

# L'angioedème : toujours allergique ? \*

Dr P. Kaeser  
HNE-Portalès

L'angioedème est une tuméfaction localisée du tissu sous-cutané provoqué par une augmentation locale de la perméabilité vasculaire sous l'effet de l'accumulation de médiateurs vasodilatateurs in situ. Il survient essentiellement dans les zones où le tissu sous-cutané est lâche (visage, oreilles, organes génitaux et extrémités) mais peut apparaître dans toute région du corps. Il est transitoire, mal délimité et souvent plus douloureux (cuisson, brûlure) que prurigineux.

L'angioedème est fréquent en pratique courante et ses étiologies sont multiples. Lorsqu'il est associé à une urticaire, il est généralement lié soit à une dégranulation des mastocytes (libération d'histamine) ou à une inhibition de la cyclo-oxygénase (accumulation de leucotriènes) et il s'inscrit parfois dans le contexte d'une réaction allergique généralisée (anaphylaxie) et répond classiquement aux antihistaminiques, aux corticoïdes, voire à l'adrénaline. Cette forme d'angioedème réunit les angioedèmes allergiques, les angioedèmes pseudo-allergiques (médicamenteux, par exemple dus aux AINS qui induisent une inhibition de la cyclo-oxygénase avec une déviation du métabolisme de l'acide arachidonique des prostaglandines vers les leucotriènes), les angioedèmes physiques et les angioedèmes idiopathiques.

A l'opposé, certains angioedèmes ne s'accompagnent pas d'urticaire et ne répondent ni aux antihistaminiques, ni aux corticoïdes, ni à l'adrénaline. Ils sont liés à une anomalie du métabolisme de la bradykinine. Là aussi, ils peuvent avoir une étiologie médicamenteuse (IEC, antagonistes de l'angiotensine II?), mais il peut aussi s'agir de formes rares d'angioedèmes héréditaires ou liés à un déficit acquis en C1-inhibiteur. La littérature tend actuellement à les qualifier d'angioedèmes bradykiniques. (Tab. 1).

Dans les formes bradykiniques, surtout héréditaires, l'angioedème peut toucher la paroi de l'intestin générant des douleurs abdominales souvent intenses (abdomen pseudo-

chirurgical) et présente un tropisme très fort pour la région laryngée, pouvant entraîner une obstruction totale des voies respiratoires en moins de quatre heures, obstruction potentiellement mortelle.

## Angioedèmes déclenchés par la bradykinine

Ils ne comportent généralement pas d'urticaire. Quatre entités ont été identifiées :

- angioedèmes sur IEC ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ;
- angioedèmes héréditaires sur déficit en C1-INH (types I et II) ;
- angioedèmes héréditaires sans déficit en C1-INH (types III) ;
- angioedèmes sur déficit acquis en C1-INH.

En dehors de la toux (5-20% des cas), des réactions anaphylactoides en hémodialyse et des réactions d'hypotension sévère lors de transfusions sanguines, les IEC peuvent dans 0.2 à 1.6% des cas, déclencher des épisodes d'angioedème. Si plus de 50% des épisodes surviennent durant la première semaine de traitement, plus de 25% des cas se produisent plusieurs mois, voire des années après la mise en place du traitement. Les IEC sont donc contre-indiqués chez tout patient qui a déjà souffert d'angioedème, quelle qu'en soit la cause. Une étude récente a mis en cause également les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II, démontrant aussi chez eux une augmentation du taux sanguin de bradykinine. Il faut donc, en cas d'angioedème induit par les IEC, opter pour un autre traitement de substitution mais cette attitude pourrait être revue à la faveur de nouvelles publications.

## Angioedème héréditaire (AH)

L'AH se caractérise par des épisodes d'angioedème spontanés, récidivants (plus de six à douze épisodes par an chez 70% des patients), d'une durée de deux à cinq jours et potentiellement mortels. Ces épisodes surviennent principalement au niveau des extrémités, du visage et des organes génitaux. Plus de 50% des patients présentent un œdème laryngé au moins une fois dans leur vie et plus de 70% des

patients présentent une atteinte abdominale isolée ou associée à l'angioedème, se traduisant par des douleurs souvent intenses, des vomissements, des diarrhées et des symptômes d'hypovolémie.

L'AH de type I (80-85% des cas) est caractérisé par de faibles taux de C1-INH, l'AH de type II (15-20%) présente des taux normaux ou élevés de C1-INH mais avec une anomalie fonctionnelle et l'AH de type III (rare) est caractérisé par un taux et une fonction de C1-INH normaux mais une mutation du facteur XII œstrogéno-dépendante. La bradykinine est, on le sait maintenant, le médiateur-clé des crises d'AH. Le C1-INH intervient essentiellement par régulation de la production de bradykinine dans le système kallikréine-kinine. (Tableau 2).

Le dépistage d'un AH se fait par dosage du C1-INH, du C4, du C1q et mesure de l'activité fonctionnelle du C1-INH. (Tableau 3).

## Traitement

### de l'angioedème héréditaire

Il concerne le traitement des crises aiguës et le traitement prophylactique à court terme et à long terme. Les concentrés de C1-INH traitent et préviennent efficacement les crises d'AH. A défaut, le plasma frais congelé (PFC) peut remplacer les concentrés de C1-INH mais de manière beaucoup moins efficace. L'icatibant (Firazyr®), nouvelle substance arrivée sur le marché, constitue une alternative séduisante à ces approches plus classiques. Ces substances peuvent aussi être administrées en prophylaxie à court terme, par exemple une heure avant une intervention dentaire ou chirurgicale au niveau du visage ou du cou ou avant une intubation endotrachéale. Une prophylaxie à court terme peut également être réalisée par des androgènes atténués tel que le Danazol (Danatrol®) ou des agents anti-fibrinolytiques, tel que l'acide tranéxamique (Cyclopron®).

Le traitement de la crise aiguë repose donc actuellement sur deux substances, l'icatibant, antagoniste spécifique des récepteurs B2 qui gèrent les actions physiologiques de la bradykinine, en particulier la

vasodilatation, et un C1-INH recombinant humain (Berinert®) produit dans le lait de lapines transgéniques. Ces deux substances doivent être utilisées dans toute crise sévère, c'est-à-dire située au-dessus des épaules ou s'accompagnant de douleurs abdominales importantes. L'icatibant a pour lui la rapidité d'entrée en action et la facilité d'administration (injection sous-cutanée) au prix d'effets secondaires à type de douleur et d'érythème au point d'injection. Les concentrés de C1-INH sont administrés dans les mêmes indications mais par voie intraveineuse et plus lentement que l'icatibant. En cas de crise aiguë, l'acide tranéxamique est

souvent associé à une des deux substances pendant 48 heures. Il peut aussi être utilisé seul pour une crise modérée. Il faut rappeler ici que les corticoïdes, les anti-histaminiques et l'adrénaline sont inutiles dans ce type d'angioedème !

Ces mêmes agents peuvent être utilisés dans la prophylaxie à long terme si les crises sont fréquentes (< 1 mois) ou se compliquent d'un œdème laryngé. Dans le cas où les crises sont moins sévères, les androgènes constituent une alternative acceptable pour la prophylaxie à long terme. Ils augmentent en quatre à cinq jours les taux de C1-INH et de C4 à la norme mais il faut tenir compte de leurs nombreux

effets secondaires (prise de poids, virilisation, myalgies, céphalées, fatigue, dépression, nausées, tumeurs hépatiques) et utiliser les doses minimales efficaces. Chez la femme jeune ou la femme enceinte et l'enfant, il faut privilégier l'utilisation de l'acide tranéxamique en raison d'effets secondaires moins néfastes mais il faut tenir compte d'une efficacité légèrement inférieure à celle des androgènes atténués.

Enfin, une éducation stricte du patient pour lui apprendre à éviter ou anticiper les facteurs déclenchant et à se comporter en cas d'épisode débutant est bien-sûr indispensable.

## Le dispositif neuchâtelois de prise en charge de la pandémie d'influenza (H1N1) 2009

### Une situation exceptionnelle

La pandémie de grippe H1N1 2009 a mis en œuvre des moyens sanitaires encore jamais atteints. A son niveau, le canton de Neuchâtel a veillé dans cette crise à appliquer la stratégie évolutive et les recommandations de l'Office fédéral de la santé publique dictées par la situation et résumées au tableau 1. La grippe 2009 s'est avérée finalement beaucoup moins sévère qu'on pouvait le prévoir initialement. Mais elle confirme le type de menaces auxquelles les professionnels de la santé doivent se préparer à faire face.

**Tableau 1.** Les 4 volets de la stratégie fédérale contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009

Printemps 2009 <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévenir la propagation de la grippe à partir de cas importés.</li> <li>• Détecter et gérer les flambées de cas de grippe.</li> <li>• Réduire l'impact sur le système sanitaire, social et économique.</li> </ul>
Été 2009 <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintenir les flambées locales de grippe à un niveau modéré.</li> <li>• Protéger les personnes qui courent un risque accru de complications.</li> <li>• Réduire la morbidité et la mortalité due à la grippe.</li> </ul>
Automne 2009 <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mettre la vaccination à disposition.</li> <li>• Adapter le système de surveillance (effets secondaires vaccinaux).</li> <li>• Maintenir les mesures d'hygiène et de comportement.</li> </ul>
Hiver 2010 <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assurer le système de surveillance (2ème vague, grippe saisonnière).</li> <li>• Conserver l'acquis relatif aux mesures d'hygiène.</li> <li>• Maintenir l'offre vaccinale.</li> </ul>

<sup>1</sup> Grippe A (H1N1) Stratégie nationale de santé publique – Etat en mai 2009 – Courrier aux médecins cantonaux.

<sup>2</sup> Grippe A (H1N1) – Adaptation de la stratégie de santé publique pour l'été 2009 – Bull. OFSP 29 du 13.7.2009.

<sup>3</sup> Grippe pandémique (H1N1) 2009 – Adaptation de la stratégie de santé publique (état décembre 2009) – Bull. OFSP du 14.12.2009.

<sup>4</sup> Grippe H1N1 : Stratégie après la vague pandémique 2009 et perspective 2010 – Bull. OFSP du 8.3.2010.

Le présent article expose les faits relatifs à la prise en charge des malades et à la campagne de vaccination effectuée dans le canton, ainsi que les leçons principales qu'on peut en tirer.

### La prise en charge des cas de grippe dans le canton de Neuchâtel

Sous la gouverne de l'état-major cantonal de conduite de crise et de la délégation du Conseil d'Etat à la pandémie, le Service cantonal de la santé publique (SCSP) a constitué une cellule travaillant étroitement avec les partenaires de la santé : HNE, médecins praticiens, médecins scolaires, NOMAD, etc. Le SCSP a pu ainsi coordonner les mesures de santé publique comme la surveillance de l'épidémie, l'organisation du traitement des malades, la vaccination, la prévention et l'hygiène.

L'Hôpital neuchâtelois (HNE) a joué un rôle central en mettant à disposition des ressources importantes. Il a canalisé dans ses établissements toute la consultation ambulatoire en lien avec la grippe jusqu'à ce que la dispersion de la maladie dépasse ses capacités et nécessite la montée en puissance du système par le recours aux praticiens installés. Une consultation hospitalière renforcée a permis d'éviter la réquisition