	0.270 (0.123-0.514)	0.006 (0.002-0.013)		
Etiologies des cas	104 cas : déficit en C1-inh héréditaire ou acquis 23 cas : iatrogénie (IEC, SARTAN) 3 cas : hémopathies B	96 cas en lien avec allergie Allergènes en cause : ▪ Inconnu (50) ▪ Médicament (18) ▪ Hyménoptère (16) ▪ Substance chimique autre non précisée (8) ▪ Aliment (4)		

Tableau 3 : décès par angioedème bradykinique, histaminique ou de mécanisme indéterminé entre 2000 et 2014 en France. Parmi les étiologies de décès par AEB, un patient avait une hémopathie B et un IEC.

Discussion

Il s'agit de la 1^{ère} étude nationale des cas d'angioedèmes cervico-faciaux isolés mortels. La mortalité globale retrouvée est très faible (0.36/million d'habitants) et rejoint les données de la littérature à ce sujet (0.30 décès/million d'habitants entre 1999 et 2010 aux Etats-Unis).⁽¹⁾ Bien que connu et redouté des médecins et des patients, le risque de décès par AE laryngé asphyxiants reste donc exceptionnel.

Les décès par AEB étaient les plus fréquents dans notre étude, ce qui va dans le sens des connaissances sur l'AEB pour lequel le risque d'atteinte laryngée asphyxiante est bien connu. D'après les taux de létalité, l'AEB représente un risque de mortalité 45 fois supérieur à celui de l'AEHi.

Les décès par AEHi étaient minoritaires : bien qu'étant la cause la plus fréquente d'angioedème, l'AEHi reste une cause plus qu'exceptionnelle de décès avec une létalité estimée à 0.006%. Dans les cas de décès par AEHi du CépîDC, nous ne disposons pas de données suffisantes pour déterminer s'il s'agissait d'AEHi allergique ou non allergique. Néanmoins, le contact récent avec un allergène, et l'absence de notion d'antécédents d'urticaire chronique ou mastocytose parmi les cas étudiés, suggère que la cause allergique reste le sous type d'AEHi le plus impliqué dans ces cas de décès.

La principale limite de cette étude est l'importance des AEI (117). Ceci s'explique par une possible méconnaissance de la classification des angioedèmes peu enseigné dans les facultés, un diagnostic clinico-biologique souvent difficile, mais aussi par une classification internationale des maladies concernant les angioedèmes inadaptée aux avancées scientifiques. En effet, l'absence de catégorie propre pour les AEB acquis iatrogéniques, a pu les classer artificiellement en angioedème avec déficit en C1-inh voir en cause allergique. Par ailleurs, l'absence de catégorie spécifique pour les AEHi spontanés dans la CIM-10 et un allergène inconnu dans 50% des AEHi de notre étude peut interroger sur le mécanisme de dégranulation mastocytaire. Cependant, nous n'avons noté aucune mastocytose ou urticaire chronique dans les comorbidités de l'ensemble des patients étudiés : ceci permet de continuer à rassurer les patients présentant des AE dans le cadre de ces pathologies.

Afin d'améliorer les connaissances sur les causes de décès par angioedème, un travail prospectif avec documentation clinique et biologique large systématique (antécédents d'urticaire, prise d'IEC, contexte médicamenteux, signes cliniques associés, marqueurs biologiques de dégranulation mastocytaire, exploration d'un déficit en C1 inhibiteur) est nécessaire. Une évolution de la CIM-10, tenant compte des données récente sur l'angioedème et des nouvelles classifications internationales, serait également utile. Cette évolution est prévue pour 2018 avec la CIM-11, actuellement soumise en ligne au public pour révision.

	Prévalence vie entière (/million habitants)	Niveaux de preuve*	Données sources
AEB héréditaire	20	1	Prévalence : 1/50 000 ^(II, III)
AEB iatrogène en lien avec les IEC	489	2	0.4 à 0.7% des patients exposés aux IEC développeront un angioedème** ^(IV,V)
AEB acquis avec déficit en C1-inh	15	3	Prévalence estimée à 1/66 000*** ^(VI)
Angioedème non histaminique idiopathique	?		Rare
AEB (total)	524 (3%)		
AEHi allergique	8800	3	L'anaphylaxie touche 1.6% de la population générale. 50 à 60% des cas d'anaphylaxie se manifestent par un angioedème des VAS. ^(VII, VIII)
AEHi non allergique spontané	7020	2	L'urticaire chronique spontanée touche environ 1.8% de la population générale et parmi eux 33% ont l'association angioedème -urticaire et 6% ont des angioedèmes uniquement ^(IX)
AEHi idiopathique	?		Rare
AEHi (total)	15820 (97%)		

Tableau 4 : Prévalences des angioedèmes en population générale.

*Estimation des niveaux de preuve | 1 : nombreuses études, données similaires | 2 : peu d'études mais données concordantes entre études | 3 : faible niveau de vérification épidémiologique.

**L'HTA touche 31% des français (Étude Nationale Nutrition Santé 2014) et 28.7% des hypertendus sont traités par IEC (données Caisse nationale de l'assurance maladie).

***La fréquence des AEB acquis avec déficit en C1-inh est évaluée par plusieurs auteurs à 1 angioedème acquis pour 8 à 10 angioedèmes héréditaires

Références

- I. Kim SJ, Brooks JC, Sheikh J, Kaplan MS, Goldberg BJ. Angioedema Deaths in the United States, 1979-2010. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 630- 34.
- II. Bygum A. Hereditary Angio-Oedema in Denmark: A Nationwide Survey. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1153- 58.
- III. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M et *al.* A Nationwide Survey of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 11.
- IV. Sánchez-Borges M, González-Aveledo LA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010; 2: 195-8.
- V. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L. Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5:744-749.
- VI. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired Angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6:14.
- VII. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. Update of the Evidence Base: World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015; 8: 32.
- VIII. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The Diagnosis and Management of Anaphylaxis Practice Parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010. 126: 477-480.
- IX. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 869-73.

DONNEES SUPPLEMENTAIRES SUR LA POPULATION

ETUDIEE

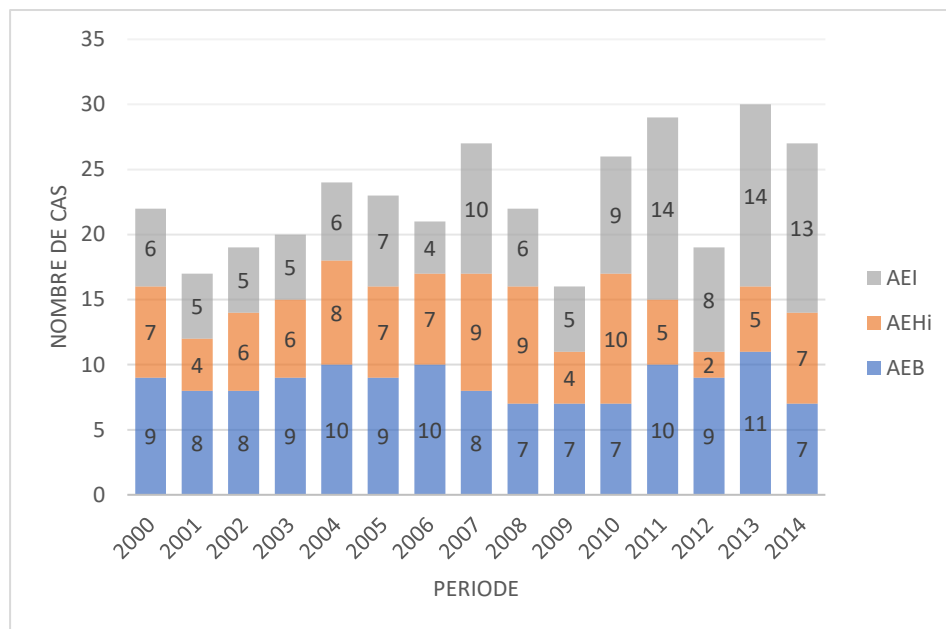


Figure 8 : nombre de cas d'angiœdèmes selon la cause estimée, entre 2000 et 2014.

Le nombre total de décès par angiœdème entre 2000 et 2014 varie entre 16 et 30 cas par an.

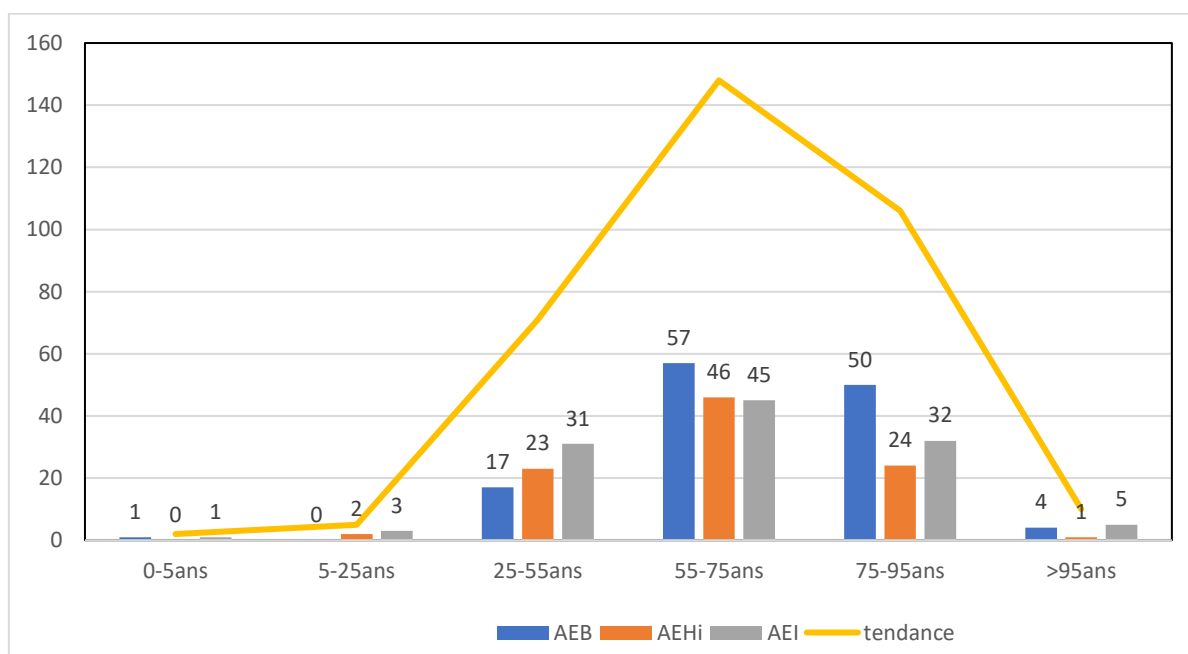


Figure 9 : âges au décès selon le type d'angiœdème.

La moyenne d'âge au décès était de 66 ans dans le groupe AEB et de 59 ans dans le groupe AEHi.

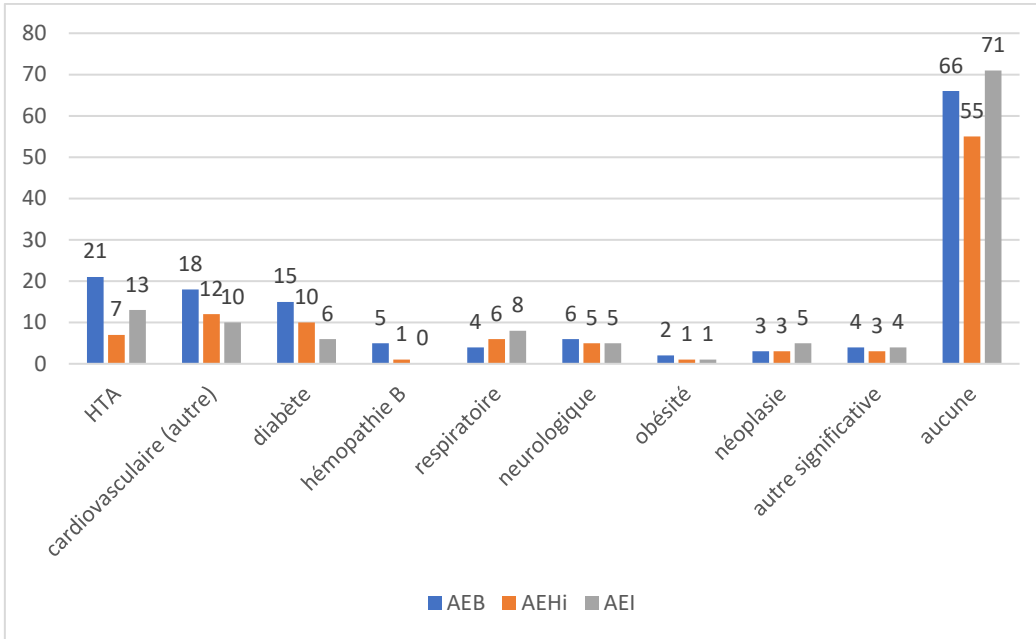


Figure 10 : Comorbidités selon le type d'angioedème.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de comorbidité associée dans les deux groupes ($p=0.36$) : il existait au moins une comorbidité chez 49% des cas d'AEB et chez 35% des cas d'AEHi. Les comorbidités les plus représentées étaient cardiovasculaires et concernaient 14% des patients AEB et 13% des patients AEHi.

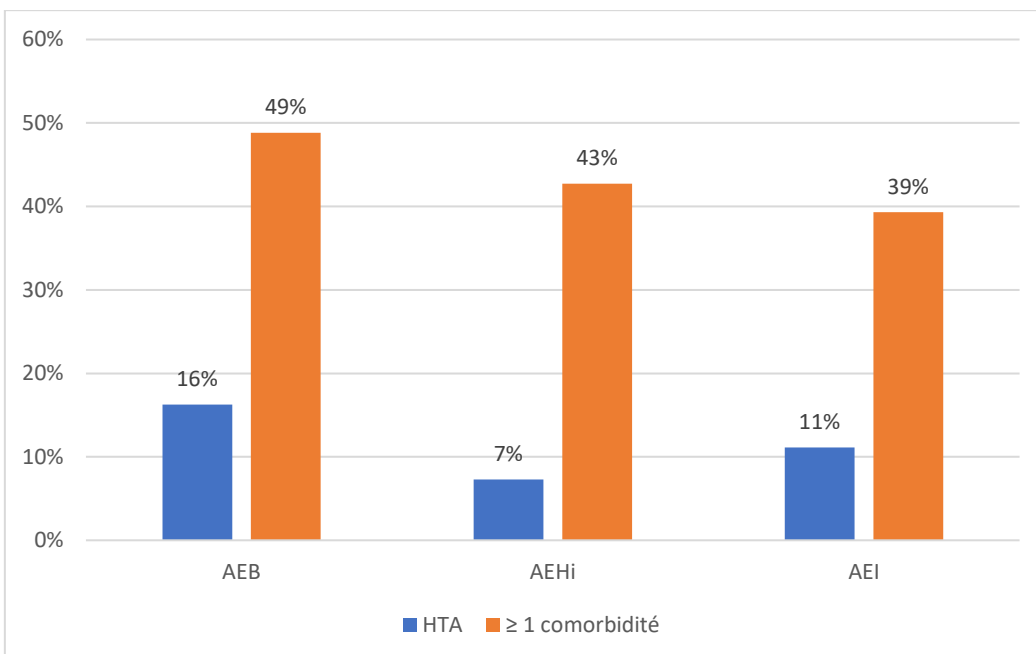


Figure 11 : HTA et comorbidités selon la cause

L'hypertension artérielle était significativement plus associée à la cause bradykinique qu'à la cause histaminique ($p=0.043$).

PERSPECTIVES : classification internationale des maladies et angioœdèmes.

En 1893, Jacques Bertillon, médecin français, établit la classification des causes de décès lors d'un congrès à Chicago, aux États-Unis. À cette époque, les sociétés se sont rendues compte qu'il fallait avoir la possibilité de **répertorier les causes de décès de manière homogène et épidémiologiquement fiable**, dans tous les pays du monde. **Le point de départ de la CIM remonte à 1900** avec la liste internationale des causes de décès. Cette classification a fait l'objet de cinq révisions décennales jusqu'en 1938. À la création de l'**OMS en 1945**, celle-ci se vit confier l'évolution et la mise à jour de la **classification** de Bertillon. La sixième révision devint en 1948 la *Classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès* : elle cessait de ne comptabiliser que les causes de décès pour s'intéresser de façon plus générale à la morbidité. Des **révisions décennales** ont ensuite été réalisées entre 1955 et 1975.

Les projets de **la CIM-10** ont débuté en 1983, révisée par l'Assemblée mondiale de la santé en mai 1990, la dernière version est en utilisation par les États Membres de l'OMS dès 1994 : elle comprend plus de 155 000 codes différents.⁵⁴ Actuellement, la CIM est **le standard international pour l'information sanitaire**, pour l'évaluation et la surveillance de la mortalité, de la morbidité et des autres paramètres de santé.

Concernant les angioœdèmes, cette classification est imparfaite, elle regroupe l'ensemble des angioœdèmes selon 3 codes :

- **T783** : « *œdème angioneurotique, œdème de Quincke* » regroupant les angioœdèmes bradykiniques et probablement de mécanismes histaminique et indéterminé.
- **D841** : « *déficit du complément, déficit de l'inhibiteur de la C1 estérase, angioœdèmes héréditaire* » regroupant les angioœdèmes héréditaires.
- **J384** : « *œdème du larynx : glotte/sous-glottique/sus-glottique* » regroupant les angioœdèmes probablement histaminiques et indéterminés. ([Figure 12](#))

Les principales limites de cette classification sont liées au fait qu'il existe plusieurs codes non exclusifs les uns des autres, ainsi, un même code (T783 ou J384) peut désigner un angioœdème héréditaire ou acquis, d'origine histaminique ou bradykinique. L'utilisation des termes maintenant obsolètes « d'œdème angioneurotiques » et « œdème de Quincke » pour le code T783, participe à cette confusion.

L'absence d'individualisation des AEB acquis, des AEB iatrogéniques et des AEHi spontanés rend leur classification difficile.

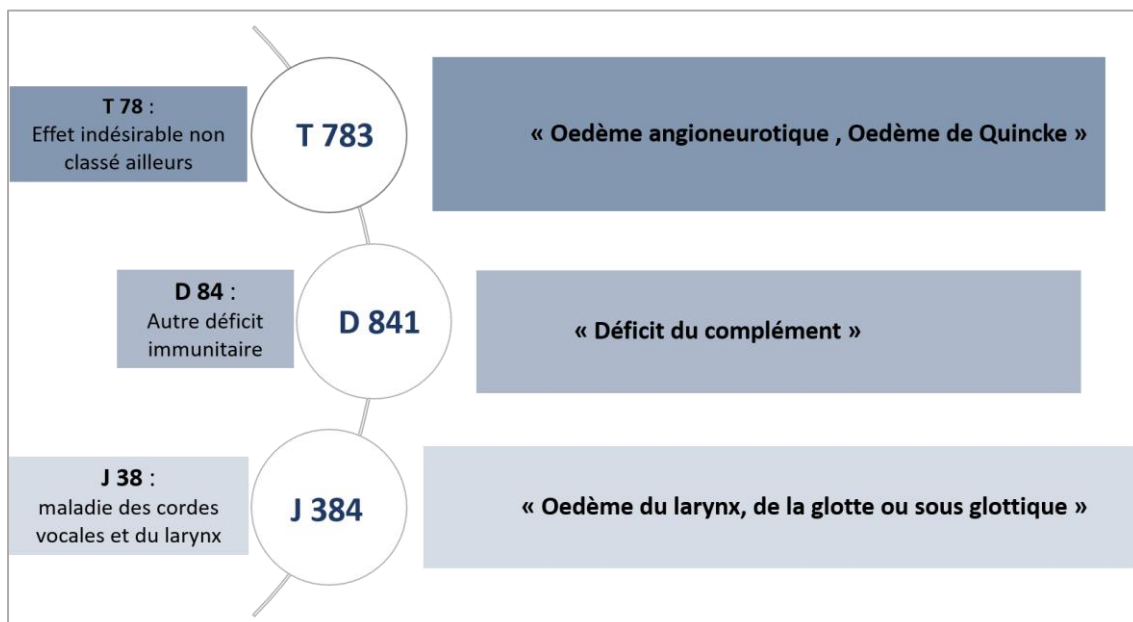


Figure 12 : Classification des angioedèmes cervico-faciaux selon la CIM-10 actuelle

Le **développement de la CIM-11** doit permettre une mise à jour de la classification des angioedèmes, selon les données scientifiques actuelles.

Des versions sont soumises au public depuis juillet 2011, la version consolidée de la CIM-11 sera soumise à l'assemblée mondiale de la santé en mai 2018 pour sa sortie officielle.

En juin 2017, **la phase consolidation est en cours**, avec **possibilité d'apporter des retours : précisions, critiques, validations scientifiques de la part du public**. L'objectif de cette phase est d'ouvrir le processus de révision à toute personne intéressée par la classification (<http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>).

La proposition actuelle de classification des angioedèmes dans la CIM-11, fait mention de 6 catégories (Figure 13) :

1. Les urticaires spontanées et inductibles
2. Les syndromes auto-inflammatoires (CAPS, TRAPS)
3. Les angioedèmes de cause indéfinie
4. Les angioedèmes secondaires à un trouble de l'activation du complément ou du métabolisme des kinines
5. Les urticaires/angioedèmes médicamenteux et anaphylaxies
6. Les urticaires/angioedèmes liés à des allergies alimentaires

Les limites rencontrées lors de notre travail sur la mortalité par angioœdèmes, nous a incité à faire des remarques sur le site de révision de la CIM-11 actuellement en ligne :

- Intitulé : EL71 « Drug induced urticaria, angioedema and anaphylaxis »
 - **Problématique** : il n'y a pas de distinction du mécanisme physiopathologique en cause. Ainsi cet item regroupe les angioœdèmes médicamenteux allergiques, non allergiques (AINS, opiacés, produits de contrastes et autres médicaments histamino-libérateurs) et les angioœdèmes bradykiniques sous IEC, sartans ou gliptines.
 - **Remarque effectuée** : Les prises en charge de ces différentes sous catégories étant très différentes, il semblerait intéressant de les distinguer.

- Intitulé : 4A00.26 : « Acquired angioedema »
 - **Problématique** : dans la catégorie des AEB acquis, sont inclus les étiologies lymphoprolifératives et dysimmunitaires. La cause iatrogénique n'apparaît pas et ceci est une potentielle source de confusion, en effet, cette sous-catégorie d'AEB iatrogène n'est ainsi jamais clairement définie.
 - **Remarque effectuée** : les angioœdèmes iatrogéniques aux IEC sont des angioœdèmes acquis, ils doivent être inclus dans cette sous-catégorie afin de faciliter leur classement.
 - **Référence citée** : Donald R. Miller et al., Angioedema Incidence in US Veterans Initiating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Hypertension 51, no 6 (2008): 1624-30, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110270.

- Intitulé : 4A45.32 « food induced urticaria and angioedema »
 - **Problématique** : les causes allergiques et non allergiques ne sont pas différenciées.
 - **Remarque effectuée** : l'angioœdème ou l'urticaire induit par l'aliment peuvent être d'origine allergique chez un patient préalablement sensibilisé (dégranulation mastocytaire spécifique d'antigène) ou non allergique par histaminolibération non spécifique ou par apport d'histamine. Ces deux étiologies, au pronostic et à la prise en charge radicalement différents, doivent être distinguées.

- Intitulé : 4A45.42 « cutaneous allergic or hypersensitivity to hymenoptera »
 - **Problématique** : il serait intéressant de distinguer au sein de cet item les réactions locales au site de piqûres, fréquentes et bénignes, des réactions d'urticaire généralisés, d'angioœdème cervico-facial, ou d'anaphylaxie qui n'aboutiront pas à la même prise en charge thérapeutique et prophylactiques.

- Absence de catégorie spécifique pour les angioœdèmes ou urticaires allergiques aux autres allergènes, tel que le latex. Ou autre substance chimique.
 - **Problématique** : risque de sous-évaluation de ces types d'angioœdèmes.

- Intitulé : EB52 « angioedema of unspecified type »
 - **Problématique** : item large, risquant d'être un item choisi par excès, conduisant inévitablement à des imprécisions épidémiologiques.
 - **Proposition effectuée** : mieux détailler les précédents items éviterait cet écueil. Remplacer cet item par « angioœdème de cause idiopathique » (cf paragraphe dédié page 19) répondant à une définition précise permettrait peut-être d'avoir des données plus exactes.
 - **Référence citée**: M. Cicardi et al., Classification, Diagnosis, and Approach to Treatment for Angioedema: Consensus Report from the Hereditary Angioedema International Working Group, Allergy 69, no 5 (2014): 602-16, doi:10.1111/all.12380

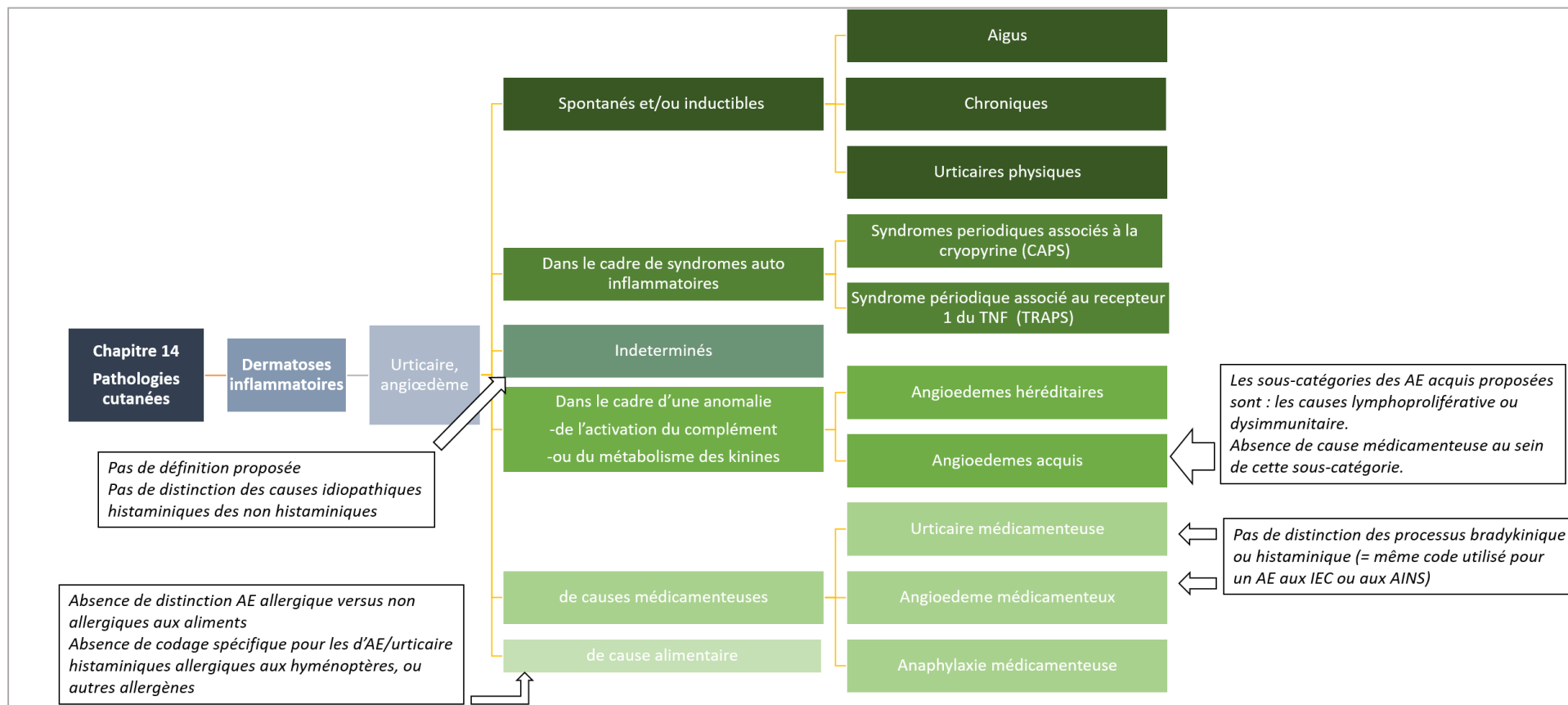


Figure 13 : Classification des angioédèmes d'après la CIM-11 et remarques effectuées (juillet 2017)

	Time period	Scope of work	Project management updates
Content development process	March - September 2015	Prepare JLMMS for September meeting of the JLMMS Task Force: <ul style="list-style-type: none"> • Update JLMMS: Volume 1 Tabular List; Volume 2 Reference Guide; Volume 3 Index • Release frozen version of JLMMS for JLMMS Task Force review • Support Primary Care Task Force • Support ongoing Traditional Medicine development work • Organize September JLMMS meeting • Prepare ICD-11 quality assurance strategy for JLMMS Task Force meeting. Prepare peer review strategy for JLMMS Task Force meeting 	September 2015
	September - December 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Frozen release for TAG review • JLMMS initial testing commences (for the period November 2015 – September 2016) • Peer review commences (for the period November 2015 – September 2016) 	December 2015
Quality assurance and formal Member State consultation	January - September 2016	January 2016 - Executive Board update <ul style="list-style-type: none"> • ICD11 revision process explained • Executive Board also updated on current state of ICD 10 implementation, in the context of demand through SDGs, CRVS and lack of quality vital statistics • (Update also used for UN Statistical Commission update) • TAG review consolidated • JLMMS testing continues (for the period November 2015 – September 2016) • JLMMS Peer review process continues (for the period November 2015 – September 2016) 	September 2016
	September - December 2015		

	October - December 2016	ICD-11 Revision Conference <ul style="list-style-type: none"> • ICD-11 JLMMS initial testing finalised • JLMMS Peer review process finalised • Consolidation period – initial QA and peer review, Revision Conference outcomes. 	December 2016
	January 2017	Member State Consultation <ul style="list-style-type: none"> • WHO Member State Mission briefing • Start WHO Member State consultations 	
	February-March 2017-July 2017	Quality assurance version <ul style="list-style-type: none"> • Structural reviews • Consolidation 	March 2017
	April - July 2017	Consolidation <ul style="list-style-type: none"> • Input from field quality assurance • Member State consultations • ICD-11 JLMMS quality assurance finalized • ICD-11 JLMMS implementation package preparations 	July 2017
Finalization packaging	July-September 2017	Consolidation <ul style="list-style-type: none"> • Scientific feedback 	
	September 2017 - April 2018	Consolidation <ul style="list-style-type: none"> • ICD-11 implementation package finalized 	September 2017
	May 2018	Release of ICD-11 for implementation	May 2018

Figure 14 : Phases de développement de la CIM 11 entre Mars 2015 et mai 2018

Conclusion de la thèse

THESE SOUTENUE PAR : Julia Crochet

TITRE : DECES PAR ANGIOEDEMES ISOLES EN FRANCE : QUELS MECANISMES ETIOLOGIQUES ?

CONCLUSION

Il existe 2 grands mécanismes étiologiques des angioœdèmes isolés (AE) cervico-faciaux : bradykinique, par anomalie congénitale ou acquise du métabolisme de la bradykinine, et histaminique, par dégranulation mastocytaire spécifique (allergique) ou non spécifique. Les AE peuvent menacer le pronostic vital s'ils sont localisés au niveau cervico-facial, par compression des voies aériennes supérieures. L'objectif de notre étude était de déterminer quelle étiologie était la plus fréquente dans les cas de décès par AE asphyxiant.

Il s'agit de la 1^{ère} étude nationale des cas d'angioœdèmes cervico-faciaux mortels.

1090 cas de décès avec mention d'angioœdème (AE) ont été analysés entre 2000 et 2014 : 888 dans la base nationale du centre d'épidémiologie des décès et 202 dans la base nationale de la pharmacovigilance. L'angioœdème a été retenu comme cause du décès par asphyxie dans 342 cas.

Notre analyse retrouve tout d'abord une mortalité globale par AE asphyxiant, tout cause confondue, qui reste faible, estimée à 0.36/million d'habitants (IC 95 à 0.23-0.54) et rejoint les données de la littérature à ce sujet.

L'étiologie bradykinique a été retenue dans 129 cas (117 dans la base du CépiDC et 12 dans la BNPV). Le taux de décès par millions d'habitants était de 0,14 (IC 95 : 0.06 - 0.26). La létalité est de 0.270 pour mille patients atteints d'AEB par an (IC 95 : 0.123-0.514).

L'étiologie histaminique a été retenue dans 96 cas (93 dans la base du CépiDC et 3 dans la BNPV) soit un taux de décès par millions d'habitants à 0,09 (IC 95 : 0,03 - 0,21). La létalité est de 0.006 pour mille patients atteints d'AEHI par an (IC 95 : 0.002-0.013).

Lors de notre analyse, 117 cas de décès par AE n'ont pu être classés selon leur mécanisme physiopathologique dans les bases de données étudiées.

L'étiologie bradykinique était la cause de décès majoritairement retenue entre 2000 et 2014. Au vu des prévalences très faibles des AEB au regard des AEHI, ces résultats vont dans le sens d'un risque 45 fois supérieur de décès par AEB asphyxiant que par AEHI.

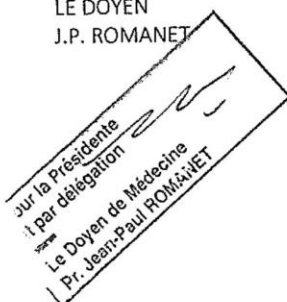
Ainsi la particulière gravité d'un épisode doit faire évoquer l'hypothèse bradykinique et réévaluer rapidement un traitement de première ligne qui serait inadapté.

Une évolution de la classification statistique internationale des maladies (CIM) utilisée pour l'exploitation des certificats de décès est prévue pour 2018. Au vu de l'avancée des connaissances durant les 30 dernières années, un classement des AE plus détaillé et basé sur la physiopathologie, permettrait d'améliorer la validité interne des prochaines études sur la mortalité par AE en diminuant le nombre d'AE de cause indéterminée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 07/07/17

LE DOYEN
J.P. ROMANET



LA PRESIDENTE DE LA THESE
PROFESSEUR L. BOUILLET

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : mécanisme d'activation mastocytaire au cours des angioœdèmes et urticaires (adaptée selon Berard et al. Ann Dermatol Venereol 2003;130:1S10-15)	13
Figure 2 : Mécanisme pharmacologique des angioœdèmes secondaires aux AINS	15
Figure 3 : Mécanisme physiopathologique des angioœdèmes bradykiniques	16
Figure 4 : Classification des angioœdèmes selon le mécanisme physiopathologique.....	20
Figure 5 : Eléments distinctifs d'interrogatoire et cliniques des angioœdèmes histaminiques et bradykiniques	20
Figure 6: Diagramme de flux des cas de décès issus de la pharmacovigilance	29
Figure 7 : Diagramme de flux des cas issus des certificats de décès	29
Figure 8 : nombre de cas d'angioœdèmes selon la cause estimée, entre 2000 et 2014.....	34
Figure 9 : âges au décès selon le type d'angioœdème.....	34
Figure 10 : Comorbidités selon le type d'angioœdème.....	35
Figure 11 : HTA et comorbidités selon la cause.....	35
Figure 12 : Classification des angioœdèmes cervico-faciaux selon la CIM-10 actuelle	37
Figure 13 : Classification des angioœdèmes d'après la CIM-11 et remarques effectuées (juillet 2017). 40	
Figure 14 : Phases de développement de la CIM 11 entre Mars 2015 et mai 2018	41
Tableau 1: grades des réactions anaphylactiques selon Ring & Messner	12
Tableau 2 : Eléments d'orientation biologiques et cliniques pour le diagnostic des angioœdèmes.....	23
Tableau 3 : décès par angioœdème bradykinique, histaminique ou de mécanisme indéterminé entre 2000 et 2014 en France.....	30
Tableau 4 : Prévalences des angioœdèmes en population générale.	32

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ D. LoVerde, D. Clark Files and al. Angioedema, *Critical Care Medicine* 45, n° 4 (2017): 725- 35, doi:10.1097/CCM.0000000000002281.
- ² A. Smith and al., The Burden of Angioedema on United States Emergency Departments: 2006–2010, *The Laryngoscope* 127, n° 4 (2017): 828- 34, doi:10.1002/lary.26336.
- ³ L.M. Poulos and al., Trends in Hospitalizations for Anaphylaxis, Angioedema, and Urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120, n° 4 (2007): 878- 84, doi:10.1016/j.jaci.2007.07.040.
- ⁴ I. Boccon-gibod, Urticaire/angioedème histaminique ou bradykinique ?, *Revue Française d'Allergologie* 52, n° 4 (2012): 327- 32, doi:10.1016/j.reval.2012.02.154.
- ⁵ I. Boccon-Gibod et L. Bouillet, « Les angioédèmes dans l'urticaire », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Urticaire, 141, Supplement 3 (novembre 2014): S586- 95, doi:10.1016/S0151-9638(14)70162-0.
- ⁶ F. Bérard et al., Immunological and non immunological mechanisms in urticaria, *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 130 Spec No 1 (2003): 1S10-15.
- ⁷ A.Gonzalez-Estrada and al, Epidemiology of Anaphylaxis at a Tertiary Care Center: A Report of 730 Cases, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 118, n° 1 (2017): 80- 85, doi:10.1016/j.anai.2016.10.025.
- ⁸ Ticha Limswan et Pascal Demoly, Acute Symptoms of Drug Hypersensitivity (Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis, Anaphylactic Shock), *The Medical Clinics of North America* 94, n° 4 (2010): 691- 710, x, doi:10.1016/j.mcna.2010.03.007.
- ⁹ S.Axelrod and M.Davis-Lorton, Urticaria and Angioedema, *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York* 78, n° 5 (2011): 784- 802, doi:10.1002/msj.20288.
- ¹⁰ T. Zuberbier and al, Epidemiology of Urticaria: A Representative Cross-Sectional Population Survey, *Clinical and Experimental Dermatology* 35, n° 8 (2010): 869- 73, doi:10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x.
- ¹¹ R. H. Champion et al., Urticaria and Angio-Oedema. A Review of 554 Patients, *The British Journal of Dermatology* 81, n° 8 (1969): 588- 97.
- ¹² J.A. Bernstein and al., Angioedema in the Emergency Department: A Practical Guide to Differential Diagnosis and Management, *International Journal of Emergency Medicine* 10, n° 1 (2017): 15, doi:10.1186/s12245-017-0141-z.
- ¹³ M. L. Kowalski and al, Classification and Practical Approach to the Diagnosis and Management of Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *Allergy* 68, n° 10 (2013): 1219- 32, doi:10.1111/all.12260.
- ¹⁴ N.Inomata, Recent Advances in Drug-Induced Angioedema, *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology* 61, n° 4 (2012): 545- 57, doi:10.2332/allergolint.12-RAI-0493.
- ¹⁵ K. Kulthanan and al., Angioedema: Clinical and Etiological Aspects, *Clinical & Developmental Immunology* 2007 (2007): 26438, doi:10.1155/2007/26438.

-
- ¹⁶ A. Nosbaum and al, Prevention of Nonsteroidal Inflammatory Drug-Induced Urticaria and/or Angioedema, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 110, n° 4 (avril 2013): 263- 66, doi:10.1016/j.anai.2012.12.002.
- ¹⁷ D. Stevenson, Aspirin and NSAID Sensitivity, *Immunology and Allergy Clinics of North America* 24, n° 3 (2004): 491- 505, vii, doi:10.1016/j.iac.2004.03.001.
- ¹⁸ K. Obtutowicz, Bradykinin-mediated angioedema, *Polish Archives of Internal Medicine* 126, n° 1- 2 (2016): 76- 85, doi:10.20452/pamw.3273.
- ¹⁹ O. Roche and al., Hereditary Angioedema: The Mutation Spectrum of SERPING1/C1NH in a Large Spanish Cohort, *Human Mutation* 26, n° 2 (2005): 135- 44, doi:10.1002/humu.20197.
- ²⁰ G. Tappeiner, H. Hintner, and K. Wolff, Reticulate Urticarial Erythema in Hereditary Angio-Oedema , *The British Journal of Dermatology* 102, n° 5 (mai 1980): 621- 22.
- ²¹ K. Bork and al, Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course, *The American Journal of Medicine* 119, n° 3 (mars 2006): 267- 74, doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.064.
- ²² JA. Bernstein, HAE Update: Epidemiology and burden of disease, *Allergy and Asthma Proceedings* 34, n° 1 (2013): 3- 6, doi:10.2500/aap.2013.34.3623.
- ²³ Bork et al., Hereditary Angioedema : New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course, *The American Journal of Medicine* 119, n° 3 (mars 2006): 267- 74, doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.064..
- ²⁴ K. Bork and al., Hereditary Angioedema with Normal C1-INH with versus without Specific F12 Gene Mutations, *Allergy* 70, n° 8 (2015): 1004- 12, doi:10.1111/all.12648.
- ²⁵ L. Bouillet and al, Disease Expression in Women with Hereditary Angioedema », *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199, n° 5 (novembre 2008): 484.e1-4, doi:10.1016/j.ajog.2008.04.034.
- ²⁶ L. Bouillet and al, Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor in a French Cohort: Clinical Characteristics and Response to Treatment with Icatibant, *Immunity, Inflammation and Disease* 5, n° 1 (2017): 29, doi:10.1002/iid3.137.
- ²⁷ M. Cicardi and al., Evidence-Based Recommendations for the Therapeutic Management of Angioedema Owing to Hereditary C1 Inhibitor Deficiency: Consensus Report of an International Working Group, *Allergy* 67, n° 2 (2012): 147- 57, doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x.
- ²⁸ L. Zingale and al, Acquired Deficiency of the Inhibitor of the First Complement Component: Presentation, Diagnosis, Course, and Conventional Management, *Immunology and Allergy Clinics of North America* 26, n° 4 (2006): 669- 90, doi:10.1016/j.iac.2006.08.002.
- ²⁹ A. Bygum et H. Vestergaard, Acquired Angioedema--Occurrence, Clinical Features and Associated Disorders in a Danish Nationwide Patient Cohort, *International Archives of Allergy and Immunology* 162, n° 2 (2013): 149- 55, doi:10.1159/000351452.
- ³⁰ P. Kolkhir and al, Comorbidity and Pathogenic Links of Chronic Spontaneous Urticaria and Systemic Lupus Erythematosus--a Systematic Review, *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 46, n° 2 (2016): 275- 87, doi:10.1111/cea.12673.
- ³¹ Duncan J. Campbell, Henry Krum, et Murray D. Esler, « Losartan Increases Bradykinin Levels in Hypertensive Humans », *Circulation* 111, n° 3 (25 janvier 2005): 315- 20, doi:10.1161/01.CIR.0000153269.07762.3B.

-
- ³² Donald R. Miller et al., « Angioedema Incidence in US Veterans Initiating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors », *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 51, n° 6 (juin 2008): 1624- 30, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110270.
- ³³ N. Bonner and al, « Development and Validation of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) Induced Angioedema Investigator Rating Scale and Proposed Discharge Criteria », *BMC Health Services Research* 17, n° 1 (2017): 366, doi:10.1186/s12913-017-2274-4.
- ³⁴ NJ Brown and al Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema, hypertension, *54(3)* 516-523 doi:10.116/HYPERTENSIONAHA.109.13197.
- ³⁵ J. B. Byrd and al, Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Associated Angioedema with Transplant and Immunosuppressant Use, *Allergy* 65, n° 11 (2010): 1381- 87, doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02398.x.
- ³⁶ F. Myslimi and al, Orolingual Angioedema During or After Thrombolysis for Cerebral Ischemia, *Stroke* 47, n° 7 (2016): 1825- 30, doi:10.1161/STROKEAHA.116.013334.
- ³⁷ M. Cicardi and al, Classification, Diagnosis, and Approach to Treatment for Angioedema: Consensus Report from the Hereditary Angioedema International Working Group, *Allergy* 69, n° 5 (mai 2014): 602- 16, doi:10.1111/all.12380.
- ³⁸ Charles Faisant and al, Idiopathic Non-Histaminergic Angioedema: Successful Treatment with Omalizumab in Five Patients, *Journal of Clinical Immunology* 37, n° 1 (2017): 80- 84, doi:10.1007/s10875-016-0345-7.
- ³⁹ Cicardi and al, Classification, Diagnosis, and Approach to Treatment for Angioedema.
- ⁴⁰ C. Faisant and al, Idiopathic Histaminergic Angioedema without Wheals: A Case Series of 31 Patients, *Clinical and Experimental Immunology* 185, n° 1 (2016): 81- 85, doi:10.1111/cei.12789.
- ⁴¹ LC. Zingale et al., Angioedema without Urticaria: A Large Clinical Survey », *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 175, n° 9 (2006): 1065- 70, doi:10.1503/cmaj.060535.
- ⁴² S. Bohra et al., Clinicopathological Significance of Melkersson-Rosenthal Syndrome, *BMJ Case Reports* 2015 (2015), doi:10.1136/bcr-2015-210138.
- ⁴³ SL. Bahna and JL. Oldham, Munchausen Stridor-a Strong False Alarm of Anaphylaxis, *Allergy, Asthma & Immunology Research* 6, n° 6 (2014): 577- 79, doi:10.4168/air.2014.6.6.577.
- ⁴⁴ MI Montañez and al., « Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis », *Frontiers in Immunology* 8 (2017): 614, doi:10.3389/fimmu.2017.00614.
- ⁴⁵ L. Bouillet and al., « Angioedème récurrent : démarche diagnostique et place de la biologie », *Revue Française d'Allergologie* 53, n° 6 (2013): 528- 32, doi:10.1016/j.reval.2013.01.053.
- ⁴⁶ J.A. Bernstein and al., Angioedema in the Emergency Department: A Practical Guide to Differential Diagnosis and Management, *International Journal of Emergency Medicine* 10, n° 1 (2017): 15, doi:10.1186/s12245-017-0141-z.
- ⁴⁷ Timothy Craig and al., WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema, *The World Allergy Organization Journal* 5, n° 12 (2012): 182, doi:10.1097/WOX.0b013e318279affa.
- ⁴⁸ T. Craig and al., Efficacy of Human C1 Esterase Inhibitor Concentrate Compared with Placebo in Acute Hereditary Angioedema Attacks, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124, n° 4 (2009): 801- 8, doi:10.1016/j.jaci.2009.07.017.

⁴⁹ M. Cicardi and al., Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema, *The New England Journal of Medicine* 363, n° 6 (2010): 532- 41, doi:10.1056/NEJMoa0906393.

⁵⁰ Murat Baş and al., A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor-Induced Angioedema, *The New England Journal of Medicine* 372, n° 5 (2015): 418- 25, doi:10.1056/NEJMoa1312524.

⁵¹ A. Bygum, Hereditary Angio-Oedema in Denmark: A Nationwide Survey, *The British Journal of Dermatology* 161, n° 5 (2009): 1153- 58, doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x.

⁵² Susan J. Kim et al., « Angioedema Deaths in the United States, 1979-2010 », *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 113, n° 6 (décembre 2014): 630- 34, doi:10.1016/j.anai.2014.09.003.

⁵³ K. Bork, J. Hardt, and al., Fatal Laryngeal Attacks and Mortality in Hereditary Angioedema Due to C1-INH Deficiency, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130, n° 3 (2012): 692- 97, doi:10.1016/j.jaci.2012.05.055.

⁵⁴ « Classification internationale des maladies », *Wikipédia*, 28 mai 2017, https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Classification_internationale_des_maladies&oldid=137737488.

Résumé

Introduction : Il existe 2 grands mécanismes étiologiques des angioœdèmes (AE) isolés cervico-faciaux : bradykinique, par anomalie congénitale ou acquise du métabolisme de la bradykinine, et histaminique, par dégranulation mastocytaire spécifique (allergique) ou non spécifique. L'objectif de notre étude était de déterminer quelle étiologie était la plus fréquente dans les cas de décès par AE asphyxiant. Il s'agit de la 1^e étude nationale des cas d'angioœdèmes cervico-faciaux mortels.

Méthode : Nous avons colligé les cas de décès par AE isolés asphyxiants déclarés en France entre 2000 et 2014 via les certificats de décès et la base nationale de pharmacovigilance. Les cas ont été expertisés et classés selon le mécanisme étiologique qui paraissait le plus probable : histaminique, bradykinique, ou indéterminé quand ni l'une ni l'autre des deux étiologies ne pouvait être approchée. Les AE associés à une anaphylaxie sévère (choc anaphylactique, asthme) étaient exclus.

Résultats : 1090 cas de décès avec mention d'angioœdème ont été analysés entre 2000 et 2014 : 888 dans la base nationale du centre d'épidémiologie des décès et 202 dans la base nationale de la pharmacovigilance. L'angioœdème a été retenu comme cause du décès par asphyxie dans 342 cas. La mortalité globale par AE asphyxiant, toutes causes confondues est estimée à 0.36/million d'habitants (IC 95 à 0.23-0.54). L'étiologie bradykinique a été retenue dans 129 cas. Le taux de décès par millions d'habitants était de 0,14 (IC 95 : 0.06 - 0.26). La létalité est de 0.270 pour mille patients atteints d'AEB par an (IC 95 : 0.123-0.514). L'étiologie histaminique a été retenue dans 96 cas (93 dans la base du CépiDC et 3 dans la BNPV) soit un taux de décès par millions d'habitants à 0,09 (IC 95 : 0,03 - 0,21). La létalité est de 0.006 pour mille patients atteints d'AEHi par an (IC 95 : 0.002-0.013). 117 cas de décès par AE n'ont pu être classés selon leur mécanisme physiopathologique dans les bases de données étudiées.

Conclusion : L'étiologie bradykinique était la cause de décès majoritairement retenue entre 2000 et 2014. Au vu des prévalences très faibles des AEB au regard des AEHi, ces résultats vont dans le sens d'un risque 45 fois supérieur de décès par AEB asphyxiant que par AEHi. Ainsi la particulière gravité d'un épisode doit faire évoquer l'hypothèse bradykinique et réévaluer rapidement un traitement de première ligne qui serait inadapté. Par ailleurs, l'ensemble des cas d'AE histaminique évoquaient une allergie, et aucune urticaire chronique ou mastocytose n'a été mentionnée dans les comorbidités des patients étudiés : ceci nous permet de continuer à rassurer les patients présentant des AE dans le cadre de ces 2 pathologies. Une évolution de la

classification statistique internationale des maladies (CIM) utilisée pour l'exploitation des certificats de décès est prévue pour 2018. Au vu de l'avancée des connaissances durant les 30 dernières années, un classement des AE plus détaillé et basé sur la physiopathologie, permettrait d'améliorer la validité interne des prochaines études sur la mortalité par AE.